

РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск 33

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ

в терапии болезней кожи

ЗАО "Ретиноиды"
Москва – 2014

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, фармации, физиологии, гистологии. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических свойств субстанций и готовых лекарственных форм с дерматотропной активностью, аптечным работникам, а также студентам, аспирантам и преподавателям медицинских специальностей, гистологам.

Альманах финансирует и издаёт 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, orelhisret@orl.ru
Интернет: www.retinoids.ru, www.orelhist.ru

Глубокоуважаемые коллеги–дерматологи!

В Ваших руках – 33-й выпуск Альманаха "Ретиноиды". В I части этого выпуска Вы найдёте Инструкцию по применению масляного раствора Ретинола пальмитата для приёма внутрь, статьи по его специфической и общей фармакологической активности и фармакокинетике. Отдельные публикации посвящены применению препарата в лечении больных с нарушениями кератинизации, себорейным дерматитом и акне. Во II части Альманаха опубликованы сообщения о разрабатывающихся и только что выведенных на фармацевтический рынок препаратах. Здесь же Вы найдёте методические статьи наших сотрудников. Наверняка Вас заинтересует публикация О.В. Калининой об использовании пункционной биопсии кожи волосистой части головы для диагностики андрогензависимого возрастного себорейного дерматита. В сообщениях Г.А. Пьявченко изложены результаты применения автоматизированного комплекса для оценки поведенческих реакций лабораторных животных. В III части представлены сведения о патентной работе предприятия, регистрации готовых лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Как обычно, приведены список научных публикаций сотрудников за последние 3 года и перечень наиболее крупных, фундаментальных поступлений в библиотеку.

С пожеланием успехов,

В.И. Ноздрин

ВИДЕСТИМ®



КЛИНИЧЕСКИ ПРОВЕРЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

- Восстанавливает эпителиальные ткани
- Снижает процессы кератинизации
- Применяется для лечения заболеваний, связанных с нарушением регенерации и ороговения кожи
- Входит в список ЖНВЛП

ВИТАМИН А



Р N001403/01

ЗАО «РЕТИНОИДЫ»

111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5, тел.: +7 (495) 648-29-62

WWW.RETINOIDS.RU

I

**Ретинола пальмитат,
масляный раствор
для приёма внутрь**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата
для медицинского применения
РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ

Регистрационный номер: P N000550/01.

Торговое название препарата: Ретинола пальмитат.

МНН или группировочное название: ретинол.

Лекарственная форма: раствор для приёма внутрь.

Состав:

Активное вещество: ретинола пальмитат (витамин А) (в пересчёте на 100 %) – 55,1 г.

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, масло рапсовое до 1 л.

В 1 мл раствора содержится около 100000 МЕ ретинола пальмитата (1 капля препарата из капельницы или глазной пипетки содержит ретинола пальмитата около 3300 МЕ). 1 мг ретинола пальмитата соответствует 1817 МЕ.

Описание: прозрачная маслянистая жидкость от светло-жёлтого до жёлтого цвета без прогорклого запаха.

Фармакотерапевтическая группа: витамин.

Код АТХ (A11CA01).

Фармакологические действие

Витамин А оказывает общеукрепляющее действие, нормализует тканевый обмен, участвует в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), синтезе мукополисахаридов, белков, липидов, в минеральном обмене, процессах образования холестерина. Усиливает выработку липазы и трипсина, усиливает миелопоэз, процессы клеточного деления. Оказывает положительное влияние на функцию слёзных, слюнных и потовых желёз; повышает устойчивость к заболеваниям слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника; повышает устойчивость организма к инфекции. Усиливает деление эпителиальных клеток кожи, омолаживает клеточную популяцию, тормозит процессы кератинизации, усиливает синтез гликозаминогликанов, активизирует взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и с клетками эпидермиса. Стимулирует регенерацию клеток. Участвует в процессах фоторецепции (способствует адаптации человека к темноте). Местное действие обусловлено наличием на поверхности клеток эпителия специфических ретинолсвязывающих рецепторов.

Показания к применению

Гиповитаминоз, авитаминоз А. В комплексной терапии:

- инфекционно-воспалительных заболеваний (корь, дизентерия, грипп, трахеиты, бронхиты и т.д.);
- поражений и заболеваний кожи (трещины, ихтиозиформные эритродермии, угревая сыпь, гиперкератоз, себорейный дерматит, псориаз, нейродермит, некоторые формы экземы, туберкулёз кожи);
- заболеваний глаз (пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалация, экземазные поражения век);
- желудочно-кишечных заболеваний (эрозивного гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки);
- цирроза печени.

Назначают для профилактики образования конкрементов в желчных и мочевыводящих путях.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз А, беременность, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, острые воспалительные заболевания кожи.

С осторожностью применять при нефрите, сердечной недостаточности II–III ст., алкоголизме, вирусном гепатите, почечной недостаточности, в пожилом и детском возрасте.

Беременность и лактация

Не рекомендуется приём препарата в период беременности и грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Применение препарата необходимо проводить под наблюдением врача.

Препарат принимают внутрь после еды рано утром или поздно вечером.

Лечебные дозы для взрослых при авитаминозах лёгкой и средней степени тяжести составляют до 33000 МЕ/сут., для детей – 1000–5000 МЕ/сут. в зависимости от возраста.

При заболеваниях глаз назначают взрослым – 50000–100000 МЕ в сутки и одновременно 0,02 г рибофлавина.

В дерматологии при лечении угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермий у взрослых по 100000–300000 МЕ/сут., детям по 5000–10000 МЕ/кг в сутки.

При заболеваниях кожи назначают взрослым в сутки по 50000–100000 МЕ ретинола пальмитата.

В гастроэнтерологии – по 50000 МЕ в сутки.

Разовые дозы ретинола пальмитата не должны превышать 50000 МЕ для взрослых и 5000 МЕ для детей. Суточные дозы для взрослых составляют 100000 МЕ и 20000 МЕ для детей. Для лечения угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермий у взрослых – по 100000–300000 МЕ.



Побочные эффекты

У некоторых пациентов при длительном приёме наблюдаются сухость кожи и слизистых оболочек, повышенная чувствительность кожи лица, заеды. Указанные явления проходят самостоятельно при снижении дозы или временной отмене препарата.

При лечении угрей через 7–10 дней приёма наблюдается обострение местной воспалительной реакции, которое не требует дополнительного лечения и в дальнейшем прекращается. В отдельных случаях отмечается непереносимость препарата, что требует его отмены.

Передозировка

Длительный ежедневный приём витамина А (100000 МЕ – детьми, 200000 МЕ – взрослыми) может вызвать интоксикацию, гипervитаминоз А. Симптомы гипervитаминоза А у взрослых – головная боль, сонливость, вялость, гиперемия лица, тошнота, рвота, болезненность в костях нижних конечностей, нарушение походки. У детей могут наблюдаться: повышение температуры, сонливость, потливость, рвота, кожные высыпания. При появлении симптомов передозировки препарат следует отменить. Избыток ретинола пальмитата выводится из организма приёмом

внутри алкоголя. При резко выраженных симптомах интоксикации следует назначить внутрь глюкокортикостероиды.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Во время длительной терапии тетрациклинами не рекомендуется назначать витамин А (увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии).

Салицилаты и глюкокортикостероиды уменьшают риск развития побочных эффектов.

Колестирамин, колестипол, минеральные масла, неомицин уменьшают абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение дозы).

Пероральные контрацептивы увеличивают концентрацию витамина А в плазме.

Изотретиноин увеличивает риск возникновения токсического эффекта.

Витамин Е снижает токсичность, абсорбцию, депонирование в печени и использование витамина А; высокие дозы витамина Е могут снизить запасы витамина А в организме.

Ослабляет эффект препаратов кальция, увеличивает риск развития гиперкальциемии.

Особые указания

Не принимают одновременно поливитаминные комплексы, содержащие витамин А, во избежание передозировки.

Форма выпуска

Раствор для приёма внутрь 100000 МЕ/мл.

По 10, 15, 20, 30, 50, 100, 150 и 200 мл во флаконах тёмного стекла. По 10, 15, 20, 30, 50, 100 мл во флаконах для капель тёмного стекла, в комплекте с капельницей и по 150, 200 мл во флаконах для капель тёмного стекла.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 10 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА

*В.И. Ноздрин, И.Я. Конь, К.С. Гузев, Ю.Т. Волков¹
ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Ретинола пальмитат в виде раствора для приёма внутрь в масле 100000 МЕ/мл – это лекарственный препарат, содержащий биологически активную форму витамина А. Витамин А в виде ретинола пальмитата (РП) всасывается из кишечника и депонируется в печени. Будучи естественным для организма веществом, РП обладает многообразием фармакологических свойств. Тканями-мишенями для РП являются эпителии пищеварительного тракта, кожи, глаз, лёгких. Его влияние на эти ткани складывается из локального и общего эффектов. Местное действие опосредовано наличием на клеточной мембране эпителиоцитов специфических ретинолсвязывающих рецепторов. На клеточном уровне РП участвует в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), синтезе гликозаминогликанов, белков, липидов, в минеральном обмене и образовании холестерина. Препараты, содержащие РП, регулируют процессы регенерации; в частности, в коже они усиливают пролиферацию кератиноцитов, уменьшают количество клеток, идущих по пути терминальной дифференцировки, тем самым тормозя процессы кератинизации; активируют взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и с клетками эпидермиса.

Общее действие РП заключается в усилении миелопоэза, реакций гуморального и клеточного иммунитета. Обеспечивая оптимальные условия протекания биохимических и физиологических процессов, витамин А нормализует тканевый обмен, повышает устойчивость слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника к воздействию неблагоприятных факторов, оказывает общеукрепляющее действие.

Раствор Ретинола пальмитата для приёма внутрь в масле 100000 МЕ/мл применяется при гиповитаминозе и авитаминозе А, в комплексной терапии хронических и острых инфекционно-воспалительных бронхолёгочных (корь, грипп, трахеиты, бронхиты, дизентерия и т.д.) и желудочно-кишечных заболеваний (эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), цирроза печени. Основ-

¹ Сообщение является сжатой версией публикации 1993 г. [Альманах "Ретиноиды", вып. 1] (ред.).

ными показаниями к назначению РП в офтальмологии является А-гиповитаминоз (пигментный ретинит, ксерофтальмия, гемералопия, кератомалация). В дерматокосметологической практике РП с успехом используется при нарушениях процессов ороговения, салоотделения и эпителизации. Его применение показано при сухости кожи, ихтиозах, ихтиозиформных эритродермиях, фолликулярном кератозе, угревой сыпи, себорейном дерматите, псориазе, нейродермите, некоторых формах экземы и других дерматозах, сопровождающихся сухостью кожи и/или замедленной эпителизацией.

В процессе доклинических исследований проведено комплексное изучение специфической и общей фармакологической активности раствора Ретинола пальмитата для приёма внутрь в масле 100000 МЕ/мл.

А-витаминные свойства Ретинола пальмитата оценивали по способности препарата увеличивать численность бокаловидных клеток в ворсинках тонкой кишки мышей-самцов линии F1 (C57Bl/6×CBA) массой тела 18–20 г. Показано, что А-витаминные свойства РП проявляются при внутрибрюшинном введении относительно низких доз препарата; с повышением дозы витамина А содержание бокаловидных клеток в эпителии ворсинок быстро достигает максимума и далее, независимо от количества введённого вещества, остаётся на одном уровне.

Ростовую активность Ретинола пальмитата исследовали на модели тяжёлой А-витаминной недостаточности у крыс-самцов популяции Вистар, длительно содержавшихся на полусинтетическом рационе, свободном от витамина А. Критериями гиповитаминоза А служили остановка роста животных (достижение весового плато), появление симптомов светобоязни и конъюнктивита, нарушение волосяного покрова, снижение устойчивости к инфекциям и др. Выявлено, что при внутрижелудочном введении масляного раствора РП (через день по 200 МЕ/жив.) в течение двух недель восстанавливались рост и нормальная двигательная активность подопытных животных, устранялись симптомы авитаминоза, улучшался аппетит.

Влияние избытка Ретинола пальмитата на клетки слизистой оболочки тонкого кишечника

Опыты проведены на растущих крысах-самцах Вистар, у которых вызывали гипервитаминоз А путём внутрижелудочного введения масляного раствора РП в дозе 50000 МЕ/жив. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов тонкой кишки крыс патоморфологические изменения не выявлены. Однако у нескольких крыс на боковых поверхностях ворсинок тонкой кишки обнаружены нарушения рядности

в расположении ядер эпителиальных клеток, изменение высоты и интенсивности окрашивания эпителия ворсинок (по сравнению с остальной частью изучаемого образца), участки с дисконкомплексацией и десквамацией эпителиального пласта. Достоверно, по сравнению с контролем, снизились количество клеток, выстилающих крипту, глубина крипт и показатель митотической активности эпителиоцитов слизистой оболочки тонкого кишечника. Введение избыточной дозы РП сопровождалось достоверным увеличением числа клеточных элементов соединительнотканной стромы ворсинок тонкого кишечника (лимфоцитов и плазмоцитов), что указывает на способность больших доз препарата стимулировать местный иммунитет.

Влияние избыточной дозы Ретинола пальмитата на стабильность мембран митохондрий и лизосом печени крыс

С целью исследовать механизм действия избыточных доз масляного раствора РП на субклеточном уровне была проведена оценка степени повреждения мембран митохондрий и лизосом печени крыс с гипервитаминозом А по абсолютному и относительному уровню неседиментируемой активности малатдегидрогеназы и β -галактозидазы при инкубации органелл в водном растворе и в растворе с тритоном X-100.

Гипервитаминоз у растущих крыс-самцов Вистар вызывали по методике, описанной в предыдущем разделе. К 7-му дню эксперимента после введения 300000 МЕ витамина А у крыс отмечалась задержка роста и снижение количества потребляемого корма. Возникла типичная клиническая картина гипервитаминоза А: изменение волосяного покрова, появление геморрагических корочек вокруг глаз и носа, мышечной слабости, адинамии.

Введение избыточных доз РП сопровождалось достоверным, по сравнению с показателями в контроле, увеличением как абсолютных, так и относительных значений неседиментируемой активности малатдегидрогеназы и β -галактозидазы в водном растворе и растворе с тритоном X-100 и не влияло на их общую каталитическую активность. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о существенных нарушениях стабильности мембранного аппарата митохондрий и лизосом печени крыс под влиянием больших доз РП. Структурная дезорганизация внутренних митохондриальных мембран приводит, в свою очередь, к нарушениям функционирования ферментов дыхательной цепи, локализованных на этих мембранах, и основных процессов энергообеспечения клетки в целом.

Влияние избыточных доз Ретинола пальмитата на активность гликозидаз в печени и тонкой кишке крыс

Гипервитаминоз А у растущих крыс вызывали по методу, описанному в предыдущем разделе. Однократное пероральное введение животным масляного раствора РП в суммарной дозе 350000 МЕ сопровождалось выраженным снижением активности α -L-фукозидазы и тенденцией к снижению активности β -галактозидазы в печени. Активность печёночной β -N-ацетилглюкозаминидазы не изменялась, в то время как активность нейраминидазы значительно возросла, по сравнению с уровнем в контроле.

В слизистой оболочке тонкого кишечника на фоне введения избыточных доз витамина А отмечено резкое снижение активности всех гликозидаз, особенно α -L-фукозидазы и β -галактозидазы. Вероятно, РП проявляет свойства отрицательного аллостерического регулятора, снижая каталитические свойства ферментов.

Гипервитаминоз А сопровождался полярными по направленности изменениями активности нейраминидазы. В печени отмечена резкая активация этого фермента, а в кишечнике – выраженная тенденция к снижению его активности. Полученные результаты нашли подтверждение при изучении содержания в этих органах продуктов ферментативной реакции, катализируемой нейраминидазой, – свободных сиаловых кислот. Относительное содержание сиаловых кислот в гомогенатах печени возросло почти в 2 раза, а в кишечнике снижалось почти в 2 раза, по сравнению с контрольными показателями.

В целом, изменение активности гликозидаз при введении избытка РП выражено в большей степени в кишечнике, чем в печени. Результаты исследования указывают на особую чувствительность слизистой оболочки кишечника к действию витамина А и позволяют отнести этот орган к органам-мишеням для данного витамина.

Влияние Ретинола пальмитата на состав гликопротеидной фракции крови крыс с недостаточностью витамина А

Проведено исследование обратимости сдвигов в содержании и соотношении фракций гликопротеидов в крови крыс с А-витаминной недостаточностью при её коррекции большими дозами витамина А. Пероральное в течение двух дней введение крысам масляного раствора РП (по 1500 МЕ/жив.) приводило к повышению содержания 3-й и 4-й гликопротеидных фракций и суммарного содержания гликопротеидов в крови, по сравнению с их уровнем у животных с авитаминозом А. Однако уровень

указанных показателей не достигал параметров группы интактных животных.

Содержание белковых фракций крови под влиянием РП при его введении в течение 2 дней менялось незначительно, по сравнению с таковым у животных с авитаминозом А, не получавших этот препарат. Содержание α -глобулинов оставалось резко сниженным, а γ -глобулинов – повышенным, по сравнению с показателями интактного контроля.

Более длительное введение раствора РП в масле (по 1000 МЕ/сут.) через день в течение 12 суток полностью восстанавливало содержание и соотношение как белковых, так и гликопротеидных фракций крови до уровня здоровых интактных животных.

Влияние Ретинола пальмитата на содержание в печени цитохрома Р-450

В ряде работ было установлено, что недостаточность витамина А у экспериментальных животных ведёт к снижению уровня цитохрома Р-450 в печени. Изучена возможность обратимости сдвигов содержания цитохрома Р-450 в печени крыс с тяжёлым авитаминозом А при пероральном введении масляного раствора РП. Экспериментальные животные получали РП в течение 9 дней в ежедневной дозе 100 МЕ. Введение РП приводило к повышению содержания цитохрома Р-450 в гомогенатах печени до его уровня у животных контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности практически полного восстановления уровня цитохрома Р-450 в печени после коррекции гиповитаминоза А лекарственными препаратами, содержащими ретиноиды.

Влияние Ретинола пальмитата на межклеточные взаимодействия в эпителии кожи и слизистой оболочки тонкого кишечника

Согласно данным литературы, витамин А оказывает выраженное влияние на клеточную адгезию и межклеточные контакты. В условиях *in vitro* ретинол повышает способность трансформированных фибробластов мышей и хомяков к адгезии и контактному ингибированию роста, изменяет их морфологические свойства.

В нашей работе изучено влияние избытка витамина А на физические параметры межклеточных взаимодействий эпителиоцитов. В качестве объекта исследования были выбраны два типа эпителия – "проницаемый" (эпителий слизистой оболочки тонкой кишки) и "непроницаемый" (эпидермис). Состояние межклеточных взаимодействий оценивали по двум параметрам – проницаемость (эпителия тонкого кишечника) и механические свойства (эпителия тонкого кишечника и эпидермиса). Интенсивность пассивного ионного транспорта определяли по показателям

трансэпидермального удельного сопротивления и диффузного потенциала, активный транспорт ионов – по величине тока замыкания. О механических свойствах межклеточных контактов эпителия тонкого кишечника судили по скорости отрыва клеток от слизистой оболочки при её вращении (5000 об./мин); в эпидермисе – по усилию, необходимому для отрыва клеток.

Состояние гипервитаминоза А у крыс моделировали введением избытка масляного раствора РП в суммарной дозе 350000 МЕ/жив. в течение 7 дней. Содержание витамина А в гомогенатах печени экспериментальных животных (3152 мкг/г) во много раз превышало его уровень у животных контрольной группы (12,8 мкг/г).

Показано, что гипервитаминоз А приводит к значительному снижению сцепления кератиноцитов, тогда как в отношении эпителиоцитов ворсинок тонкого кишечника оно не изменялось. Избыток витамина А резко нарушал пассивный ионный транспорт в эпителии тонкого кишечника, вызывая снижение трансэпителиального удельного сопротивления и диффузного потенциала, и не влиял на величину тока короткого замыкания, отражающего активный транспорт ионов Na^+ .

Таким образом, введение экспериментальным животным избыточных доз РП сопровождалось значительными изменениями свойств межклеточных контактов обоих видов эпителия. Эти данные согласуются с представлением о коже и слизистой оболочке тонкого кишечника как органах-мишенях витамина А. Обнаруженные изменения межклеточных контактов характеризуются тканевой специфичностью. Под влиянием больших доз РП затрагиваются наиболее существенные для функционирования эпителия кожи и тонкого кишечника свойства межклеточных контактов, определяющие механическую прочность ткани в первом случае и детерминирующие процессы абсорбции ионов – во втором.

Заключение

А-витаминные свойства Ретинола пальмитата в виде масляного раствора 100000 МЕ/мл, оценённые по способности изменять численность популяции бокаловидных клеток в ворсинках тонкой кишки и по способности восстанавливать рост А-гиповитаминозных животных, проявляются уже при низких дозах.

РП восстанавливает до исходного уровня у А-гиповитаминозных животных содержание и соотношение белковых и гликопротеидных фракций крови, а также – содержание в гомогенатах печени цитохрома Р-450.

Высокие дозы РП угнетают физиологическую регенерацию эпителия слизистой оболочки тонкой кишки и усиливают лимфоидно-клеточную инфильтрацию соединительной ткани её собственной пластинки, разрушают мембраны лизосом и митохондрий печени, что ведёт к разобщению процессов окислительного фосфорилирования и усилению внутриклеточного распада.

Под действием избыточных доз РП снижается прочность соединения эпителиальных клеток (кератиноцитов) друг с другом.

Послесловие от редакционной коллегии

С момента первой публикации статьи В.И. Ноздрина и соавторов прошло около двух десятков лет. В ней представлены некоторые результаты пионерских исследований специфической и общей фармакологической активности раствора Ретинола пальмитата, которые не потеряли своей значимости и в настоящее время. Авторы этого сообщения стояли у истоков отечественных фармакологических и гистофармакологических исследований витамина А и его производных и продолжают успешно заниматься научной деятельностью в настоящее время. В течение всех прошедших 20 лет сотрудники ЗАО "Ретиноиды" сохраняют преемственность экспериментальных и клинических исследований ретиноидов, благодаря чему расширен спектр кожных заболеваний, при которых раствор ретинола пальмитата в масле и содержащие его дерматотропные препараты для наружного применения оказались эффективными, а во многих случаях незаменимыми.

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ КЕРАТИНИЗАЦИИ

*В.Н. Мордовцев, В.И. Альбанова, И.А. Иванова, А.Ю. Прохоров,
Д.Б. Сонин, В.Г. Васильчиков, Т.Н. Гришко, Ю.И. Орешкина¹
ЦКВИ МЗ РФ, Москва; ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Наследственные болезни ороговения – это гетерогенная группа кожных заболеваний, характеризующихся избыточным образованием кератина, клинически проявляющихся утолщением рогового слоя, сухостью кожи, обильным шелушением, воспалительными изменениями и иногда буллёзными высыпаниями. В зависимости от распространённости процесса различают диффузные (в основном это ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы) и ограниченные (главным образом, это ладонно-подошвенные кератодермии) варианты. Патогенез нарушения кератинизации изучен недостаточно. Первичный дефект выявлен при X-сцепленном ихтиозе (недостаточность ферментов стероидной сульфатазы и арилсульфатазы С) и болезни Рефсума (нарушение окисления фитановой кислоты). Гиперкератоз может быть ретенционным (при обычной и X-сцепленной формах ихтиоза) или пролиферативным, т. е. связанным с усилением пролиферации базальных кератиноцитов (например, при ихтиозиформной эритродермии), что равным образом, как и наличие пузырей, имеет значение при выборе медикаментозных средств и их дозировании. Своеобразный характер носит нарушение кератинизации при фолликулярном вегетирующем дискератозе (болезнь Дарье-Уайта), так как в этом случае происходит преждевременное патологическое ороговение с образованием так называемых круглых телец и зёрен, наблюдается акантолиз.

В настоящее время витамин А и его производные являются единственными препаратами, позволяющими в той или иной степени контролировать наследственные болезни ороговения. Их применение основано на свойствах ретиноидов оказывать нормализующее влияние на эпидермопоз и кератинизацию, а также на данных о том, что у некоторых больных с патологией ороговения обнаруживается сниженный уровень содержания в плазме витамина А или клеточного ретинолсвязывающего

¹ Сообщение является обобщающей версией двух публикаций 1993 г. [Альманах "Ретиноиды", вып. 1] (ред.).

протеина. В отечественной медицинской практике накоплен опыт лечения больных с наследственной патологией ороговения ретинола ацетатом, а в последние годы – ретинола пальмитатом (РП), благодаря освоению ЗАО "Ретиноиды" выпуска его масляного раствора. Данные по применению раствора РП в масле при отдельных нарушениях кератинизации, обобщённые в настоящей работе, получены от 87 больных во время клинического исследования эффективности препарата. Суточная доза РП составляла от 100 до 600 тыс. МЕ¹ в зависимости от массы тела больного и диагноза. В дозе до 300 тыс. МЕ препарат назначался один раз в день в вечернее время, в дозе свыше 300 тыс. МЕ – утром и вечером равными дозами после еды. Наружно применялись индифферентные мази, на наиболее шелушащиеся участки – 0,5–1 % салициловая мазь, назначались солевые и масляно-молочные ванны. Длительность лечения составляла от 1 до 6–8 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по динамике изменений клинических признаков, регистрируемой ежедневно в течение всего периода лечения в стационаре, а у амбулаторных больных – 1 раз в неделю. До и в процессе лечения проводили клинический и биохимический анализы крови, включая определение трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Большинство больных (61 человек) страдали моногенными заболеваниями, 10 – климактерической кератодермией, 11 – псориазом, 5 – красным волосатым лишай Девержи. Возраст больных с наследственными нарушениями ороговения составлял от 4 месяцев до 42 лет; из них с обычным ихтиозом было 12 человек, X-сцепленным ихтиозом – 4, врождённой небуллёзной ихтиозиформной эритродермией – 14, пластинчатый ихтиозом – 6, врождённой буллёзной ихтиозиформной эритродермией – 7, фолликулярным дискератозом Дарье – 4, семейной доброкачественной пузырьчаткой Хейли-Хейли – 3, ладонно-подошвенными кератодермиями – 6, врождённой пахионихией – 2, линейным огибающим ихтиозом Комеля – 1 и с синдромом Нетертона – 2 больных. Клинические проявления у больных обычным ихтиозом характеризовались

¹ В действующей в настоящее время инструкции по применению РП максимальная суточная доза препарата у взрослых составляет 300000МЕ (при лечении угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермий). Однако в отечественной дерматологии есть опыт применения РП в более высоких дозах при некоторых, очень тяжёлых, видах патологии. Этим и объясняется упоминание в настоящем сообщении, содержащем результаты клинического исследования, выполненного два десятилетия назад, доз, превышающих 300000 МЕ/сут (*ред.*).

сухостью кожи, мелко- и среднепластинчатым шелушением всего кожного покрова (за исключением локтевых сгибов, паховых складок, подколенных впадин) и фолликулярным кератозом, преимущественно выраженным на разгибательных поверхностях конечностей. На ладонях и подошвах наблюдалось углубление кожных линий, усиление складчатости. Трое детей младшего возраста одновременно страдали atopическим дерматитом. Пото- и салоотделение были снижены. РП назначался в дозе 5–10 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки детям, взрослым – 300–400 тыс. МЕ в сутки. Уменьшение шелушения наблюдалось на 7–10-й день лечения, значительное улучшение – к концу первого месяца терапии. В этот период доза препарата снижалась до 1/2–1/3 первоначальной, после чего лечение продолжалось ещё 1–2 месяца. Так как после отмены препарата через 2–3 недели шелушение и сухость кожи вновь усиливались, после основного курса продолжали лечение поддерживающими дозами, для взрослых – 50–100 тыс. МЕ/сут. В летнее время препарат отменялся, больным рекомендовали увеличение в пище количества продуктов, богатых витамином А. Длительный непрерывный приём препарата (4–6 месяцев) в поддерживающей дозе не приводил к отклонениям в состоянии здоровья и в лабораторных показателях. Четырём больным ихтиозом препарат назначался повторно через 2–6 месяцев после предыдущего курса, эффективность лечения при этом не снижалась.

В отличие от обычного ихтиоза, при X-сцепленном ихтиозе изменения кожи были более выражены: наблюдалось среднепластинчатое шелушение всего кожного покрова чешуйками коричневого цвета, сезонная динамика отсутствовала или была слабо выражена. Исходя из этого, препарат РП назначали в более высокой дозе – 10 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки у детей и взрослых, но не более 600 тыс. МЕ. Улучшение (уменьшение сухости, шелушения, посветление чешуек) наступало на второй неделе лечения, более выраженный эффект – через 1–1,5 месяца, но полного исчезновения шелушения у большинства больных не наблюдалось. Для поддержания достигнутого эффекта при X-сцепленном ихтиозе требуется несколько большая доза, чем при обычном ихтиозе – 100–200 тыс. МЕ/сут. для взрослых и 50–100 тыс. МЕ/сут. для детей. При отмене РП ухудшение начиналось через 1,5–2 недели.

У всех больных с небуллёзной врождённой ихтиозиформной эритродермией с рождения имелись сухость, покраснение и мелкопластинчатое шелушение всего кожного покрова, умеренно выраженные эктропион, экслабион и деформация ушных раковин, ладонно-подошвенный гиперкератоз. Потоотделение было снижено, отмечались

дистрофические изменения ногтей, волосы были тусклые, ломкие, разреженные. Больных беспокоил озноб, чувство стягивания кожи, незначительный зуд. РП назначался в дозе 10 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки взрослым и детям. Улучшение наступало к 7–10-му дню лечения и выражалось в уменьшении шелушения, проявлений ладонно-подошвенного гиперкератоза, почти полном исчезновении эритемы и субъективных ощущений. Более выраженный эффект отмечался на 3–4-й неделе лечения. Поддерживающая доза для взрослых составляла 200–300 тыс. МЕ/сут. При снижении дозы до 100–150 тыс. МЕ/сут. через 10–14 дней происходило некоторое ухудшение состояния больных.

Пластинчатый ихтиоз отличался от предыдущей формы меньшей эритемой, более выраженным шелушением, эктропионом и экслабионом; чешуйки были больших размеров, блюдцеобразные со слегка приподнятыми краями. У всех больных отмечен гиперкератоз ладоней и подошв. РП назначался из расчёта 10–15 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки, но не более 600 тыс. МЕ. У всех больных было отчётливое улучшение в отношении кожных изменений (уменьшение шелушения, размеров чешуек, кератоза ладоней и подошв, смягчение кожи) и незначительное – в отношении внекожных признаков. К 10-му дню лечения стали лучше отделяться чешуйки, а к 20–30-му дню шелушение резко уменьшалось. После этого лечение продолжалось поддерживающими дозами в течение длительного времени (2–8 месяцев) без значительного ухудшения. После прерывания приёма РП через 3–4 недели наступало обострение. Следует иметь в виду, что некоторое ухудшение течения заболевания наблюдали и при уменьшении дозы до 100–200 тыс. МЕ/сут. У большинства больных удавалось стабилизировать процесс без повышения дозы РП за счёт интенсификации наружной терапии.

При врождённой буллёзной ихтиозиформной эритродермии, помимо генерализованной эритемы и среднепластинчатого шелушения желтовато-коричневыми чешуйками, существовавшего с рождения, имелись пузыри. Последние чаще возникали в первые годы жизни. Положительная динамика отмечалась при средней дозе 150–200 тыс. МЕ/сут. у взрослых, у детей – при 3–5 тыс. МЕ/кг массы тела. При более высокой дозе усиливалось образование пузырей. Улучшение наступало в более поздние сроки, чем у больных с ихтиозиформной эритродермией – к 3–4-й неделе лечения, и степень улучшения была меньшей.

У больных фолликулярным дискератозом имелись распространённые фолликулярные папулы, располагавшиеся на лице, волосистой части головы, груди, спине и конечностях, а также значительных размеров ги-

перкератотические бородавчатые очаги поражения, преимущественно на голенях и бёдрах, дистрофические изменения ногтей. РП назначался в дозе не более 200 тыс. МЕ/сут., так как при попытке увеличить дозу через 3–5 дней появлялись пустулёзные высыпания. Регрессирование высыпаний происходило медленно, улучшение заключалось в уменьшении количества фолликулярных папул, уплощении бородавчатых элементов. Состояние клинического выздоровления не наблюдалось.

Клинические проявления семейной доброкачественной пузырчатки Хейли-Хейли характеризовались наличием бляшек с пузырьками, эрозиями, трещинами, корочками, мацерацией в подмышечных впадинах, паховых складках, на шее, под молочными железами, в анальной области. РП назначался в суточной дозе 300–600 тыс. МЕ. Клинический эффект в виде уменьшения эритемы, заживления эрозий и трещин, прекращения зуда начал проявляться на 7-й день лечения. Большинство очагов регрессировало к концу первого месяца. Лечение продолжалось 2 месяца, однако, высыпания полностью не исчезали. Наиболее резистентными к терапии оказались высыпания в подмышечных впадинах. При отмене препарата эффект сохранялся 2–3 месяца.

Из 11 больных псориазом у 8 наблюдались распространённые папулёзные и бляшечные высыпания, у двух – артропатический псориаз, у одного имелось поражение волосистой части головы и ногтевых пластинок. У всех больных процесс был в стационарной стадии. У двух человек заболевание длилось менее года, у остальных – 3 года и более. РП назначался в дозе 300 тыс. МЕ в течение 1–2 месяцев. Улучшение отмечалось на 15–20-й день лечения и выражалось в уменьшении эритемы, инфильтрации, шелушения, болей в суставах. Лучший эффект отмечался у больных с длительностью заболевания менее года.

У 4 больных ладонно-подошвенными кератодермиями были диффузные проявления, у двух – очаговые. Диффузные кератодермии характеризовались сплошным толстым пластом роговых чешуек на кистях и стопах, прорезанных на местах давления глубокими болезненными трещинами, переходящими на запястья и боковые поверхности стопы, с нечётким эритематозным венчиком по периферии. У четырёх больных имелись эритематозно-сквамозные очаги на коленях и локтях, у двух – на голенях. У одного больного в зоне гиперкератоза периодически возникали пузыри и пустулы. При очаговых кератодермиях гиперкератотические папулы и бляшки располагались в участках давления, что сопровождалось болезненностью при ходьбе и ручной работе. РП назначали из расчёта 10 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки, но не более 600 тыс. МЕ.

Улучшение наступало медленно, через месяц отмечались исчезновение эритемы, эритематозно-сквамозных высыпаний на коленях и локтях, прекращение появления пузырей и пустул на стопах и кистях, заживление трещин, уменьшение гиперкератоза. Дальнейшая динамика была незначительной, и доза препарата снижалась. Одновременно проводилось местное лечение кератолитическими средствами.

У больных так называемой климактерической кератодермией имелись гиперкератотические очаги в области пяток и плюсневых суставов, на подошвах, в области тенара и гипотенара, на ладонях и ладонных поверхностях 1 и 2-го пальцев, а также глубокие болезненные трещины. РП назначали в дозе 200–300 тыс. МЕ/сут. в течение 3–4 недель, затем доза снижалась до 100 тыс. МЕ, и лечение продолжалось ещё 3–4 месяца. К концу первого месяца терапии у больных прекращался периферический рост очагов, наблюдалось заживление трещин, уменьшалась выраженность гиперкератоза. В конце третьего месяца лечения очаги на ладонях у всех больных исчезали, на стопах оставалась небольшая краснота с незначительным шелушением. При снижении дозы у трёх больных отмечалось некоторое ухудшение.

Применение РП в лечении многих заболеваний кожи основано на современном понимании механизмов действия витамина А. Известно, что ретинол, являясь одним из основных факторов морфогенеза, оказывает регулирующее влияние на размножение и дифференцировку практически всех клеток эпителиального происхождения и большой группы клеток мезенхимальной природы. Ретинол и его производные являются факторами, поддерживающими иммуногенез, стимулируя как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции. Эти свойства витамина А широко используются в дерматологии с лечебными и профилактическими целями.

Как показало наше исследование, раствор Ретинола пальмитата в масле, применявшийся для системного лечения больных с нарушениями кератинизации, оказывал хороший клинический эффект. Этот лекарственный препарат, обладая наименьшей токсичностью из всех известных биологически активных форм витамина А, хорошо переносился больными, в умеренно повышенных дозах не оказывал побочного действия. Многие лечебные эффекты препарата являлись дозозависимыми. Для достижения более устойчивого результата лечения необходимо более длительное применение препарата.

Послесловие от редакционной коллегии

Статья В.Н. Мордовцева и соавторов, опубликованная в этом номере Альманаха, содержит сведения об уникальном опыте применения ретинола пальмитата для лечения наследственных болезней нарушения кератинизации. Результаты пионерских в нашей стране клинических исследований, полученные этой группой врачей-дерматологов более 20 лет назад, по-прежнему актуальны и согласуются с данными, содержащимися в современных работах, посвящённых методам ведения больных генодерматозами [3]. В настоящее время системная терапия синтетическими ретиноидами занимает центральное место в лечении нарушений кератинизации. Основное действие этих препаратов направлено на регуляцию морфогенеза эпидермиса, а именно – пролиферации и дифференцировки клеток.

В последние годы представления о патогенезе наследственных гиперкератозов и механизмах патогенетического действия ретиноидов на кожу существенно дополнены. Установлено, что в возникновении этих болезней кожи большую роль играют мутации генов, кодирующих кератины различных типов [2]. По данным этой публикации, эффективность применения ретиноидов в лечении генодерматозов определяется способностью этих веществ разнонаправленно влиять на активность генов кератинов определённых типов. Например, в коже больных ихтиозом под действием ретиноидов повышается синтез кератина 4-го типа, что сопровождается одновременным угнетением образования кератина 2-го типа. Таким образом, с помощью витамина А и его производных становится возможным замещение или компенсация мутантного кератина функционально полноценным кератином другого типа.

Современные исследования молекулярно-генетических механизмов действия синтетических ретиноидов на кератиноциты создают предпосылки для адресного применения лекарственных препаратов, содержащих витамин А, в топической и системной терапии наследственных болезней нарушения кератинизации и для прогнозирования эффективности проводимого лечения.

Успешное применение витамина А и его метаболитов в терапии различных болезней кожи определяется тем, что многие гистофизиологические процессы в эпидермисе и дерме регулируются ретиноидами, эффекты которых в современной литературе подразделяют на геномные и негеномные. В частности, активация пролиферации, сдерживание дифференцировки клеток, иммуномодулирующие эффекты, регенерация межклеточного матрикса, регуляция механизмов оксидативного стресса

и синтеза матриксных металлопротеиназ фибробластами осуществляются под влиянием ретиноидов опосредованно через генетический аппарат клетки [3, 4, 5]. Биологическая активность ретиноидов, не обусловленная их связыванием с ядерными рецепторами (негеномные эффекты), – это относительно новое направление в исследованиях. В литературе обсуждается способность ретиноидов выступать в качестве УФ-фильтра, антиоксиданта и антибактериального агента, сдерживать развитие эпителиальных опухолей кожи и снижать пигментацию кожи [1, 6, 7].

Таким образом, исследование теоретических и клинических аспектов применения в дерматологии витамина А, как естественного регулятора морфогенеза кожных структур, является актуальным и развивающимся направлением медицинской науки.

Литература

1. Callender V.D., St. Surin-Lord S., Davis E.C., Maclin M. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 87–99.
2. Chamcheu J.C., Wood G.S., Siddiqui I.A. et al. Progress towards genetic and pharmacological therapies for keratine genodermatoses: current perspective and future promise // *Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, No. 7. – P. 481–489.
3. DiGiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M. et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol. Ther.* – 2013. – Vol. 26, No. 1. – P. 1–16.
4. Jurzak M., Latocha M., Gojniczek K. et al. Influence of retinoids on skin fibroblasts metabolism in vitro // *Acta. Pol. Pharm.* – 2008. – Vol. 65, No. 1. – P. 85–91.
5. Reichart J., Lehmann B., Carlberg C. et al. Vitamins as hormones // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – Vol. 39, No. 2. – P. 71–84.
6. Shapiro S.S., Seiberg M., Cole C.A. Vitamin A and its derivatives in experimental photocarcinogenesis: preventive effects and relevance to humans // *J. Drugs Dermatol.* – 2013. – Vol. 12, No. 4. – P. 458–463.
7. Wheelwright M., Kim E.W., Inkeles M.S. et al. All-trans retinoic acid-triggered antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on NPC2 // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192, No. 5. – P. 2280–2290.

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ

Л.Н. Сазыкина

ЗАО "Ретиноиды", Москва

Многие кожные заболевания, в том числе и обычные угри, можно рассматривать как результат нарушения тканевого гомеостаза в эпидермисе. Особенности морфогенеза кожного эпителия в сочетании с гормонозависимым нарушением секреторной деятельности сальных желёз (СЖ) являются ведущими факторами патогенеза этой распространённой болезни кожи. Скорость секреции кожного сала находится под контролем андрогенов, чем и объясняется частота возникновения акне в период полового созревания, когда уровень андрогенов в крови повышается. Малоактивная форма мужского полового гормона – тестостерон – превращается в активную – дигидротестостерон – под действием фермента 5 α -редуктазы, концентрация которого в себоцитах высокая. Успешно применяемая в виде различных лекарственных форм для лечения акне 13-цис-ретиноевая кислота (13цРК) является ингибитором 5 α -редуктазы, чем, в частности, объясняется её эффективность в качестве средства борьбы с угрями.

При обычных угрях протоки СЖ часто заселяются микроорганизмами *Propionibacterium acnes*, которые питаются компонентами кожного сала [4]. Сами по себе эти бактерии являются второстепенным звеном в патогенезе угрей; бактериальный фактор приобретает значение лишь при избыточной секреции кожного сала и нарушении его выхода на поверхность кожи через суженные протоки.

Активация СЖ приводит к изменению состава кожного сала, в котором начинают преобладать эндогенные жирные кислоты. Возникает местный дефицит линолевой кислоты и далее – нарушения кожного барьера и клеточной дифференцировки. Возникает гиперкератоз, являющийся основным признаком недостатка линолевой кислоты [5]. Внешне фолликулярный гиперкератоз проявляется в виде комедонов. Закрытые комедоны возникают, когда слущенные кератиновые чешуйки, заполняя протоки желёз, нарушают отток кожного сала. Когда к скапливающимся массам присоединяются пероксиды липидов, меланин и липофусцин, содержимое комедона приобретает тёмную окраску. Гиперкератинизация волосяных фолликулов является ключевым фактором развития акне. Пролиферативная активность фолликулярного эпителия в этих случаях бывает увеличенной. В условиях быстрого размножения *Propionibacterium acnes* фолликулярный эпителий разрушается и содержимое фолли-

кула попадает в дерму, вызывая воспаление и повреждение окружающих тканей [2].

Широкое применение в лечении различных форм акне с конца 70-х годов прошлого века нашли препараты группы ретиноидов. Принимая во внимание особенности механизма действия ретинола пальмитата (РП), а именно – его способность регулировать процессы пролиферации и дифференцировки эпителиально-клеточных структур кожи, было проведено клиническое исследование эффективности применения системной терапии РП при обычных угрях. Показаниями для назначения РП являлись тяжёлые формы угрей (кистозная, конглобатная, индуративная) с образованием атрофических и келоидных рубцов, распространённые папуло-пустулёзные угри, отсутствие эффекта от предшествующей терапии, прогрессирование заболевания, нежелание больного использовать наружные средства, а также значительные эмоциональные нарушения, связанные с данной проблемой.

Под нашим наблюдением находился 71 больной – 35 мужчин и 36 женщин в возрасте от 13 до 36 лет. Из них 60 человек страдали распространёнными папуло-пустулёзными, 11 – конглобатными угрями. При распространённых папуло-пустулёзных угрях высыпания в виде множественных комедонов, папул, пустул, пятен и мелких рубчиков располагались на лице, груди, спине и у части больных – на плечах. При конглобатных угрях, помимо перечисленных элементов, имелись болезненные инфильтраты, узлы, крупные пустулы, выраженные келоидные и атрофические рубцы.

РП применяли в дозе 200000–300000 МЕ в зависимости от веса больных, тяжести и распространённости заболевания. Приём препарата осуществлялся один раз в сутки на ночь. Курс лечения начинали с максимальной дозы препарата, которую больные получали в течение 4–8 недель, затем в зависимости от динамики заболевания дозу препарата снижали. Терапию продолжали в течение 1–3,5 месяцев под контролем биохимического анализа крови, проводившегося до начала лечения и каждый месяц в течение всего курса. При отклонениях в анализе дозу снижали и назначали средства, улучшающие обменные процессы в печени. На второй неделе лечения у большинства больных возникала реакция обострения, выражавшаяся в покраснении и шелушении кожи, увеличении количества воспалительных элементов сыпи. Эти явления проходили самостоятельно в течение нескольких дней и не требовали отмены препарата или дополнительной терапии. Во время шелушения рекомендовалось применение увлажняющего крема. О реакции обострения больных пре-

дупреждали заранее во избежание прекращения лечения. Реакция всегда наблюдалась однократно и при назначении повторных курсов лечения не повторялась. У ряда больных возникали симптомы передозировки РП – повышенная чувствительность кожи лица, покраснение и шелушение, заеды, что требовало снижения дозы препарата. У двух больных препарат был отменён – у одного через месяц применения появились тошнота и головная боль, у другого в конце второго месяца возникла пятнисто-папулёзная сыпь на лице, шее, груди и зуд.

Полное разрешение высыпаний наблюдалось у одного больного с распространёнными папуло-пустулёзными высыпаниями (1,5 %), значительное улучшение – у 48 (67,7 %), улучшение – у 18 (25,3 %) и незначительное улучшение – у 4 (5,5 %) пациентов. По окончании курса больным рекомендовалось продолжить лечение ретиновой мазью 0,1 % или 0,05 %. При необходимости лечения РП повторяли (не ранее чем через 2 месяца после окончания предыдущего). При повторных курсах дозу лечения оставляли прежней, эффективность при этом не снижалась.

В целом результаты клинического исследования системной терапии акне РП носят положительный характер. Эффективность применения витамина А и его производных при данном кожном заболевании обусловлена направленным действием ретиноидов на основные звенья патогенеза акне – интенсивное образование кожного сала и затруднённую его эвакуацию вследствие закупорки выводных протоков сальных желёз и устьев волосяных фолликулов кератиновыми массами. Известно, что РП тормозит терминальную дифференцировку эпителиоцитов эпидермиса и его производных (в том числе себоцитов), тем самым влияет на процесс реорганизации комедонов, снижает образование кожного сала и облегчает его выведение [1]. По-видимому, при этом РП определённым образом влияет на местные иммунные процессы. По данным Agak G.W. et al. (2014), витамин А угнетает системные и местные Тх17-иммунные реакции, индуцируемые *P. acnes* [3].

Таким образом, системная терапия препаратом "Ретинола пальмитат, раствор для приёма внутрь 100000 МЕ/мл" может быть использована при лечении акне как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Литература

1. Альбанова В.И., Шишкова М.В. Угри. Патогенез. Клиника. Лечение. – М.: Изд. БИНОМ, 2009. – 111 с.

2. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. – М.: Изд. ЗАО ФНПП "Ретиноиды", 2005. – 127 с.

3. Agak G.W., Qin M., Nobe J., Kim M.H. et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in Acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D // J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134, No. 2. – P. 366–373.

4. Rossen M.H., Roed-Peterson J. Acne vulgaris // Ugeskr. Laeger. – 1993. – Vol. 155, No. 11. – P. 775–778.

5. Yamamoto A., Takenouchi K., Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris // Arch. Dermatol. Res. – 1995. – Vol. 287, No. 2. – P. 214–218.

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

*О.В. Калинина, В.И.Альбанова, В.И. Ноздрин
ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Себорейный дерматит – это хронический воспалительный рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эритематозно-сквамозными высыпаниями в зонах с активно функционирующими, крупными сальными железами. Основными факторами, определяющими развитие заболевания, являются повышение секреции сальных желёз, изменения в колонизации кожной микрофлоры, индивидуальная реактивность на продукты жизнедеятельности грибов [3]. При этом ведущим звеном патогенеза себорейного дерматита является, по-видимому, не грибковая инфекция, а возрастная андрогензависимая гиперфункция сальных желёз [9]. Ранее, в результате исследования гистологическими, морфометрическими и иммуногистохимическими методами аутопсийных образцов кожи волосистой части височной области головы лиц мужского пола, нами было показано, что себорейный дерматит чаще всего проявляется на пике развития сальных желёз при максимальном содержании тестостерона в сыворотке крови [5]. В связи с этим был предпринят морфогенетический подход к выбору оптимальной терапии, а именно – медикаментозное воздействие на процессы пролиферации и дифференцировки себоцитов, что является, по нашему мнению, патогенетически обоснованным и поэтому целесообразным.

В настоящее время витамин А как естественный регулятор морфогенеза кожных структур широко применяется в дерматологии. Так, в виде масляного раствора ретинола пальмитата (РП) для приёма внутрь он хорошо зарекомендовал себя при лечении угревой болезни, буллёзного эпидермолиза, кератодермии, ихтиозиформных эритродермий, псориаза и других нарушений кератинизации. Известно, что витамин А является модификатором морфогенеза сальных желёз [1, 2], и его морфогенетические свойства обусловлены наличием в клетках-мишенях специфических рецепторов к ретинолу и ретиноевой кислоте.

В недавнем прошлом в дерматологии было популярным использование препаратов, содержащих нафталанскую нефть. Её способность оказывать влияние на морфогенетические процессы в коже была показана при проведении доклинических исследований лекарственного препарата Нафтадерм® [7].

Целью настоящего исследования является клинико-морфологическая оценка результатов лечения больных себорейным дер-

матитом волосистой части головы масляным раствором РП, применяемым перорально, и местными аппликациями нафталанового спирта (НС).

Материалы и методы

Больные с себорейным дерматитом волосистой части головы были разделены на 4 группы по способу лечения. 1-я группа (36 чел.) – системная терапия раствором РП в масле по 200000 МЕ в сутки на ночь. 2-я группа (36 чел.) – топическая терапия НС. 3-я группа (36 чел.) – сочетанная терапия раствором РП внутрь (200000 МЕ в сутки) и наружная терапия НС. 4-я группа (39 чел.) – применение традиционных средств (противосеборейные шампуни с пиритионом цинка, дёгтем, азолами). Длительность лечения составила 2 месяца. При первом и последующих (через 10, 30, 45 и 60 дней) визитах проводили оценку эффективности, переносимости и безопасности терапии по 5-балльной шкале и степени выраженности основных симптомов себорейного дерматита (шелушение, эритема, инфильтрация, зуд, экскориации) по 4-балльной шкале.

Для патоморфологической оценки эффективности лечения пациентов всех групп проведено 32 пункционные биопсии из очагов с наиболее выраженными проявлениями себорейного дерматита волосистой части головы – по 4 биопсии до и после лечения на группу. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали под световым микроскопом с применением методов морфометрии.

Результаты

После проведения терапии себорейного дерматита положительные результаты достигнуты во всех группах пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты лечения больных себорейным дерматитом (n=147) по группам, %

Результаты лечения	1 я группа РП (n 36)	2 я группа НС (n 36)	3 я группа РП и НС (n 36)	4 я группа Традиционное лечение (n 39)
Выздоровление	22,2	30,6	52,8	25,6
Значительное улучшение	52,8	44,4	27,8	43,6
Улучшение	16,7	11,1	11,1	15,4
Без эффекта	8,3	13,9	8,3	15,4
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	100	100	100	100

Через два месяца после начала терапии в 1-й группе клиническое выздоровление достигнуто у 8 пациентов, значительное улучшение – у 19 (к концу лечения сохранялись слабые шелушение, зуд, эксфолиации), улучшение – у 6 (симптомы заболевания уменьшились, но незначительно); у трёх больных эффект от лечения в течение наблюдения отсутствовал. В результате приёма РП отмечен регресс всех проявлений заболевания, наиболее выраженный в отношении симптомов воспаления и шелушения (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей выраженности симптомов себорейного дерматита (в баллах) у пациентов 1-й группы в процессе лечения раствором РП (M±m)

Симптомы	До лечения	10 суток	30 суток	45 суток	60 суток
Зуд	1,44±0,13	1,42±0,13	0,97±0,11*	0,67±0,11*	0,56±0,09*
Эритема	1,33±0,13	1,22±0,13	1,17±0,14	0,69±0,12*	0,36±0,11*
Инфильтрация	0,89±0,11	0,81±0,11	0,56±0,12	0,33±0,10*	0,22±0,10*
Шелушение	2,28±0,09	2,11±0,1	1,69±0,11*	1,31±0,11*	0,92±0,12*
Экскориации	1,11±0,14	1,00±0,14	0,89±0,12	0,64±0,11*	0,25±0,07*

* Различия статистически достоверны в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Эффективность лечения пациентов 1-й группы раствором РП для приёма внутрь составила 91,7 % (33 из 36 человек).

Во 2-й группе в результате проведения топической терапии НС клиническое выздоровление достигнуто у 11 пациентов (эритема, инфильтрация, шелушение, зуд, наличие эксфолиаций регрессировали полностью), значительное улучшение – у 16 (сохранялись слабое шелушение, зуд, эксфолиации), незначительное улучшение – у 4 и отсутствие эффекта – у 5 больных. Заметнее всего в процессе лечения НС уменьшились шелушение, зуд и эксфолиации (табл. 3). При этом заметное улучшение наблюдалось уже через 10 дней, что оказывало положительное психологическое воздействие на больных. Эффективность лечения пациентов 2-й группы составила 86,1 % (31 человек из 36).

В 3-й группе пациентов выздоровление наблюдалось у 19 больных, значительное улучшение – у 10 (сохранялись небольшое шелушение, зуд, эксфолиации), улучшение – у 4 и отсутствие эффекта – у 3 пациентов. В конце лечения наблюдали статистически значимое снижение эритемы на 79 %, инфильтрации – на 87,5 % от исходного уровня (табл. 4). Заметное уменьшение шелушения волосистой части головы (на 18 %) отмечалось уже на 10-е сутки лечения, а на 30-е и 60-е сутки –

Таблица 3

Динамика показателей выраженности симптомов себорейного дерматита (в баллах) у пациентов 2-й группы в процессе лечения НС (M±m)

Симптомы	До лечения	10 суток	30 суток	45 суток	60 суток
Зуд	1,44±0,15	1,31±0,15	0,81±0,11*	0,44±0,10*	0,33±0,10*
Эритема	1,22±0,13	1,06±0,13	0,56±0,09*	0,25±0,08*	0,22±0,08*
Инфильтрация	0,69±0,1	0,61±0,1	0,17±0,06*	0,11±0,05*	0,11±0,05*
Шелушение	2,69±0,08	2,22±0,11	1,78±0,13*	1,14±0,17*	0,97±0,15*
Экскориации	1,17±0,16	0,78±0,14	0,44±0,09*	0,22±0,08*	0,17±0,07*

* Различия статистически достоверны в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

соответственно на 42 % и 76 %. Ощущение зуда на 30-е сутки снижалось на 36 %, в конце курса терапии – на 71 %, что клинически проявлялось отсутствием расчёсов у большинства пациентов этой группы. Эффективность лечения пациентов 3-й группы составила 91,7 % (33 человека из 36).

В 4-й группе лечения выздоровление наблюдалось у 10 больных (регресс эритемы, инфильтрации, шелушения, зуда, эксскориаций), значительное улучшение – у 17 (к концу лечения сохранялись небольшое шелушение, зуд, эксскориации), улучшение – у 6 и отсутствие эффекта – также у 6 пациентов.

Таблица 4

Динамика показателей выраженности симптомов себорейного дерматита (в баллах) у пациентов 3-й группы в процессе лечения раствором РП и НС (M±m)

Симптомы	До лечения	10 суток	30 суток	45 суток	60 суток
Зуд	1,52±0,12	1,19±0,12	0,97±0,12*	0,5±0,11*	0,44±0,11*
Эритема	1,33±0,14	1,06±0,15	0,72±0,12*	0,39±0,12*	0,28±0,11*
Инфильтрация	0,64±0,10	0,47±0,09	0,14±0,06*	0,08±0,05*	0,08±0,05*
Шелушение	2,53±0,10	2,08±0,12	1,47±0,12*	0,89±0,12*	0,61±0,13*
Экскориации	1,42±0,12	1,03±0,12	0,78±0,12*	0,33±0,11*	0,25±0,10*

* Различия статистически достоверны в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Традиционные средства в большей степени воздействовали на симптомы шелушения и зуда (табл. 5). Эффективность лечения пациентов 4-й группы составила 84,6 % (33 человека из 39).

Таблица 5

Динамика показателей выраженности симптомов себорейного дерматита (в баллах) у пациентов 4-й группы в процессе лечения традиционными средствами (M±m)

Симптомы	До лечения	10 суток	30 суток	45 суток	60 суток
Зуд	1,49±0,14	1,38±0,14	0,97±0,12*	0,59±0,11*	0,49±0,11*
Эритема	1,21±0,12	1,05±0,12	0,62±0,09*	0,36±0,09*	0,33±0,08*
Инфильтрация	0,72±0,09	0,64±0,09	0,23±0,07*	0,15±0,06*	0,15±0,06*
Шелушение	2,51±0,09	2,18±0,10	1,82±0,11*	1,15±0,14*	1,03±0,15*
Экскориации	1,15±0,15	0,82±0,13	0,51±0,09*	0,36±0,08*	0,28±0,07*

* Различия статистически достоверны в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Рецидивы себорейного дерматита наблюдались у 65 % пациентов (табл. 6). Выраженность клинических симптомов была сопоставима с клинической картиной до начала лечения. Длительность ремиссии зависела от метода лечения. В группах, получавших монотерапию РП или НС, частота рецидивов была примерно одинаковой – 65,6 % и 66,7 %, соответственно. После лечения витамином А ремиссия длилась менее 3 месяцев у 9,5 %, от 3 до 6 месяцев – у 47,5 %, от 7 до 12 месяцев – у 43 % больных. В группе пациентов, получавших НС, у 15 % пациентов обострение заболевания наступило через 3 месяца, у 65 % – в период от 3 до 6 месяцев и у 20 % пациентов – через 7–12 месяцев после окончания лечения. Самая низкая частота рецидивов отмечена в 3-й группе пациентов (сочетанная терапия РП и НС) – 44,4 %, причём в половине случаев рецидивы развивались в сроки от 7 до 12 месяцев. В этой группе лишь у 8 % больных после отмены основной терапии до обострения прошло менее 3 месяцев.

Таблица 6

Частота рецидивов у больных себорейным дерматитом после основного курса лечения (n=120)

Группа	Сроки наступления рецидивов			Всего рецидивов	Отсутствие рецидивов
	До 3 мес.	3 6 мес.	7 12 мес.		
1. РП (n 32)	2	10	9	21	11
2. НС (n 30)	3	13	4	20	10
3. РП и НС (n 27)	1	5	6	12	15
4. Традиционное лечение (n 31)	10	12	3	25	6
Итого (n 120)	16	40	22	78	42

В группе пациентов, лечившихся традиционными средствами, наблюдалась самая высокая частота рецидивов – 80,6 %. Причем у 40 % пациентов обострение произошло в срок до 3 месяцев после окончания лечения, у 48 % больных – до 6 месяцев и у 12 % – от 7 до 12 месяцев после курса лечения. При сравнении отдалённых результатов лечения очевидно, что лекарственные средства, воздействующие на сальные железы, удлиняют ремиссию. Это может быть обусловлено более медленным в этих случаях восстановлением структуры и функциональной активности сальных желёз. Поскольку у 51,3 % пациентов независимо от схемы лечения средний срок рецидива наступал в промежутке 3–6 месяцев, можно считать целесообразным проведение курсов противорецидивной терапии через 3–4 месяца после основного курса терапии.

Клинические результаты совместного применения раствора РП внутрь в дозе 200000 МЕ в сутки и наружной терапии НС по совокупности исследованных признаков (эффективности лечения, динамики разрешения симптомов, частоты и сроков наступления рецидивов) оказались более выраженными, по сравнению с эффектами монотерапии раствором РП, НС и лечением традиционными средствами. Регресс всех симптомов себорейного дерматита в этой группе пациентов наблюдался с первых дней лечения и сохранялся до его конца.

Морфологические проявления себорейного дерматита волосистой части головы до начала лечения у всех пациентов были примерно одинаковые. Они заключались в увеличении размеров ацинусов сальных желёз с преобладанием в них крупных, терминально дифференцированных, себоцитов, в разрастании эпидермальных гребешков, большом числе кератиноцитов с вакуолизированной цитоплазмой, в значительной площади лимфоцитарно-макрофагальных скоплений вокруг сальных желёз и микрососудов (рис. 1). Результаты морфометрической оценки состояния кожи пациентов с себорейным дерматитом до лечения представлены в таблице 7¹.

Терапия себорейного дерматита традиционными средствами не влияла на показатели площади концевых отделов сальных желёз, содержания клеток с вакуолизированной цитоплазмой, а общая площадь лим-

¹ Т.к. число биопсий в каждой из исследованных подгрупп было равно 4, сделать полностью корректный статистический анализ не представилось возможным; поэтому выявленные закономерности носят характер тенденций (*авт.*).

Таблица 7

Результаты морфологического исследования кожи височной области волосистой части головы мужчин до и после лечения себорейного дерматита (n=32)

Группы лечения	Средняя площадь профиля ацинуса сальной железы, мкм ²		Содержание базальных себоцитов, %		Площадь лимфоцитарно макрофагальных скоплений во круг сальных желёз и периваскулярно, мкм ²		Толщина клеточного эпидермиса в области эпидермальных гребешков от базальной мембраны до рогового слоя, мкм		Содержание кератиноцитов с вакуолизированной цитоплазмой, %	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1. РП	301±34	257±45	8,8	11,5	551±5	514±7	96±17	107±38	12	9
2. НС	268±22	259±35	7,0	10,5	314±9	252±9	145±7	133±7	26	13
3. РП и НС	291±31	252±26	8,2	11,0	453±12	386±5	187±12	107±16	18	9
4. Традиционное лечение	266±38	280±12	8,2	7,1	360±16	428±16	117±15	120±30	12	12

фоцитарно-макрофагальных скоплений вокруг ацинусов сальных желёз даже возрастала. Иной была картина при совместном и раздельном применении РП и НС. Так, под действием РП площадь ацинусов сальных желёз уменьшилась на 15 %, снизились площадь лимфоцитарно-макрофагальных скоплений в соединительной ткани вокруг сальных желёз и содержание в эпидермисе клеток с вакуолизированной цитоплазмой. Местное применение НС приводило к снижению показателя общей площади лимфоцитарно-макрофагальных скоплений на 20 %, толщины эпидермиса, измеренной от базальной мембраны гребешков до рогового слоя (показатель акантоза), – на 9 %. Наполовину уменьшилось содержание кератиноцитов с вакуолизированной цитоплазмой. После совместного лечения РП и НС морфологические изменения кожи и морфометрические показатели оказались наиболее выраженными (рис. 2, табл. 7). Так, средняя площадь ацинусов снизилась на 13 %, площадь лимфоцитарно-макрофагальных скоплений – на 15 %, степень выраженности акантоза уменьшилась на 43 %, а содержание кератиноцитов с вакуолизированной цитоплазмой – наполовину. Важно отметить, что изменилось соотношение суммарных площадей базальных и терминально дифференцированных себоцитов в пользу представительства малодифференцированных клеток (11 % против 8 % – до лечения). Подсчёт процентного содержания кератиноцитов с вакуолизированной цитоплазмой по слоям (базаль-

ный и супрабазальный совместно, середина и верхний отдел шиповатого слоя) показал, что содержание этих клеток во всех группах к концу лечения снижалось, за исключением группы, получавшей лечение традиционными средствами.

Обсуждение

В обзоре V.A. Zampeli и соавт. [11], посвящённом анализу взглядов на способы лечения заболеваний сальных желёз, подчёркнуто, что существующие методы малоэффективны и не спасают пациентов от многочисленных рецидивов, что вызывает необходимость поиска новых фармацевтических подходов и проведения доклинических и клинических исследований новых противосеборейных лекарственных препаратов. Настоящее исследование также доказывает, что лечение себорейного дерматита традиционными средствами (шампуни с дёгтем и противогрибковые препараты) не позволяет достичь устойчивого терапевтического эффекта. У пациентов из этой группы лечения жирность кожи продолжает

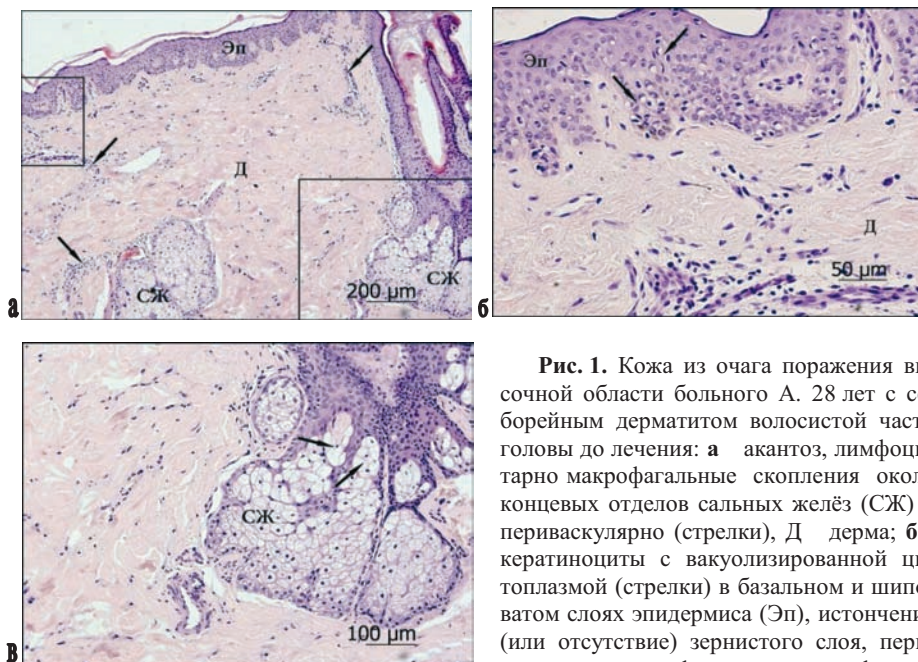


Рис. 1. Кожа из очага поражения в височной области больного А. 28 лет с себорейным дерматитом волосистой части головы до лечения: **а** акантоз, лимфоцитарно макрофагальные скопления около концевых отделов сальных желёз (СЖ) и периваскулярно (стрелки), Д дерма; **б** кератиноциты с вакуолизированной цитоплазмой (стрелки) в базальном и шиповатом слоях эпидермиса (Эп), истончение (или отсутствие) зернистого слоя, периваскулярные лимфоцитарно макрофагальные скопления, Д дерма; **в** крупная сальная железа (СЖ), терминально дифференцированные себоциты (стрелки). Окр.: гематоксилин и эозин.

оставаться высокой при неизменённых количестве и размерах сальных желёз, в ацинусах преобладают терминально дифференцированные себоциты, вокруг концевых отделов выявляются лимфоцитарно-макрофагальные скопления. Имеет место персистирование признаков акантоза эпидермиса и вакуолизации цитоплазмы кератиноцитов.

После проведённого лечения эти признаки не уменьшаются, и заболевание быстро рецидивирует. Отсюда следует, что традиционная терапия шампунями с антисеборейным действием обладает только симптоматическим эффектом, не затрагивая основных процессов морфогенеза сальных желёз, и в итоге не снижает интенсивность выработки кожного сала.

По данным литературы известно, что базальные себоциты содержат рецепторы к ретиноидам, под действием которых эти клетки усиленно размножаются [10]. При этом задерживается их разрушение по голокриновому типу секреции.

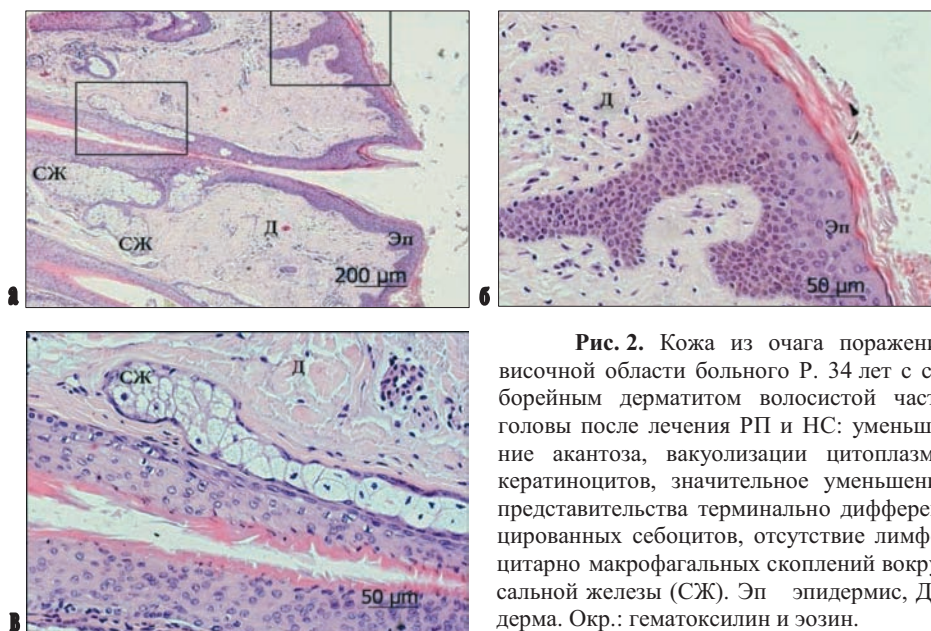


Рис. 2. Кожа из очага поражения височной области больного Р. 34 лет с себорейным дерматитом волосистой части головы после лечения РП и НС: уменьшение акантоза, вакуолизации цитоплазмы кератиноцитов, значительное уменьшение представительства терминально дифференцированных себоцитов, отсутствие лимфоцитарно макрофагальных скоплений вокруг сальной железы (СЖ). Эп эпидермис, Д дерма. Окр.: гематоксилин и эозин.

Известно также, что дифференцированные себоциты способны вырабатывать и выделять в соединительную ткань цитокины и тем самым

привлекать клетки иммунного воспаления – лимфоциты и макрофаги. В литературе имеются доказательства того, что витамин А в форме РР обладает тропизмом к малодифференцированным базальным себоцитам, опосредованным специфическим рецептором. Под действием витамина А происходит усиление пролиферации базальных клеток и замедление их развития в сторону терминальной дифференцировки. На органном уровне это выражается в уменьшении размеров сальных желёз и снижении их активности в качестве продуцентов кожного сала [1].

В регуляции процессов липидогенеза в сальных железах участвуют и эндогенные ретиноиды, т. к. установлено, что клетки сально-волосного комплекса, включая створовые, содержат не только рецепторы к ретиноидам, но и ферменты, способные модифицировать молекулу ретинола до его изомеров и укороченных метаболитов [8]. Это обстоятельство следует учитывать в клинической дерматологии. Аргументом в поддержании этого взгляда является тот факт, что при А-гиповитаминозных состояниях снижается выработка кожного сала, и у пациентов развивается ксероз.

В обзоре Т.А. Белоусовой и В.И. Альбановой [4], посвящённом применению нафталанской нефти в медицине, приводятся данные, что эта природная композиция в эксперименте проявляет митогенное действие в отношении клеток эпидермиса и его производных – волосных луковиц и сальных желёз. Там же подчёркнуто, что нафталанская нефть является эффективным лекарственным средством для лечения многих заболеваний кожи, в том числе себореи. Таким образом, можно полагать, что витамин А и нафталанская нефть в своём действии на сальные железы являются синергистами, и это может служить основанием для назначения этих препаратов при себорейном дерматите. И действительно, наиболее успешные результаты в предпринятом исследовании были достигнуты у пациентов, получавших системно витамин А и топически – НС. Такое лечение обеспечивало более длительную ремиссию, но не избавляло больных от рецидивов.

Заключение

Применение в течение 2 месяцев раствора РР внутрь в суточной дозе 200000 МЕ и местные аппликации НС являются эффективной терапией себорейного дерматита волосистой части головы. Наилучшие результаты достигнуты при их совместном назначении, что подтверждено результатами клинико-морфологического исследования, в частности, увеличением продолжительности периода ремиссии. Проведённое лечение не сопровождалось побочными явлениями.

Полученные данные позволяют считать, что такое комплексное медикаментозное воздействие направлено на одно из важнейших звеньев патогенеза себорейного дерматита – возрастную гиперфункцию сальных желёз. Лекарственные препараты, содержащие витамин А и нафталанскую нефть, применённые по отдельности и совместно, оказывают себостатическое действие: влияют на продолжительность стадий жизненного цикла себоцита, модифицируют его пролиферацию и терминальную дифференцировку в сторону снижения выработки кожного сала за счёт уменьшения представительства дифференцированных клеток.

Литература

1. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Никифоров С.А.* Витамин А – регулирующий фактор процессов гистогенеза // Успехи со-
времен. биол. – 1990. – Т. 110, вып. 3 (6). – С. 410–418.
2. *Альбанова В.И.* Применение ретинола пальмитата в качестве сти-
мулятора эпителизации при буллёзном эпидермолизе // Альманах "Рети-
ноиды" – М.: ФНПП "Ретиноиды", 1997. – Вып. 5. – С. 81–84.
3. *Баконина Н.В.* Особенности клиники, течения и иммуноморфоло-
гических показателей у больных себорейным дерматитом : Автореф. дис.
канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 19 с.
4. *Белоусова Т.А., Альбанова В.И.* Нафталанская нефть и её примене-
ние в медицине // Альманах "Ретиноиды". – М.: ФНПП "Ретиноиды",
2003. – Вып. 15. – С. 27–50.
5. *Калинина О.В., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Возрастные особен-
ности сальных желёз кожи волосистой части височной области головы
людей мужского пола // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 2. – С. 69–74.
6. *Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Морфогенетический
подход к лечению угрей ретиноидами // М.: ФНПП "Ретиноиды", 2005. –
127 с.
7. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И.* Гисто-
фармакологические исследования кожи. – М.: ЗАО "Ретиноиды". – 2006. –
376 с.
8. *Everts H.B.* Endogenous retinoids in the hair follicle and sebaceous
gland // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1821, No. 1. – P. 222–229.
9. *Gupta A.K., Madzia S.E., Batra R.* Etiology and management of sebor-
rheic dermatitis // Dermatol. – 2004. – Vol. 208, No. 2. – P. 89–93.
10. *Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.* An update on the role
of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne // Dermatoendocrinol. –
2011. – Vol. 3, No. 1. – P. 41–49.

11. *Zampeli V.A., Makrantonaki E., Tzellos T., Zouboulis C.C.* New pharmaceutical concepts for sebaceous gland diseases: implementing today's pre-clinical data into tomorrow's daily clinical practice // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, No. 10. – P. 1898–1913.

ФАРМАКОКИНЕТИКА РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА

К.С. Гузев

ЗАО "Ретиноиды", Москва

Проведено сравнительное исследование динамики поступления в кровь экспериментальных животных ретинола пальмитата (РП) в виде двух лекарственных форм: масляного раствора 100000 МЕ/мл и мази 5 %. Для каждой из указанных лекарственных форм, различающихся в скорости проникновения действующего вещества в кровь, были рассчитаны фармакокинетические показатели. Определение концентрации РП в крови осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе фирмы Altex (США). Использовали стальную аналитическую колонку, заполненную сорбентом Ultrasphere (5 мкм), размером 4,6 × 250 мм; в качестве элюирующей системы был взят гексан-изопропиловый спирт (99,9:0,1). Детектирование проводили на ультрафиолетовом детекторе при длине волны 325 нм. Чувствительность метода составляет 2 нг при соотношении сигнала к шуму 1:5.

Экстракцию РП из плазмы крови проводили по следующей методике: тщательно в течение 5 мин смешивали 0,1 мл сыворотки крови и 0,3 мл метанола; к этой смеси добавляли 0,7 мл гексана и экстрагировали в течение 10 мин; центрифугировали 5 мин при 1000 об./мин; отбирали органический слой и упаривали его под азотом; после упаривания сухой остаток растворяли в 50 мкл смеси гексан-изопропиловый спирт и вводили в хроматограф. Экстракция гексаном снижает выход РП (общий выход до 80 %), однако, при этом в экстракт попадает значительно меньше других компонентов, как правило, мешающих определению РП.

Влияние факторов внешней среды на устойчивость ретинола пальмитата в сыворотке крови крыс

В эксперименте использованы самки крыс Вистар массой 180–200 г по 7 животных в каждой группе. Через 2 часа после однократного внутривентриального введения масляного раствора РП (в дозе 28500 МЕ/кг массы тела) животных эвтаназировали, после чего проводили забор крови; для получения сыворотки образцы крови отстаивали в центрифужных пробирках 30–40 мин, затем 30 мин центрифугировали при 1500 об./мин. Сыворотку животных 1-й группы немедленно помещали в морозильную камеру с температурой -20 °С; сыворотку животных 2-й и 3-й групп выдерживали 30 и 60 минут в темноте при температуре 20 °С; сыворотку животных 4-й и 5-й групп – на свету при температуре 20 °С также в течение 30 и 60 минут. Затем пробы замораживали. Коли-

чественное определение РП в сыворотке экспериментальных животных проводилось методом ВЭЖХ. В качестве контроля использовали сыворотки животных, которым РП не вводили. Результаты измерений представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация РП в сыворотке крови крыс при различных условиях хранения образцов ($M \pm m$, $n=7$)

Группы животных	Концентрация РП в сыворотке крови, мкг/100 мл
Контрольная	1,99±0,41
1	10,61±3,70
2	9,24±2,00
3	14,02±1,96
4	11,17±3,22
5	7,47±1,23

Полученные результаты свидетельствуют, что при хранении в течение часа на свету при температуре 20 °С (группа 5) в сыворотке крови крыс определяется наименьшее значение концентрации РП, по сравнению с таковым в других опытных группах.

Содержание ретинола пальмитата в сыворотке крови крыс при его пероральном введении

РП в виде масляного раствора 100000 МЕ/мл вводили однократно через зонд в желудок самок крыс Вистар массой 150–190 г в дозе 50 мг на животное. Через 0,5; 1; 2; 4,5; 6; 24 и 48 часов после введения препарата животных эвтаназировали, проводили забор крови для определения концентрации РП в сыворотке по методике, описанной выше. Результаты исследования представлены в таблице 2.

При пероральном пути введения препарата показатель концентрации РП в сыворотке крови достиг максимума уже через час после начала эксперимента. Через 4,5 часа исследуемый показатель значительно снизился.

Содержание ретинола пальмитата в сыворотке крови крыс при кожном нанесении в виде мази 5 %

На выстриженные участки кожи спины ($S=25 \text{ см}^2$) самок крыс Вистар массой 150–190 г наносили 5 % мазь РП (0,5 г). Эвтаназию животных и взятие крови проводили по схеме, указанной в предыдущем разделе.

Таблица 2

Концентрация РП в сыворотке крови крыс после его однократного перорального введения в виде масляного раствора ($M \pm m$, $n=7$)

Время забора крови после введения витамина А, ч	Концентрация РП, мкг/мл
0	0,52±0,12
0,5	0,6±0,13
1	5,8±0,80
2	4,6±0,60
4,5	2,1±0,40
6	0,6±0,30
24	0,7±0,40
48	0,5±0,07

Таблица 3

Концентрация РП в сыворотке крови крыс после однократной аппликации на кожу мази с РП 5 % ($M \pm m$, $n=7$)

Время забора крови после нанесения на кожу мази с витамином А, ч	Концентрация РП, мкг/мл
0	0,52±0,12
0,5	0,66±0,11
1	1,51±0,11
2	4,86±0,63
4,5	3,28±1,22
6	0,65±0,11
24	0,65±0,10
48	0,19±0,05

Динамика всасывания РП при накожном нанесении имела ту же направленность, что и при пероральном введении (табл. 3). Через час после нанесения мази в сыворотке крови крыс отмечено увеличение концентрации РП. Через 2 часа концентрация РП достигла максимума и сохранялась на высоком уровне до 4,5 часов после нанесения. Через 6 часов она снижалась практически до исходного показателя. Таким образом, при пероральном пути введения концентрация РП в сыворотке крови достигала пика на час раньше.

Определение основных фармакокинетических параметров ретинола пальмитата при его подкожном и пероральном введении

Расчёт основных фармакокинетических параметров проводили с помощью однокамерной математической модели, описывающей внекамерное всасывание (в программе для расчёта фармакокинетических показателей Askid). Правильность выбранной математической модели подтверждена расчётами экспериментальных (фактических) и теоретических концентраций лекарственного вещества, величины которых оказались близки по своим абсолютным значениям (табл. 4, 5).

Таблица 4

Экспериментальные и теоретические концентрации РП в сыворотке крови крыс после его однократного перорального введения в виде масляного раствора

Время взятия крови, ч	Концентрация РП экспериментальная, мкг/мл	Концентрация РП теоретическая, мкг/мл
0,5	0,600	0,600
1	5,800	5,800
2	4,600	4,835
4,5	2,100	1,730
6	0,600	0,632
24	0,700	0,964
48	0,500	0,477

Таблица 5

Экспериментальные и теоретические концентрации РП в сыворотке крови крыс после однократной аппликации на кожу мази с РП 5 %

Время взятия крови, ч	Концентрация РП экспериментальная, мкг/мл	Концентрация РП теоретическая, мкг/мл
0,5	0,660	0,510
1	1,510	0,660
2	4,860	4,860
4,5	3,280	0,786
6	0,650	0,754
24	0,650	0,454
48	0,190	0,231

Результаты вычисления фармакокинетических параметров РП при различных путях его введения экспериментальным животным представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6

Основные фармакокинетические показатели РП после его однократного перорального введения в виде масляного раствора 100000 МЕ/мл

Параметр	Единица измерения	Величина
Константа элиминации K_{el}	1/ч	0,0293
Время полувыведения $T_{1/2}$	ч	23,7
Время полного всасывания T	ч	2,0
Максимальная концентрация C_{max}	мкг/мл	5,8
Время наступления C_{max} (T_{max})	ч	1,0
Общий клиренс Cl_t	мл/мин	12,2
Объём распределения	л	25
Площадь под кривой AUC	мкг/ч/мл	68,2
Относительная биодоступность	%	100

При пероральном пути введения масляного раствора РП высокое содержание действующего вещества в сыворотке крови достигается быстро и на непродолжительное время. Максимальная концентрация РП, равная 5,8 мкг/мл, определяется в сыворотке крови через час после введения препарата. Показатель времени полного всасывания РП равен 2 часам. Выведение РП из кровяного русла описывается константой элиминации, равной 0,0293; время полувыведения составляет 23,7 ч; освобождение тест-ткани (в нашем случае – плазмы крови) от препарата соответствует величине общего клиренса, равного 12,2 мл/мин; площадь под кривой "концентрация-время" составляет 68,2 мкг/ч/мл. Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют о хорошей биологической доступности масляного раствора РП при пероральном пути введения. Величина относительной биодоступности РП при пероральном введении, принятая за 100 %, может служить отправной точкой при сравнении относительной биодоступности РП из других лекарственных форм.

Поступление РП в кровь через кожу идёт медленнее. Максимальная концентрация РП, равная 4,86 мкг/мл, определяется в сыворотке крови через 2 часа после начала эксперимента. Показатель времени полного всасывания РП при накожном его нанесении в виде мази превысил соответствующий показатель в группе с пероральным введением препарата и составил 4,5 часа. Выведение РП из кровяного русла описывается константой элиминации, равной 0,0280, что совпадает с этим же показателем при введении масляного раствора лекарственного вещества перорально. Равенство величины времени полувыведения и общего клиренса при раз-

Таблица 7

**Основные фармакокинетические показатели РП после
однократной аппликации на кожу мази с РП 5 %**

Параметр	Единица измерения	Величина
Константа элиминации K_{el}	1/ч	0,0280
Время полувыведения $T_{1/2}$	ч	24,6
Время полного всасывания T	ч	4,5
Максимальная концентрация C_{max}	мкг/мл	4,86
Время наступления C_{max} (T_{max})	ч	2,0
Общий клиренс Cl_t	мл/мин	10,9
Объём распределения	л	23,3
Площадь под кривой AUC	мкг/ч/мл	33,1
Относительная биодоступность, ОБД	%	55,87

личных путях введения препарата свидетельствует об одинаковых пути и механизме метаболизма РП в условиях как перорального, так и накожного введения. Однако, расчёт относительной биологической доступности лекарственного препарата на основе параметра площади под фармакокинетической кривой "концентрация–время" показал, что после нанесения мази усваивается лишь 55,87 % введённой дозы вещества, т.е. биодоступность РП из мази уступает его биодоступности из масляного раствора, введённого перорально.

Заключение

Сравнительное изучение фармакокинетики РП при его пероральном введении в виде масляного раствора и нанесении на кожу в виде мази 5 % показало, что при первом пути введения обеспечивается более полное и быстрое поступление РП в кровь. При пероральном введении максимальная концентрация РП в сыворотке крови достигается за более короткий срок, чем при накожном нанесении. Биологическая доступность РП из мази составляет 55,87 % в сравнении с приёмом его per os в виде масляного раствора. Однако аппликация мази непосредственно на кожу может иметь свои преимущества при использовании её для топической терапии заболеваний кожи.

II

Другие исследования

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПАСТЫ С АСД (ФРАКЦИЯ 3) 5 %

Т.А. Белоусова, О.И. Лаврик, С.А. Жучков, Г.В. Трунова
ЗАО "Ретиноиды", Москва; Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
(зав. – проф. В.И. Ноздрин) МИ ФГБОУ ВПО
"Орловский государственный университет"

В отечественной медицине известна субстанция, называемая "Антисептик-стимулятор Дорогова" (АСД), являющаяся продуктом сухой перегонки мясо-костной муки крупного рогатого скота. В зависимости от технологических условий процесса получают различные фракции АСД, из которых наиболее известными являются фракции 2 и 3. Согласно приведённым в справочнике М.Д. Машковского "Лекарственные средства" сведениям, АСД (фракция 3) обладает местной противовоспалительной, кератолитической активностью, стимулирует регенерацию эпидермиса; её назначают наружно в чистом виде и в виде мазей и паст различной концентрации при псориазе, экземе (в подострой и хронической стадии), нейродермите [5]. Однако препаратов с АСД для топической терапии кожных заболеваний на фармацевтическом рынке нет, и в Госреестре лекарственных средств РФ они отсутствуют. В связи с этим создание и регистрация препарата для наружного применения, содержащего отечественную субстанцию¹ и способного расширить лечебный арсенал врачей-дерматологов, представляет собой актуальную задачу. В настоящем исследовании изучена специфическая фармакологическая дерматотропная активность препарата для наружного применения (в лекарственной форме "паста"), содержащего 5 % АСД фракция 3; препаратом сравнения служила Паста цинковая 25 %.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Работа выполнена на двух видах лабораторных животных – крысах (гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследования) и морских свинках (гистологическое и морфометрическое исследования). В эксперименте использовано 36 беспородных самцов и самок крыс, а также 36 самцов и самок морских свинок в возрасте 1,5–2 месяцев, полученных из филиалов ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН. В период карантина и проведения эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария

¹ Фармацевтическая субстанция АСД фракция 3 включена в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения РФ (ФС-000719); производитель: ЗАО "Ретиноиды" (ред.).

ЗАО "Ретиноиды", соответствующих "Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)" [1973]. Уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями "Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных" (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

Животные обоих видов были разделены на 3 группы по 6 самцов и 6 самок в каждой: 1-я группа – интактный контроль; 2-я – аппликации пасты, содержащей 5 % АСД фракция 3 (исследуемый препарат); 3-я – аппликации препарата Паста цинковая 25 % (препарат сравнения).

Перед началом эксперимента и перед взятием материала для гистологического исследования животным контрольных и подопытных групп выстригали волосяной покров в межлопаточной области на площади около 4 см². Исследуемый препарат или препарат сравнения в количестве 20 мг/см² наносили на лишённый волосяного покрова участок кожи спины животного один раз в сутки в течение 14 дней. Взятие фрагмента кожи из области аппликаций для морфологического исследования осуществляли на следующий день после окончания нанесения препаратов.

Гистологический метод. Фрагменты кожи в расправленном состоянии фиксировали в 10 % забуференном нейтральном формалине (рН 7,4). Фиксированный материал проводили по спиртам восходящей концентрации, хлороформу и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и оценивали под световым микроскопом.

Иммуногистохимический метод. При иммуногистохимическом окрашивании парафиновых гистологических срезов кожи межлопаточной области животных контрольной и подопытных групп следовали рекомендациям фирмы-производителя. После депарафинирования и регидратации проводили демаскировку антигенов кипячением гистологических срезов в 10 мМ цитратном буфере на водяной бане. Моноклональные антитела (МКА) [PCNA (Clone PC 10) и Ki-67 (Clone SP-6) фирмы Labvision, США] использовали в следующих рабочих разведениях: МКА к PCNA – 1:600; МКА к Ki-67 – 1:500. Окраску визуализировали с помощью непрямой стрептавидин-биотиновой пероксидазной реакции с применением UltraVision Detection System HRP/DAB (Labvision, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Карацци, срезы заключали в канадский бальзам. Для оценки качества проведённой ре-

акции использовали позитивный контроль для каждого из антигенов (Labvision, США).

Морфометрические методы. С помощью микроскопа Axioscop-2 (Carl Zeiss) с видеокамерой и аппаратно-программного комплекса "ДиаМорф" (ДиаМорф, Россия) на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в программе для анализа компьютерных видеоизображений СИТО проводили определение толщины клеточного (до рогового слоя) эпидермиса и клеточной плотности дермы (синоним – плотность клеточных элементов дермы) с распределением клеток по фактору формы.

При увеличении объектива 40× на одном срезе от каждого животного измеряли толщину эпидермиса перпендикулярно базальной мембране вверх до рогового слоя, делая по три измерения в каждом поле зрения через равные промежутки (20 полей зрения в срезе, 60 измерений для одного животного, 360 – для группы). Показатель клеточной плотности дермы рассчитывали, исходя из количества клеток в поле зрения объектива 63×. Подсчёты выполняли на одном срезе от каждого животного в трёх полях зрения, расположенных рядом друг с другом в центре препарата (при условии отсутствия в поле зрения фрагментов эпидермиса, волосяных фолликулов, сальных желёз и дефектов среза). Для оценки популяционного состава клеточных элементов дермы использован показатель "фактор формы" (ФФ). Иммунокомпетентные клетки кожи (субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, ЕК-клетки, субпопуляции макрофагов) имеют ФФ от 0,61 до 1,0, так как их ядра овальной или округлой формы. К клеткам с ФФ от 0,10 до 0,60 принадлежат субпопуляции клеток фибробластического ряда, клетки стенок сосудов микроциркуляторного русла (эндотелиоциты, перициты, адвентициальные клетки), ядра которых имеют вытянутую форму.

Интенсивность распределения в эпидермисе маркёра редупликации ДНК (PCNA) и маркёра пролиферации (Ki-67) оценивали по соответствующим индексам – I_{PCNA} и I_{Ki-67} – в виде выраженных в процентах долей меченных МКА кератиноцитов в общем числе клеток базального и шиповатого слоёв эпидермиса.

О доле полиплоидных кератиноцитов в шиповатом слое эпидермиса судили по разности индексов: $I_{PCNA} - I_{Ki-67}$.

Статистический метод. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью метода наименьших квадратов разностей и t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95 %.

Результаты

В гистологических препаратах кожи самцов и самок крыс контрольной группы определяются эпидермис, дерма и небольшие участки подкожной жировой клетчатки. Эпидермис расположен на базальной мембране, образован 2–3 слоями кератиноцитов, покрытыми умеренно выраженным роговым слоем (рис. 1 а). Сосочковый слой дермы образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой диффузно рассеяны немногочисленные клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, лимфоциты, макрофаги, тучные клетки (см. рис. 1 а). Сетчатый слой дермы представлен плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью с немногочисленными клетками. В дерме расположены придатки кожи: сальные железы обычного строения, волосяные фолликулы, находящиеся преимущественно в анагеновой фазе цикла роста. Жировая ткань и сосуды обоих слоёв дермы и глубокого подкожного сосудистого сплетения без особенностей.

При микроскопическом исследовании в гистологических препаратах кожи самцов и самок крыс через сутки после окончания аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД, отмечается утолщенный (6–7 слоёв), по сравнению с группой контроля, эпидермис (рис. 1 в). Базальные кератиноциты имеют преимущественно кубическую форму, небольшая часть клеток – цилиндрическую. Зернистый слой эпидермиса выражен сильнее, чем у контрольных животных и представлен клетками с крупными кератогиалиновыми гранулами. Наблюдается умеренный гиперкератоз с расслоением кератиновых пластов (см. рис. 1 в). Дермо-эпидермальное соединение без изменений. В коже самок крыс через сутки после окончания аппликаций пасты с АСД дистрофические изменения кератиноцитов (перинуклеарная вакуолизация) отсутствуют, в эпидермисе самцов такие клетки немногочисленны. В коже самок крыс после аппликаций исследуемого препарата визуально выявлено увеличение представительства молодых форм фибробластов – клеток вытянутой формы с базофильной цитоплазмой и крупным овальным ядром. Наблюдается очаговое умеренно выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Преобладающая часть волосяных фолликулов находится в фазе "зрелого" анагена (V–VI стадии). Выводные протоки сальных желёз во многих полях зрения свободны. Гиподерма и скелетная мышца – без отклонений от нормы.

Ежедневные в течение двух недель аппликации препарата сравнения (Паста цинковая 25 %) вызывают в коже самцов и самок крыс однонаправленные с воздействием пасты с АСД изменения, но в меньшей

степени выраженные. По сравнению с группой контроля, отмечается увеличение количества слоёв эпидермиса (до 4–5) и представительства клеточных элементов в субэпидермальных участках дермы (рис. 1 б).

У крыс всех исследованных групп в препаратах, приготовленных с применением МКА к маркерам редупликации ДНК и клеточной пролиферации, меченые кератиноциты выявляются в базальном и в меньшей степени в шиповатом слоях эпидермиса. Их представительство в эпите-

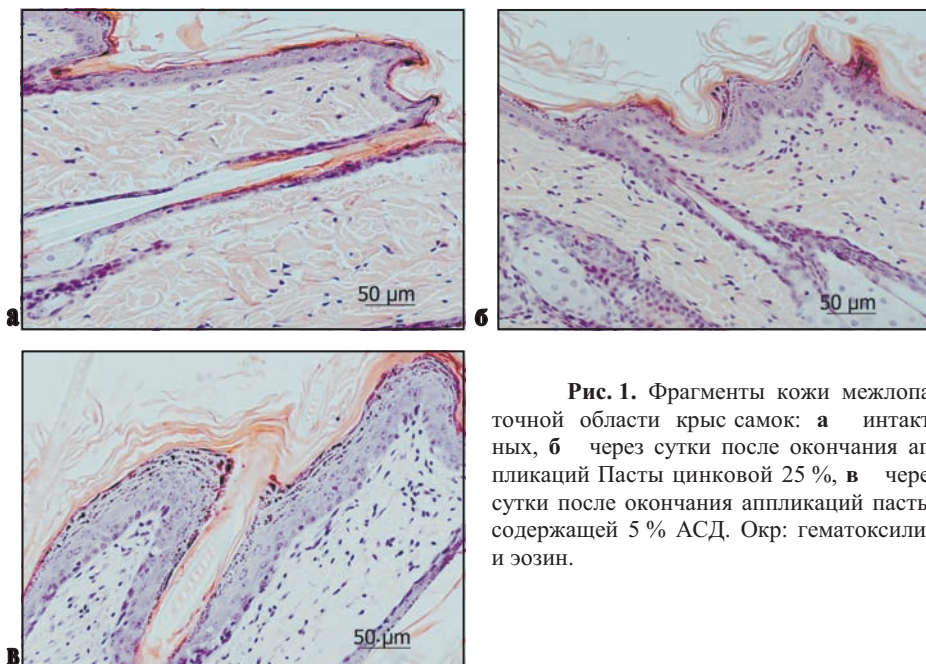


Рис. 1. Фрагменты кожи межлопаточной области крыс самок: **а** — интактных, **б** — через сутки после окончания аппликаций Пасты цинковой 25 %, **в** — через сутки после окончания аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД. Окр: гематоксилин и эозин.

лиальном слое кожи после ежедневного в течение двух недель нанесения как исследуемого препарата, так и препарата сравнения больше, чем в контрольных образцах (рис. 2, 3).

Морфометрический анализ подтвердил результаты визуальной оценки. Показатель толщины клеточного эпидермиса в группе крыс, получавших аппликации пасты с АСД, статистически значимо превышал соответствующий показатель как интактных животных, так и крыс группы препарата сравнения (табл. 1). Паста цинковая 25 % вызвала достоверное, по сравнению с контролем, увеличение этого показателя, но по выраженности эффекта уступала, как было отмечено выше, исследуемому препарату.

Таблица 1

Толщина клеточного (до рогового слоя) эпидермиса крыс после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты с 5 % АСД ($M \pm m$)

Группы	Толщина клеточного эпидермиса, мкм	
	♀	♂
Интактный контроль	21,4±0,4	21,6±0,4
Паста цинковая 25 %	31,9±0,5*	31,7±0,7*
Паста, содержащая 5 % АСД	39,0±0,7*†	39,8±0,6*†

* Различия статистически значимы в сравнении с группой интактного контроля,

† различия статистически значимы в сравнении с группой препарата сравнения.

Иммуногистохимическое окрашивание кожи самцов и самок крыс выявило статистически значимое (в сравнении с группой контроля) увеличение числа PCNA- и Ki-67-позитивных кератиноцитов в результате воздействия как пасты с АСД, так и цинковой пасты. Индексы уровня экспрессии PCNA и Ki-67 в группе исследуемого препарата были статистически значимо выше соответствующих индексов, подсчитанных для группы препарата сравнения (табл. 2, 3).

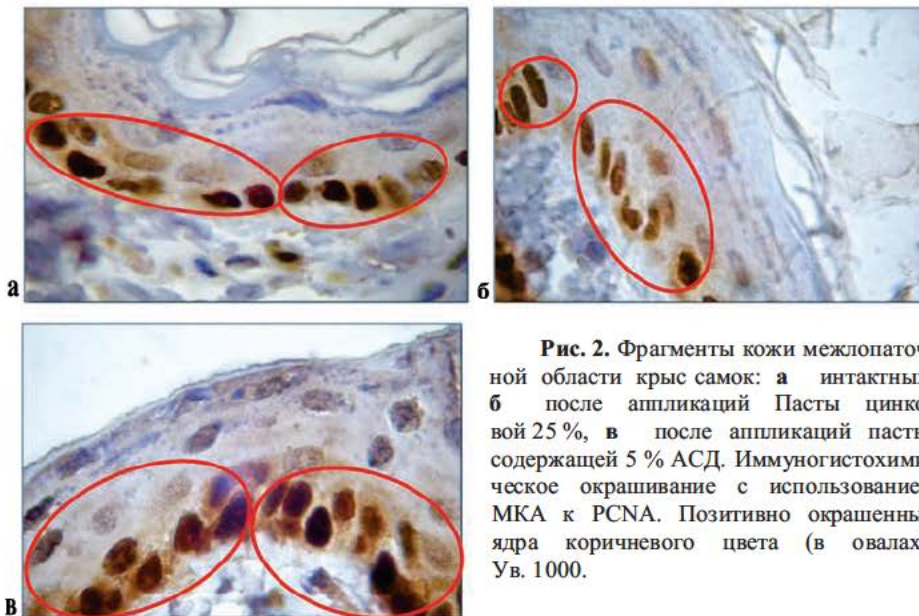


Рис. 2. Фрагменты кожи межлопаточной области крыс самок: **а** интактных, **б** после аппликаций Пасты цинковой 25 %, **в** после аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием МКА к PCNA. Позитивно окрашенные ядра коричневого цвета (в овалах). Ув. 1000.

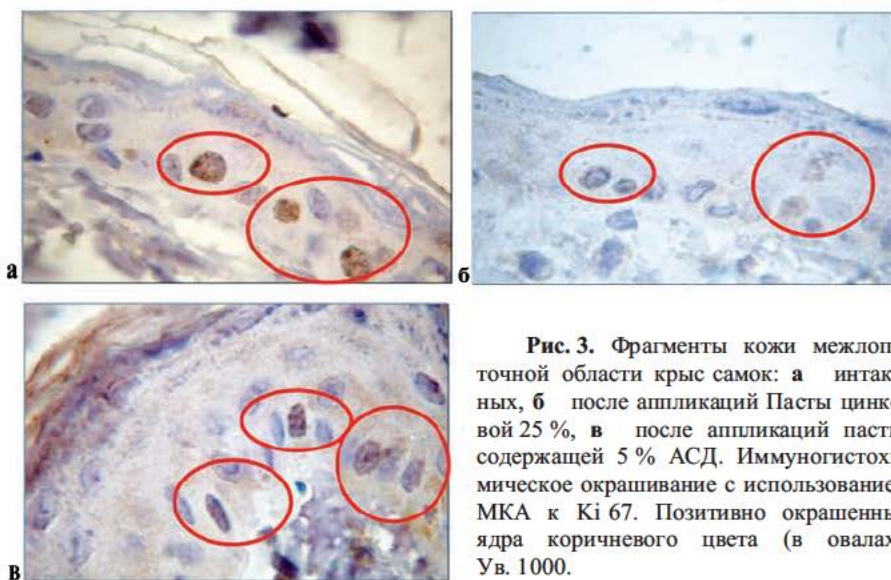


Рис. 3. Фрагменты кожи межлопаточной области крыс самок: **а** интактных, **б** после аппликаций Пасты цинковой 25 %, **в** после аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием МКА к Ki 67. Позитивно окрашенные ядра коричневого цвета (в овалах). Ув. 1000.

Таблица 2

Индекс уровня экспрессии PCNA кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса крыс после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД (M±m)

Группы	Индекс PCNA для кератиноцитов через сутки после окончания аппликаций, %	
	♀	♂
Интактный контроль	51,82±0,78	51,80±0,86
Паста цинковая 25 %	58,32±1,03*	58,93±0,95*
Паста, содержащая 5 % АСД	64,81±1,10*†	64,09±1,08*†

* Различия статистически значимы в сравнении с группой интактного контроля,
 † различия статистически значимы в сравнении с группой препарата сравнения.

Воздействие на кожу Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД, проявляется в виде слабой тенденции к уменьшению индексов полиплоидизации кератиноцитов, по сравнению с контрольными показателями (табл. 4).

Таблица 3

Индекс уровня экспрессии Ki-67 кератиноцитами интерфолликулярного эпидермиса крыс после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД (M±m)

Группы	Индекс Ki 67 для кератиноцитов через сутки после окончания аппликаций, %	
	♀	♂
Интактный контроль	29,46±1,18	33,42±0,59
Паста цинковая 25 %	40,21±1,37*	42,25±0,80*
Паста, содержащая 5 % АСД	45,32±1,08*†	47,34±0,90*†

* Различия статистически значимы в сравнении с группой интактного контроля,

† различия статистически значимы в сравнении с группой препарата сравнения.

Таблица 4

Индекс полиплоидизации кератиноцитов (Ip) интерфолликулярного эпидермиса крыс после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД

Группы	Индекс Ip для кератиноцитов через сутки после окончания аппликаций препарата, %	
	♀	♂
Интактный контроль	22,36	18,38
Паста цинковая 25 %	18,11	16,68
Паста, содержащая 5 % АСД	19,49	16,75

Клеточная плотность дермы статистически значимо, в сравнении с контролем, оказалась увеличенной у самцов и самок крыс подопытных групп, т. е. в результате воздействия как пасты с 5 % АСД, так и Пасты цинковой 25 % (табл. 5, см. рис. 1). При этом исследуемый показатель был выше в группе животных, получавших аппликации пасты с АСД, чем у животных, которым наносили цинковую пасту, у самок – статистически значимо, у самцов это различие определялось на уровне тенденции. У крыс обеих подопытных групп число иммунокомпетентных клеток в поле зрения микроскопа (об. 63×) достоверно превышало контрольные показатели; у самок крыс, перенесших воздействие пасты с АСД, количество клеток фибробластического дифферона было выше, чем в контроле и у крыс-самок группы препарата сравнения.

Таблица 5

Показатели клеточной плотности дермы ($M \pm m$) и распределение её клеточных элементов по фактору формы (%) в коже крыс после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД

Пол	Группы	Клеточная плотность	Распределение клеток по фактору формы (ФФ)			
			Фибробласты (ФФ 0,10 0,60)		Лимфоциты, макрофаги и др. (ФФ 0,61 1,00)	
			число	%	число	%
♀	Интактный контроль	34,78±2,83	10,33±1,21	30	24,28±2,35	70
	Паста цинковая 25 %	59,89±3,24*	13,56±1,08	23	46,33±2,90*	77
	Паста, содержащая 5 % АСД	84,56±7,66*†	28,22±5,80*†	33	56,39±3,37*	67
♂	Интактный контроль	46,61±2,42	14,89±1,30	32	31,72±2,56	68
	Паста цинковая 25 %	65,06±4,28*	17,67±1,62	27	47,39±3,33*	73
	Паста, содержащая 5 % АСД	75,56±4,80*	16,00±1,40	21	59,56±4,60*	79

* Различия статистически значимы в сравнении с группой интактного контроля,

† различия статистически значимы в сравнении с группой препарата сравнения.

При микроскопической оценке гистологических препаратов кожи самцов и самок морских свинок после аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД, отмечены утолщённый, по сравнению с интактными животными, эпидермис, гипергранулёз и гиперкератоз, включая фолликулярный (рис. 4 а, в). Дерма слабо отёчна, сосуды микроциркуляторного русла умеренно полнокровны. В сосочковом слое дермы повышена клеточная плотность за счёт мононуклеаров и клеток фибробластического дифферона, доля которых визуальна увеличена. Эпителиальные корневые волосяные влагалища утолщены (по сравнению с группой контроля); в дерме преобладают волосяные фолликулы в фазе "зрелого" анагена (V–VI подстадии). Аппликации Пасты цинковой 25 % вызывают схожие, но менее выраженные морфологические изменения основных структурных компонентов кожи (рис. 4 б).

Морфометрия толщины клеточного эпидермиса подтвердила визуальную оценку (табл. 6). Из приведённых в таблице данных следует, что толщина клеточного эпидермиса в зоне аппликаций как пасты с АСД, так и Пасты цинковой 25 % достоверно превышает показатели группы интактного контроля. Значения группы исследуемого препарата статистически значимо больше параметров группы препарата сравнения.

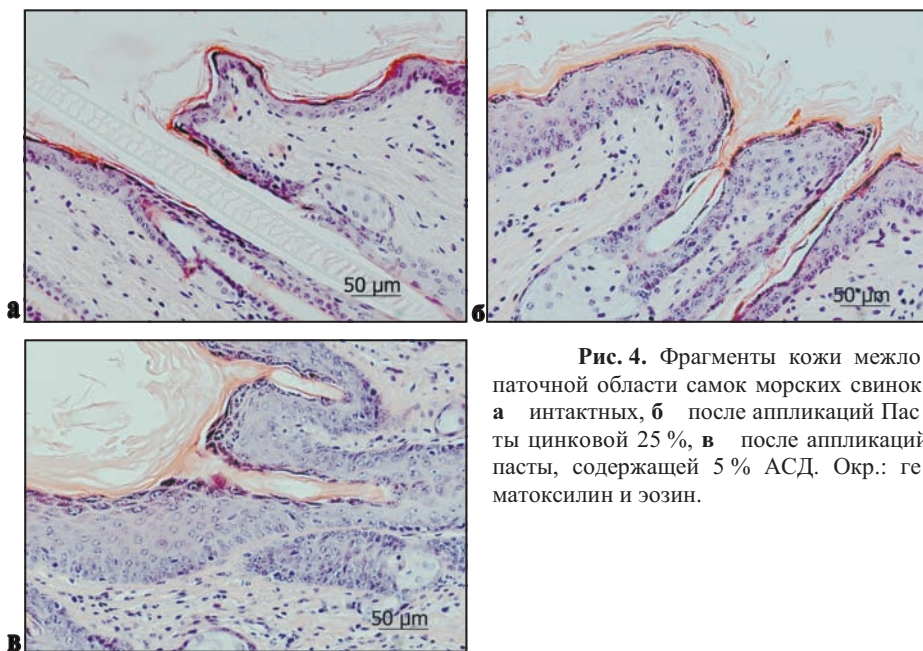


Рис. 4. Фрагменты кожи межлопаточной области самок морских свинок: **а** интактных, **б** после аппликаций Пасты цинковой 25 %, **в** после аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД. Окр.: гематоксилин и эозин.

Таблица 6

Толщина клеточного (до рогового слоя) эпидермиса морских свинок после ежедневных накожных аппликаций Пасты цинковой 25 % и пасты, содержащей 5 % АСД

Толщина эпидермиса, мкм					
♀			♂		
Интактный контроль	Паста цинковая 25 %	Паста, содержащая 5 % АСД	Интактный контроль	Паста цинковая 25 %	Паста, содержащая 5 % АСД
17,6±0,3	48,3±0,8*	68,1±1,2*†	18,4±0,3	44,2±0,6*	62,7±0,8*†

* Различия статистически значимы в сравнении с группой интактного контроля,
 † различия статистически значимы в сравнении с группой препарата сравнения.

Таким образом, морфологические проявления дерматотропной фармакологической активности пасты, содержащей 5 % АСД, наблюдаемые у морских свинок, идентичны тем, что были выявлены при проведении эксперимента на крысах.

Обсуждение

Проведённое исследование выявило, что ежедневные в течение 14 суток аппликации пасты, содержащей 5 % АСД, на лишённую воло-

сяного покрова неповреждённую кожу межлопаточной области крыс и морских свинок обоих полов стимулируют в эпидермисе процессы физиологической регенерации кератиноцитов. Морфологически этот фармакологический эффект проявляется в утолщении эпителиально-клеточного пласта кожи животных, коррелирующем с повышением уровня экспрессии в кератиноцитах белков-маркёров синтеза ДНК и клеточной пролиферации. Аппликации Пасты цинковой 25 %, взятой в качестве препарата сравнения, вызывают сходные изменения эпителиального слоя кожи, но интенсивность этих изменений уступает эффекту от нанесения исследуемого препарата.

Увеличение толщины эпидермиса, как свидетельствуют наши предыдущие исследования с использованием стимуляторов регенерации, происходит за счёт усиления пролиферации кератиноцитов [3, 4, 6 и др.]. В настоящей работе результаты иммуногистохимического исследования кожи животных контрольной и подопытных групп этот вывод подтверждают. Согласно современным представлениям, механизмы физиологической и репаративной регенерации идентичны [2]. В связи с этим, выявленная активация физиологической регенерации в эпидермисе экспериментальных животных под действием пасты с АСД и цинковой пасты указывает на возможность стимуляции обоими препаратами репаративных процессов и в повреждённой коже.

Повышение уровня экспрессии PCNA кератиноцитами клеточного эпидермиса отражает интенсификацию редупликации ДНК в этих клетках при подготовке к митозу и в процессе полиплоидизации клеточных ядер без митотического деления за счёт эндорепликации [12]. Возрастание экспрессии маркёра Ki-67 также свидетельствует об усилении пролиферативной активности кератиноцитов [9, 11].

Образование в процессе терминальной дифференцировки полиплоидных клеток является важным защитным приспособлением эпидермиса к воздействию различных факторов [12]. Индекс полиплоидизации (Ip) позволяет количественно оценить представительство полиплоидных кератиноцитов в эпидермисе и отражает степень функциональной адаптации клеточного пласта. Отсутствие выраженной динамики этого параметра в нашем эксперименте косвенно свидетельствует о сохранении баланса процессов пролиферации и клеточной дифференцировки в эпидермисе крыс при накожных аппликациях исследуемого препарата и препарата сравнения.

Ежедневные в течение двух недель аппликации пасты с АСД и цинковой пасты вызывали увеличение клеточной плотности дермы и не-

которое расширение сосудов микроциркуляторного русла с усилением их кровенаполнения. Следствием увеличения числа иммунокомпетентных клеток в субэпидермальных отделах собственно кожи, отмеченного у крыс подопытных групп, является, по всей вероятности, изменение уровня секреции цитокинов, участвующих в регуляции протекающих в кожных структурах процессов, в том числе воспаления и регенерации. Таким образом, можно предположить, что действие биологически активных компонентов пасты с АСД способствует выходу иммунного компартмента кожи на новый функциональный уровень и, соответственно, модулированию эпидермально-мезенхимальных отношений. В свою очередь, это создаёт предпосылки для использования пасты с АСД в клинике кожных болезней с целью коррекции иммуноаллергических реакций [1, 8].

В литературе АСД позиционируется как противовоспалительное средство, в то время как в изученные нами сроки наблюдается слабо выраженное провоспалительное действие. С таким же по сути явлением мы встретились при изучении фармакологической дерматотропной активности дёгтя берёзового [3]. Следует заметить, что авторы и раньше находили эффекты этих биологически активных композиций в значительной степени идентичными [7]. По-видимому, такие препараты модифицируют течение воспалительного процесса в сторону его более скорого разрешения, вызывая в начале применения увеличение клеточной плотности дермы и усиление её кровенаполнения. В результате, конечный эффект этих лечебных препаратов клинически может быть оценён как "противовоспалительный".

Морфологические проявления дерматотропной активности пасты, содержащей 5 % АСД фракция 3, в отношении неповреждённой кожи самцов и самок крыс и морских свинок по направленности близки к фармакологическим эффектам, отмеченным при воздействии Пасты цинковой 25 %. Это вполне закономерно, так как в состав исследуемого препарата в качестве вспомогательного вещества входит оксид цинка в количестве 20 %, т. е. сопоставимом с тем, в котором он в виде биологически активной субстанции находится в цинковой пасте. Способность оксида цинка ускорять регенераторные процессы в коже описана в литературе [10] и продемонстрирована в настоящей работе. Однако проведённые нами морфологические, иммуноморфологические и морфометрические исследования убедительно доказывают, что фармакологические дерматотропные эффекты пасты с АСД выражены сильнее, чем эффекты препарата сравнения. Более высокая активность исследуемого препарата, по-

видимому, является следствием суммации фармакологического действия содержащихся в нём АСД и оксида цинка.

Заключение

Проведено комплексное морфологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование кожи самцов и самок крыс и морских свинок по окончании ежедневных в течение 14 суток аппликаций пасты, содержащей 5 % АСД фракция 3. Установлены следующие морфологические проявления специфической фармакологической дерматотропной активности исследуемого препарата:

– усиление пролиферации кератиноцитов, морфологическим проявлением которого является увеличение толщины эпидермиса с возрастанием доли клеток, экспрессирующих маркёры редупликации ДНК и пролиферации;

– увеличение клеточной плотности дермы и расширение сосудов микроциркуляторного русла с усилением их кровенаполнения.

Изменения, возникающие в коже экспериментальных животных в результате применения Пасты цинковой 25 %, идентичны описанным выше, но уступают по степени выраженности эффектам, выявленным при использовании исследуемого препарата.

Специфические фармакологические дерматотропные эффекты пасты с 5 % АСД одинаково проявляют себя у обоих видов млекопитающих, использованных в представленном эксперименте.

Литература

1. *Альбанова В.И.* Клиническая эффективность пасты АСД 5 % при воспалительных заболеваниях кожи // Бабушкинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 116–122.

2. *Бабаева А.Г.* Регенерация: факты и перспективы. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.

3. *Берестин® (дѣготь берѣзовый)* / Под ред. проф. В.И. Ноздрина и докт. мед. наук В.И. Альбановой. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – 360 с.

4. *Жучков С.А.* Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ) // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 68–72.

5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. – 12-е изд. – М.: Медицина, 1993. – С. 491.

6. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И.* Гистофармакологические исследования кожи. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2006. – 376 с.

7. Сидоркина З.И. О терапевтических свойствах АСД // Вестн. дермат. и венерол. – 1959. – Т. XXXIII, № 2. – С. 38–41.
8. Тамразова О.Б. Классика и инновации в наружной терапии хронических дерматозов // Вестн. дермат. венерол. – 2012. – № 1. – С. 62–64.
9. 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.
10. Lansdown A.B., Mirastschijski U., Stubbs N. et al. Zink in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects // Wound Repair Regen. – 2007. – Vol. 15, No. 1. – С. 2–16.
11. 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.
12. Zanet J., Freije A., Ruiz M. et al. A mitosis block links active cell cycle with human epidermal differentiation and results in endoreplication // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, Issue 12 – P. 1–16.

РАДЕВИТ® Актив – ПОЛИВИТАМИННАЯ МАЗЬ ДЛЯ СМЯГЧЕНИЯ, ПИТАНИЯ И ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖИ

*В.И. Ноздрин, О.И. Лаврик, В.В. Банин, Т.А. Белоусова, Г.В. Трунова
ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Лекарственный препарат для наружного применения Радевит® Актив (в лекарственной форме "мазь"), содержащий комплекс жирорастворимых витаминов А, Е и Д₃, предназначен для лечения атрофии кожи, её сухости, повреждений (ожоги, неинфицированные раны, трещины, эрозии, потёртости, опрелости), использования в составе комплексной терапии хронических воспалительных и аллергических кожных заболеваний (ихтиоз, псориаз, атопический дерматит, экзема, аллергический контактный дерматит вне стадии обострения и др.), защиты легкой раздражимой кожи от воздействия повреждающих факторов и улучшения её внешнего вида. Препарат приготовлен на эмульсионной основе.

Известно, что ретиноиды (синтетические аналоги витамина А) усиливают регенерацию эпидермиса – как физиологическую, так и репаративную, тормозят процесс терминальной дифференцировки кератиноцитов, способствуют выработке гликозаминогликанов клеточными элементами дермы, усиливают иммунные реакции [1, 2]. Витамин Е препятствует перекисному окислению липидов, защищает тем самым клеточные мембраны от повреждающего воздействия перекисей [4], замедляет процесс старения структурных компонентов кожи. Витамин Д в виде холекальциферола (витамин Д₃) является естественным компонентом кожи, т. к. синтезируется в ней под воздействием солнечного света. Клетки кожи имеют рецепторы к его активному метаболиту – кальцитриолу, который обладает в отношении кожи антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, влияет на дифференцировку кератиноцитов. По многообразию своих функций в организме витамин Д может в определённой степени рассматриваться как аналог стероидных гормонов [5].

Интенсивность инсоляции, её продолжительность, а также площадь поверхности, подвергающейся воздействию ультрафиолетовых лучей, в значительной степени варьируют. Так, период, когда солнечное излучение способно обеспечить достаточное образование витамина Д₃ в коже, для жителей зоны около 55° северной широты (Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Томск, Екатеринбург) составляет всего 4 месяца в году: с середины апреля до середины августа; в зоне 60° и севернее (Санкт-Петербург, Архангельск, Сыктывкар) – около 3 месяцев и менее: с мая по июль [3]. Дефицит витамина Д имеет место у лиц пожилого воз-

раста; показано, что у людей в возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-кратное снижение выработки витамина Д в коже.

Препарат Радевит® Актив является обновлённой формой популярного, востребованного, хорошо зарекомендовавшего себя в процессе многолетнего существования на отечественном фармацевтическом рынке препарата Радевит®; витамин Д₂ (эргокальциферол) в нём заменён на витамин Д₃ (холекальциферол) [6].

В соответствии с современными представлениями витамин Д₂ (эргокальциферол) и витамин Д₃ (холекальциферол), независимо от путей образования или поступления в организм, подвергаются сходным биохимическим превращениям, результатом которых является образование активных метаболитов. Наиболее действенным таким метаболитом является кальцитриол, который нередко называют D-гормоном. Этот продукт обладает многочисленными регуляторными функциями, присущими витамину Д, в том числе рядом иммуномодулирующих и дерматотропных эффектов, проявляющихся в локальном ингибировании пролиферации Т- и В-лимфоцитов, кератиноцитов, дифференцировки плазматических клеток, секреции иммуноглобулина G, в обеспечении хоминга Т-лимфоцитов и др. [8]. Витамин Д₂ поступает в организм человека только с пищей, и превращение его в активные метаболиты в естественных условиях происходит в результате ферментативного каскада, сначала в печени и затем в почках [5]. Преимущество витамина Д₃ состоит в том, что синтез его в коже является естественным физиологическим процессом, и последующее образование из него активного метаболита – кальцитриола [1,25(ОН)₂D₃] – происходит не только в печени и почках, но и местно в коже, где он оказывает локальные регуляторные эффекты и депонируется. Показано, что необходимые для этого процесса ферменты (25- и 1-α-гидроксилазы) синтезируются кератиноцитами базального и надбазального слоёв эпидермиса, дендритными клетками и в меньшей степени дермальными Т-лимфоцитами [7, 9, 10].

В современной литературе имеются сведения, однозначно доказывающие, что витамин Д₂ уступает по биоэффективности витамину Д₃. Авторы указывают на несколько причин, важных в контексте нашего исследования, в том числе: более низкую аффинность витамина Д₂ к гидроксилазам печени, пониженную эффективность связывания метаболитов Д₂ с рецептором витамина Д и витамин Д-связывающим белком [11, 12]. По-видимому, этим объясняется избирательность ферментов, обеспечивающих превращение неактивного витамина в активный метаболит, именно в пользу витамина Д₃ как естественного компонента кожи

[10]. Кроме того, период полужизни витамина D₂ меньше, чем у витамина D₃ [11].

Принимая во внимание, что кожа является местом образования витамина D₃ (холекальциферола) в естественных условиях, были проведены исследования специфической фармакологической активности мази Радевит® Актив, содержащей в качестве действующего вещества физиологичную для кожи и более широко используемую в современной фармацевтической промышленности форму витамина D, а именно – холекальциферол (витамин D₃).

Материал и методы

Лабораторные животные. Исследование специфической фармакологической дерматотропной активности препарата Радевит® Актив проведено на неповреждённой коже самцов и самок рандомбредных крыс 1,5–2-месячного возраста, в сравнении с фармакологическими эффектами мази, содержащей витамин D₂ (Радевит®). Содержание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями "Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных" (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 6 самцов и 6 самок в каждой:

1. Интактный контроль.
2. Мазевая основа (2-й контроль).
3. Радевит®.
4. Радевит® Актив.

Аппликации мазевой основы, мазей Радевит® и Радевит® Актив в количестве 0,5 г/жив./сут. проводили ежедневно в течение 14 суток на лишённую волосяного покрова кожу межлопаточной области спины крыс. Через сутки и спустя месяц после окончания нанесения мазевых композиций проводили взятие фрагмента кожи из области аппликаций для морфологических и морфометрических исследований.

Гистологический и морфометрический методы. Гистологические препараты кожи из области аппликаций готовили в соответствии со стандартными методиками (фиксация в 10 % формалине, заливка в парафин, окраска срезов гематоксилином и эозином) и изучали с помощью светового микроскопа Axioskop 2 (Zeiss, Германия). Морфометрическое исследование (измерение толщины клеточного эпидермиса, т. е. до рогового слоя эпидермиса) выполнено на аппаратно-программном комплексе "ДиаМорф" (ДиаМорф, Россия) с применением программы анализа ви-

деоизображений СИТО. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

Результаты

Проведён сравнительный анализ морфологических изменений кожи межлопаточной области спины самцов и самок крыс в разные сроки после окончания нанесения мази Радевит® Актив (с витамином Д₃), мази Радевит® (с витамином Д₂) и мазевой эмульсионной основы. Установлено, что ежедневные в течение 14 суток накожные аппликации мазей, содержащих разные формы витамина Д, вызывают у самцов и самок крыс статистически достоверное, по сравнению с показателями обеих контрольных групп, увеличение толщины клеточного эпидермиса, приводят к изменению формы клеток базального слоя (от плоской и кубической до призматической), возрастанию в нём числа фигур митоза в поле зрения объектива 63×, увеличению представительства клеток зернистого слоя (табл. 1, рис. 1, 2). Обнаруженные эффекты практически исчезают через месяц после отмены аппликаций при сохранении морфологических признаков снижения кератинизации. Выявленные изменения в совокупности можно рассматривать как проявление влияния комплекса жирорастворимых витаминов в условиях накожного нанесения на морфогенетические процессы в эпидермисе.

Таблица 1

Толщина клеточного эпидермиса межлопаточной области спины крыс через сутки и месяц после окончания аппликаций поливитаминных мазей (n=6)

Группы	Толщина клеточного эпидермиса (до рогового слоя), мкм			
	Самцы		Самки	
	1 сутки	30 суток	1 сутки	30 суток
Интактный контроль	23,0±0,4	26,8±0,6	19,3±1,0	17,4±0,7
Мазевая основа	24,9±0,4	26,8±0,5	22,0±0,7	18,2±1,0
Радевит®	47,5±1,7*	24,1±0,9	42,7±1,3*	16,4±0,6
Радевит® Актив	45,6±1,3*	22,4±0,7*	39,6±1,4*	16,6±0,6

* Различия значимы в сравнении с показателями контрольных групп при $p < 0,001$.

Таким образом, результаты сравнительного гистологического и морфометрического исследования кожи экспериментальных животных в условиях воздействия поливитаминных мазей свидетельствуют, что морфологические проявления фармакологических дерматотропных эффектов препарата Радевит® (содержащего витамин Д₂) и его обновлённой формы – Радевит® Актив (содержащего витамин Д₃) – практически идентичны. Применение поливитаминной мази Радевит® Актив в дерматоло-

гической практике представляется предпочтительным, поскольку содержащийся в ней холекальциферол является точным аналогом холекальциферола, образующегося в коже в естественных условиях. Использование препарата Радевит® Актив позволяет успешно решать многие проблемы кожи с помощью топической терапии.

Литература

1. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. и др.* Витамин А – регулирующий фактор процессов гистогенеза // Усп. совр. биол. – 1990. – Т. 110, № 3 (6). – С. 410–418.
2. *Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др.* Функции витамина А // Усп. совр. биол. – 1986. – Т. 101, вып. 2. – С. 215–227.
3. *Панюшин С.К.* Фотохимические процессы образования витамина D₃: влияние УФ-фильтров // Косметика и медицина. – 2003. – № 6. – С. 12–21.
4. *Плецитый К.Д., Васина С.Б., Давыдова Т.В., Фомина В.Г.* Витамин Е: иммунокорректирующий эффект у больных бронхиальной астмой // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 4. – С. 33–35.
5. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. – М.: Изд-во Анахарсис, 2005. – 150 с.
6. RU 2004234, C1, A61K9/06, 15.12.1993.
7. *Bikle D.D.* Vitamin D metabolism and function in the skin // Mol. Cell Endocrinol. – 2011. – Vol. 347, No. 1–2. – P. 80–89.
8. *Hart P.H., Gorman S.* Exposure to UV wavelengths in sunlight suppresses immunity. To what extent is UV-induced vitamin D₃ the mediator responsible? // Clin. Biochem. Rev. – 2013. – Vol. 34, No. 1. – P. 3–13.
9. *Roider E., Ruzicka T., Schaubert J.* Vitamin D, cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2013. – Vol. 3, No. 5. – P. 119–128.
10. *Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F., et al.* DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to "program" T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27 // Nature immunology. – 2007. – Vol. 8, No. 3. – P. 285–293.
11. *Houghton L.A., Vieth R.* The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as vitamin supplement // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84, No. 4. – P. 694–697.
12. *Mistretta V.I., Delanaye P., Chapelle J.P. et al.* Vitamin D₂ or vitamin D₃? // Rev. Med. Interne. – 2008. – Vol. 29, No. 10. – P. 815–820.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИСПЕРСНОСТИ КАПЕЛЬ НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТИ В ЛИНИМЕНТЕ НАФТАДЕРМ®

Е.К. Гузев

ЗАО "Ретиноиды", Москва

Проведён сравнительный анализ результатов измерения дисперсности лекарственного препарата двумя методами. Объектами исследования служили 6 серийных образцов препарата Нафтадерм® (линимент нафталанской нефти 10 %), произведённых ЗАО "Ретиноиды", по 3 серии на каждый метод (3 группы измерений). Измерение диаметра капель нафталанской нефти в образцах линимента каждой серии проводили в трёх повторах с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) "ДиаМорф" (ДиаМорф, Россия) и лазерного измерителя частиц (ЛИЧ) Shimadzu SALD-201V (Япония).

Методика приготовления образца

К 1 г препарата Нафтадерм® добавляли 9 г воды очищенной, после чего смесь интенсивно встряхивали в течение 1–2 мин до получения однородной разбавленной эмульсии. Для измерения дисперсности с помощью АПК каплю полученной эмульсии наносили на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и через 15–20 мин помещали в держатель предметного столика микроскопа Биолам с фотонасадкой, совмещённого с компьютером. Полученное изображение оценивали в режиме реального времени с помощью АПК "ДиаМорф". Для измерения дисперсности препарата Нафтадерм® на приборе SALD-201V полученной эмульсией заполняли измерительную камеру прибора. Протокол исследования формировался в автоматическом режиме.

Анализ полученных результатов включал группировку данных на основе пространственных характеристик капель масляной фазы в составе эмульсии, статистическую и графическую обработку.

Определение дисперсности эмульсии с помощью АПК "ДиаМорф"

На микроскопическом уровне эмульсия лекарственного препарата представляет собой мелкодисперсную систему, состоящую из капель субстанции, имеющих правильную сферическую форму. Результаты измерения размеров капель дисперсной фазы в линименте Нафтадерм® с помощью АПК приведены в таблице.

По данным таблицы, диаметр капель в трёх серийных образцах препарата варьировал в пределах от 1,0 до 7,8 мкм. Средний размер кап-

ли масла в препарате из 1-й серии не превышал $2,28 \pm 0,81$ мкм; из 2-й – $2,2 \pm 0,85$ мкм; из 3-й – $2,14 \pm 0,81$ мкм.

Таблица

**Результаты измерения дисперсности масляной фазы
препарата Нафтадерм® на АПК "ДиаМорф"**

Препарат Нафтадерм® (линимент нафталянской нефти 10 %)			
Параметр	Серия 1	Серия 2	Серия 3
Количество измеренных капель (n)	290	298	334
	364	287	311
	275	272	328
D _{мин.} D _{макс.} , мкм	1,01 5,75	1,01 5,47	1,01 4,87
	1,01 4,76	1,01 7,80	1,01 6,61
	1,01 5,38	1,01 5,06	1,01 5,48
Среднее арифметическое± стандартное отклонение (X _{ср.} ±S), мкм	2,28±0,81	2,20±0,85	1,90±0,66
	2,14±0,70	2,13±0,86	2,04±0,83
	2,19±0,85	2,00±0,71	2,14±0,81

Дифференциальные кривые количественного распределения капель эмульсии лекарственного препарата в зависимости от их диаметра представлены на рисунке 1. По оси абсцисс указаны размеры капель эмульсии, по оси ординат – доля капель того или иного диаметра в общем количестве подсчитанных капель (в %).

Характер количественного распределения капель в эмульсии по их диаметрам сходен во всех трёх группах измерений (рис. 1). Во всех трёх серийных образцах препарата преобладали капли, имеющие диаметр от 1 до 3 мкм. Их доля в общем количестве капель варьировала от 79 до 91 %. На основании полученных результатов можно сделать вывод о монодисперсности эмульсий препарата Нафтадерм® и высокой воспроизводимости выбранного метода оценки диаметра частиц.

Таким образом, АПК "ДиаМорф" позволяет с высокой точностью измерять пространственные характеристики частиц в лекарственных препаратах и оценивать их качество по показателю "Дисперсность эмульсии".

**Определение дисперсности эмульсии с помощью
ЛИЧ Shimadzu SALD-201V**

Дифференциальные кривые распределения по диаметрам капель трёх серийных образцов эмульсии препарата Нафтадерм®, полученные с помощью SALD-201V, представлены на рис. 2. При использовании этого метода выявлено, что диаметр большинства эмульсионных капель так же, как и при применении АПК, не превышал 3 мкм. Их доля в общем

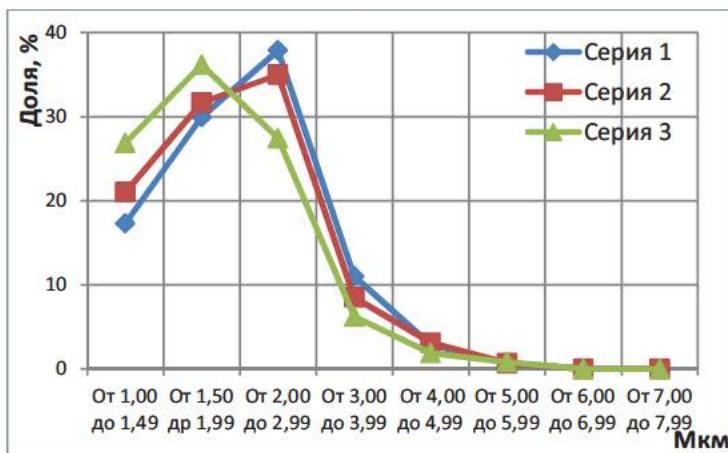


Рис. 1. Количественное распределение капель масляной фазы в линименте Нафта дерм® в зависимости от их диаметра. Измерения проведены на АПК "ДиаМорф".

распределении частиц составляла от 90,5 до 95,5 %. Однако при этом в эмульсии препарата Нафтадерм® обнаружена группа капель с диаметром от 0,5 до 1 мкм, доля которых в общем количестве измеренных капель варьировала от 15 до 25 %. Содержание капель с диаметром от 1 до 1,5 мкм оказалось максимальным.

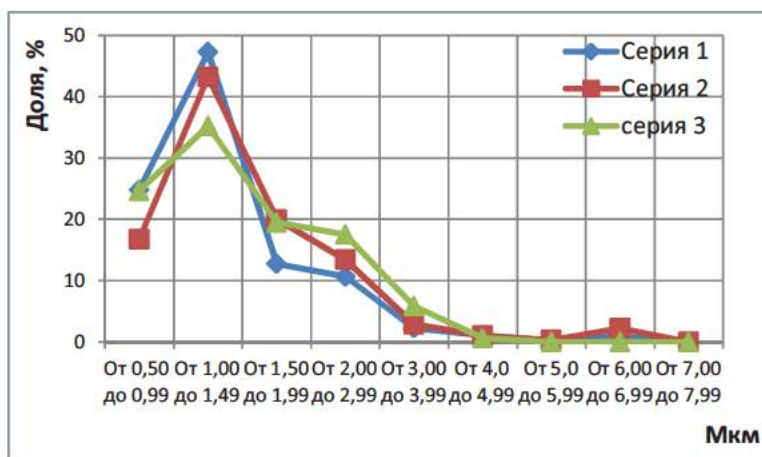


Рис. 2. Количественное распределение капель масляной фазы в линименте Нафта дерм® в зависимости от их диаметра. Измерения проведены на ЛИЧ Shimadzu SALD 201V.

Таким образом, ЛИЧ Shimadzu SALD-201V так же, как и АПК "ДиаМорф", позволяет с высокой точностью измерять диаметры капель. Однако благодаря большей чувствительности, ЛИЧ даёт возможность определять и капли с диаметром до 1 мкм.

Сравнение данных по определению дисперсности препарата Нафтадерм® (линимент нафталанской нефти 10 %), полученных с помощью АПК и ЛИЧ, показало, что характер количественного распределения капель масляной фазы по диаметру подчиняется закону распределения Гаусса, что характерно для монодисперсных эмульсий (рис. 3). Выявлен незначительный разброс полученных данных как при анализе образцов, приготовленных из одной серии, так и образцов из разных серий. Полученные результаты дают основания утверждать, что использование обоих приборов позволяет получать достоверную информацию о дисперсности исследуемых систем.

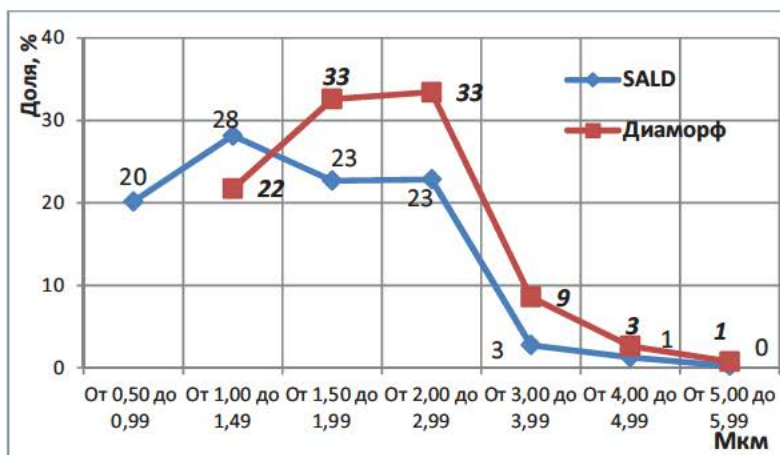


Рис. 3. Сравнение количественного распределения по диаметру капель масляной фазы в линименте Нафтадерм®, измеренных на АПК и ЛИЧ (по средним арифметическим из трёх серий препарата).

Выводы

1. Лекарственный препарат Нафтадерм® квалифицируется как монодисперсная система, капли дисперсной фазы которой имеют форму сфер и по диаметру отличаются друг от друга незначительно. Диаметр большинства эмульсионных капель в серийных образцах не превышает 3 мкм.
2. Несмотря на различие принципов, на которых основаны методы измерения дисперсности с помощью АПК "ДиаМорф" и ЛИЧ SALD-

201V, оба прибора позволяют с достаточной достоверностью и точностью измерять диаметры капель жировой фазы в лекарственных препаратах и оценивать их по показателю "Дисперсность".

3. ЛИЧ SALD-201V обладает большей чувствительностью и точностью измерения.

4. В Спецификацию на препарат Нафтадерм® (линимент нафта-ланской нефти 10 %) следует внести формулировку показателя "Дисперсность эмульсии" в следующей редакции: "Компьютерно-программный комплекс для обработки видеоизображения или оборудование, действие которого основано на эффекте лазерной дифракции света".

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ВИСОЧНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ

О.В. Калинина

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф. В.И. Ноздрин) МИ ФГБОУ ВПО "Орловский государственный университет";
ОГБУЗ Смоленский кожно-венерологический диспансер
(главный врач, к.м.н. В.В. Евстафьев)*

Патоморфологическое исследование кожи является наиболее важным и часто решающим методом в диагностике заболеваний кожи, позволяющим получить наиболее точную информацию о природе и глубине патологического процесса [1, 3, 7]. Биопсия кожи представляет собой рутинную процедуру в дерматологической практике большинства европейских стран. Выполненная качественно и своевременно, она позволяет существенно снизить риск диагностических ошибок [3].

Пункционная биопсия кожи волосистой части височной области головы производится с помощью одноразового металлического перфоратора, который обеспечивает получение фрагмента кожи, содержащего все слои эпидермиса и дермы. Перфоратор имеет круговое острое лезвие без шва диаметром от 1 до 8 мм, изготовленное из хирургической стали. Лезвие прикреплено к ребристой ручке, позволяющей контролировать глубину биопсии. С диагностической целью в дерматологии чаще всего используют перфоратор диаметром 3–6 мм [1–7].

Показания для проведения пункционной биопсии кожи:

- ✓ установление или подтверждение диагноза;
- ✓ оценка состояния видимо неизменённой кожи по краю области, где была удалена опухоль;
- ✓ контроль эффективности лечения [3, 5, 6, 7].

Пункционная биопсия кожи не проводится при локализованных в подкожной жировой клетчатке или доходящих до подкожной жировой клетчатки очагах поражения; при буллёзных дерматозах, поскольку повреждается покрывка пузыря; при подозрении на наличие базально-клеточного рака или меланомы [2, 3, 4, 5].

Большое значение имеет **выбор участка кожи для взятия биоптата**, зависящий от стадии развития патологического процесса [5, 7]:

1. Кожный патологический очаг должен быть полностью сформированным [2].

2. Очаг, откуда производится забор, не должен быть осложнённым вторичной инфекцией – без корочек, эскориаций или изъязвлений. Лучше выбирать элементы, появившиеся не позднее 24 часов [2, 4, 5].

3. При некоторых заболеваниях, в частности, при дискоидной красной волчанке, для взятия биопсии выбирают старые элементы, существующие от 2 до 6 недель [5].

4. При подозрении на ограниченную склеродермию или невус взятие биопсии проводят из края очага с захватом видимо неизменённой кожи для оценки состояния дермы [4].

5. При некоторых заболеваниях, например, при кольцевидной эритеме, взятие биопсии проводят на границе патологического очага [7].

Для пункционной биопсии кожи специальная подготовка пациента не требуется. Процедура выполняется в амбулаторных условиях и занимает от 10 до 15 минут. Пациент заполняет информированное согласие на оперативное вмешательство, а врач – направление на гистологическое исследование.

Оборудование: стерильный лоток, стерильные перчатки, стерильные марлевые салфетки, лейкопластырь, шприц с раствором анестетика (2 мл 2 % раствора лидокаина), антисептик для обработки поля, инструмент для пункционной биопсии, ножницы, маркированный контейнер с формалином для световой микроскопии, физиологическим раствором для проведения иммуноморфологических исследований или со специальным фиксирующим раствором. Если диаметр лезвия инструмента менее 4 мм, место взятия биопсии заживает вторичным натяжением, и наложения шва не требуется, если более 4 мм, требуется наложение 1–2 швов, поэтому необходимы иглодержатель и шовный материал [1, 3, 7].

Техника выполнения процедуры [2, 3, 5, 7]:

1. Обработка участка кожи волосистой части головы антисептиком.

2. Обезболивание области биопсии проводят путём подкожного введения раствора лидокаина. Инъекция продолжается до формирования подкожного пузыря 3 мм в диаметре. В некоторых случаях (у детей) можно использовать местные анестезирующие кремы с лидокаином (экспозиция – 30–90 минут) [2].

3. Стерильный одноразовый инструмент для пункционной биопсии устанавливают перпендикулярно поверхности кожи, которая с помощью большого и указательного пальцев растягивается вокруг участка биопсии перпендикулярно линиям наименьшего натяжения кожи. Вращательным движением с лёгким нажимом вырезают цилиндрический

кусочек кожи, погружая лезвие перфоратора на 1/2 длины. При этом пациент может испытывать лёгкое давление, но не боль.

4. Фрагмент кожи удаляют вместе с инструментом для взятия биопсии или отсекают скальпелем, приподнимая кончиком инъекционной иглы или ножницами, чтобы избежать сдавливания.

5. Место взятия биопсии обрабатывают антисептиком и (при необходимости) накладывают гемостатическую губку или швы (если размер очага более 4 мм), накладывают повязку.

6. Биоптат помещают в маркированный контейнер с фиксирующим раствором.

Возможные осложнения. Процедура пункционной биопсии кожи не исключает определённых рисков. В некоторых случаях на месте взятия биопсии могут ощущаться боль и дискомфорт. К редко встречающимся осложнениям этой процедуры относятся кровотечение, инфицирование раны, плохое заживление, рубцевание, повреждение нервов [1, 7]. Факторами, увеличивающими риск осложнений, являются нарушения свёртываемости крови и кровообращения, иммунодефицитные состояния, сахарный диабет, курение [6, 7].

Уход за очагом после проведения биопсии: избегать контакта с водой до отпадения корочек. Область биопсии необходимо обрабатывать 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата или фукоцином 2–3 раза в день в течение 5–15 дней до отпадения корочек. Если наложена стерильная повязка, её нужно менять ежедневно до образования сухой корочки. При необходимости можно применять обезболивающее средство. Наложённые швы снимают через 3–14 дней, в зависимости от места биопсии [7].

Литература

1. *Бакстон П.К.* Дерматология / Пер. с англ. под ред. Н.Н. Потекаева. – М.: БИНОМ, 2006. – С. 150–153.
2. *Грэхем-Браун Р., Бурк Д., Канлифф Т.* Практическая дерматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 330–333.
3. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Пер. с англ. под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 539–543.
4. *Рекен М., Шаллер М., Заттлер Э., Бургдорф В.* Атлас по дерматологии / Пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 68–73.
5. *Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др.* Дерматология: атлас-справочник / Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – С. 964.

6. *Madani S., Shapiro J.* The scalp biopsy: making it more efficient // *Dermatol. Surg.* – 1999. – Vol. 25, No. 7. – P. 537–538.

7. *Zuber T.J.* Punch Biopsy of the Skin // *Am. Fam. Physician.* – 2002. – Vol. 65, No. 6. – P. 1155–1158.

СУТОЧНАЯ СТРУКТУРА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВОКАЛИЗАЦИИ У КРЫС

Г.А. Пьявченко¹

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф.
В.И. Ноздрин) МИ ФГБОУ ВПО "Орловский государственный
университет"; ЗАО "Ретиноиды", Москва*

Различные типы эмоционального состояния и поведенческих реакций сопровождаются у грызунов определённой картиной издаваемых ультразвуков (ультразвуковой вокализации, УЗВ). В связи с тем, что УЗВ у лабораторных животных, ведущих ночной образ жизни, в суточном диапазоне изучена недостаточно, целью настоящей работы стало изучение количества ультразвуков, издаваемых животным в течение суток.

Материалы и методы

Исследование проведено на аутбредных крысах обоих полов двухмесячного (по 9 крыс в группе) и семимесячного (по 8 крыс в группе) возраста. Крысы получены из филиала ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН "Столбовая". После двухнедельного карантина животных помещали в изолированные клетки с соблюдением стандартных параметров содержания (температура, влажность, воздухообмен, бактериальная загрязнённость воздуха, освещённость, корм, вода и т. п.). Все параметры соответствовали приказу МЗ и СР РФ от 27.08.2010 N 708н "Об утверждении правил лабораторной практики".

Ультразвуки, издаваемые лабораторными животными на протяжении дневного и ночного времени суток, фиксировали и анализировали с помощью комплекса SONOTRACK (Metris, Нидерланды) по методике, описанной ранее [2, 3]. Варианты стандартных протоколов исследования УЗВ представлены на рисунке.

Результаты

Результаты измерения характеристик УЗВ самок и самцов крыс двух- и семимесячного возраста, полученные через каждый час в течение суток, представлены в таблице.

Из данных таблицы следует, что молодые крысы в тёмное время суток издадут в разы больше ультразвуков, чем в светлое время. Число таких звуков, издаваемых самками, больше, чем у самцов. Частота УЗВ в кГц, так же как и длительность сигнала, в светлое время суток у моло-

¹ В работе принимал участие проф. Ю.В. Урываев (ред.).

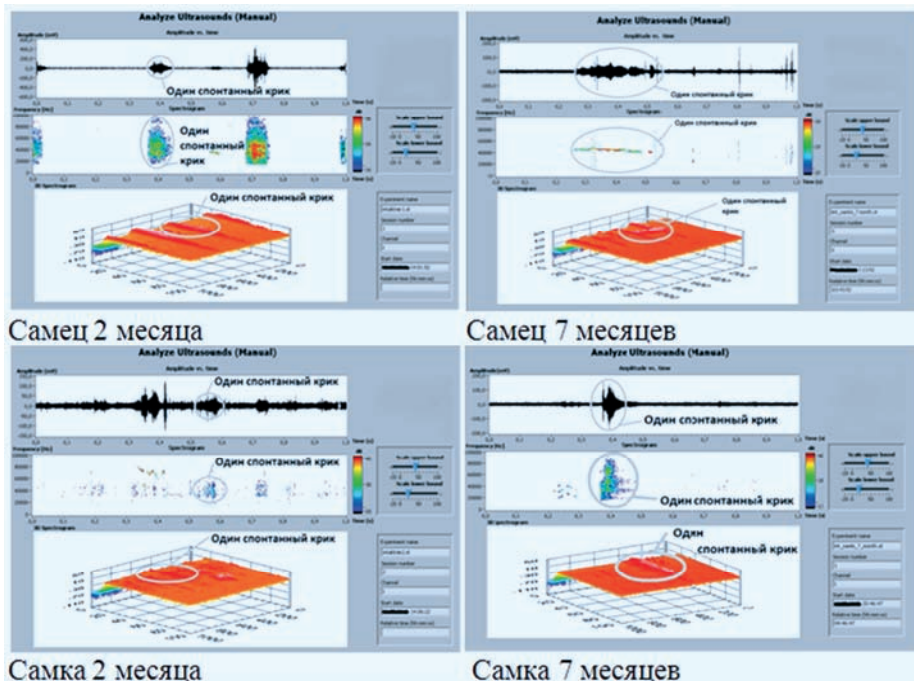


Рис. Примеры стандартных протоколов исследования УЗВ самцов и самок крыс в возрасте 2 и 7 месяцев с помощью комплекса SONOTRACK (Metris). Показаны 3 варианта изображения характеристик ультразвука в двухмерной системе координат (верхнее и среднее окно в протоколе) без и с частотным разложением; трёхмерное изображение (нижнее окно), позволяющее оценить частоту (ось z), продолжительность (ось x) и амплитуду (ось y) ультразвукового крика. В обведённых овалом областях заметны короткие, высокоамплитудные и редкие крики двухмесячных самцов и более длительные, поличастотные, быстро повторяющиеся крики самок такого же возраста, зафиксированные в ночное время суток.

дых и взрослых животных обоего пола имеют близкие значения и существенно не меняются в зависимости от времени суток. Максимальный интервал молчания ночью у всех животных меньше, чем днём (см. табл.).

Полученные данные свидетельствуют, что самки и самцы крыс независимо от возраста в тёмное время суток издают больше ультразвуков, чем в светлое время. Самки в этом отношении более активны, чем самцы, а молодые животные активнее, чем взрослые.

Таблица

**Характеристики УЗВ крыс двух- и семимесячного возраста
в тёмное и светлое время суток**

Характеристики УЗВ	Пол	Возраст (мес.) и количество (n) животных, время суток (светлое/тёмное)			
		2, n 9, Светлое	2, n 9, Тёмное	7, n 8, Светлое	7, n 8, Тёмное
Общее количество ультразвуков, издава- емых одним животным/сут.	Самцы	1047	2741	144	480
	Самки	1457	3302	261	586
Частота УЗВ, кГц	Самцы	39,4±0,5	39,5±0,7	34,2±0,4	36,6±0,6
	Самки	39,5±0,5	40,3±0,3	36,3±0,3	37,5±0,4
Длительность сигнала, мс	Самцы	27,3±0,8	24,8±0,9	27,9±1,5	28,3±2,1
	Самки	31,9±0,7	29,6±0,8	30,4±2,4	28,8±2,4
Максимальный интервал молчания за ч; мин, с	Самцы	23,4	16,5	20,3	10,3
	Самки	24,1	10,0	26,0	17,1

Таким образом, у лабораторных крыс обоих полов, как у молодых, так и у взрослых, с наступлением тёмного времени суток УЗВ усиливается. У самок способность издавать ультразвуки выражена сильнее, чем у самцов. Показатели УЗВ крыс в тёмное время суток могут быть использованы при изучении безопасности лекарственных препаратов, особенно с нейротропными эффектами.

Литература

1. Акопян В.Б., Еришов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с

биологическими объектами. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. – С. 224.

2. *Жучков С.А.* Оценка спонтанной ультразвуковой вокализации у крыс с помощью аппаратно-программного комплекса SONOTRACK // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 132–135.

3. *Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. и др.* Ультразвуковая вокализация и её информативные параметры у животных и человека // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 4.

4. *Borta A., Wohr M., Schwarting R.K.W.* Rat ultrasonic vocalization in aversively motivated situations and the role of individual differences in anxiety-related behavior // *Behav. Brain Res.* – 2006. – Vol. 166. No. 2 – P. 271–280.

СПОСОБ ОЦЕНКИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ГРЫЗУНОВ

Г.А. Пьявченко¹

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф. В.И. Ноздрин) МИ ФГБОУ ВПО "Орловский государственный университет"; ЗАО "Ретиноиды", Москва

Оценка поведенческих реакций и спонтанных ультразвуковых вокализаций у мелких грызунов является важным методом определения состояния нервной системы животных. Компания Metris (Нидерланды) разработала приборы (LABORAS, SONOTRACK) для оценки таких реакций. Эти системы удобны для оценки нейротоксичности фармакологических препаратов на этапе доклинических исследований. Однако для получения точных данных в короткий срок возникает потребность в разработке методики, позволяющей быстро оценить состояние нервной системы.

Цель исследования – разработка методики совместного применения комплексов LABORAS и SONOTRACK при исследовании поведенческих реакций у крыс. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- провести синхронизацию работы систем LABORAS и SONOTRACK во время регистрации поведенческих реакций и ультразвуковых вокализаций;
- выявить взаимосвязь поведения и частоты ультразвуковых вокализаций у крыс.

Материалы и методы

Отработку методики совместного применения комплексов LABORAS и SONOTRACK при оценке поведенческих реакций у мелких грызунов проводили на аутбредных крысах-самцах месячного возраста, полученных из питомника филиала ГУ НЦ биомедицинских технологий "Андреевка", выдержанных в карантине в течение двух недель до начала эксперимента. В течение двухнедельного карантина и последующего эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н [6, 7]. В ходе эксперимента крыс помещали в клетки откалиброванного комплекса LABORAS, на крыше которого находились микрофоны комплекса SONOTRACK, направленные горизонтально вниз (рис. 1).

¹ В работе принимал участие проф. Ю.В. Урываев (ред.).

Ультразвуковые вокализации и поведенческие реакции каждого животного записывали с 16 до 24 часов в осенне-зимний период года.

Поведенческие реакции оценивали по параметрам стандартных отчётов, сформированных комплексами LABORAS и SONOTRACK [1]. Помимо этого, анализ поведенческих реакций проводили путём подбора интервалов времени "надпороговых криков". Для этого выбирали нужные периоды с помощью показаний двух микрофонов комплекса SONOTRACK. При этом с одного микрофона поступала информация обо всех ультразвуковых вокализациях, издаваемых животным, а другим фиксировали лишь "надпороговые крики". "Надпороговые крики" животных записывали ежедневно в течение 5 дней.

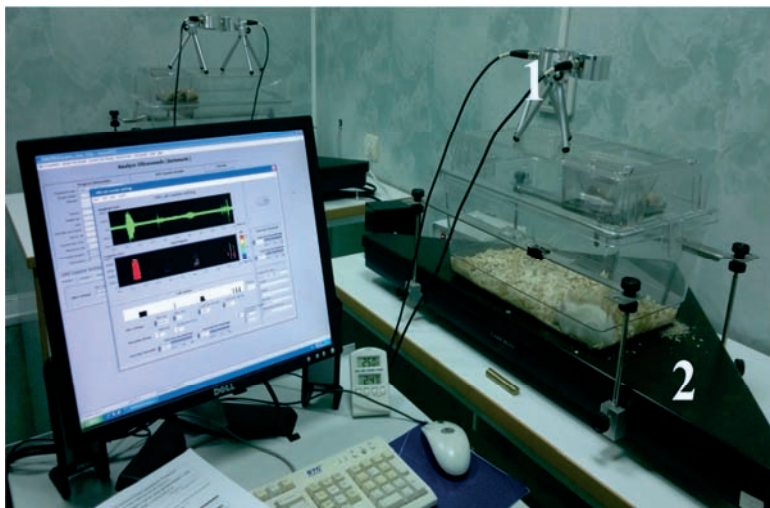


Рис. 1. Общий вид совмещённых систем SONOTRACK (1) и LABORAS (2) при синхронной записи.

Для оценки характера "надпороговых криков", отмеченных на микрофонах с повышенным параметром "*peak threshold*", выполняли следующую процедуру в настройках программы LABORAS: в подразделе "меню" справа выбирали название соответствующего исследования, сессию записи, номер платформы и датчик "*sensor signals*"; проводили просмотр движения животного в интервале 5 с (2 с до и после крика). Для уточнения характера поведения проводили сравнение его показателей с показателями с других датчиков. После окончания записи стандартные отчёты обрабатывались автоматически. Вручную оценивали

объём данных, полученных с помощью совместного комплекса LABORAS–SONOTRACK с изменённым параметром "peak threshold".

Результаты исследований и обсуждение

В настоящем исследовании выявлено, что основное время деятельности у крысы связано с параметром "неподвижность". Меньшую часть времени занимают параметры: "груминг" (уход за собой), "вертикальная стойка". "Локомоторные реакции", "питание" и "питьё" занимают ещё меньше времени. Около 9 % данных система не распознаёт.

Проведя обработку данных с комплексов SONOTRACK и LABORAS, получили следующие результаты (табл. 1, 2):

- неподвижность крысы в клетке длится в среднем 5,5 ч при записи с 16 до 24 ч, то есть 5 ч 30 мин из 8 ч;
- на груминг за 8 ч записи в среднем уходит 48 мин;
- вертикальные стойки в среднем длятся 33 мин;
- время на питьё обычно не превышает 10 мин и в среднем занимает 4 мин, на приём пищи уходит не больше 15 мин, в среднем – 9 мин из 8 ч записи;
- локомоции занимают не более 7 мин, а в среднем 2,5 мин за 8 ч;
- большая часть данных (от 30 мин до 1,5 ч) помечается меткой "undefined" (не получивший определения), в среднем 55 мин записи за 8 ч обозначается именно так;
- количество криков за 8 ч записи составило в среднем 3465, наибольшее число криков пришлось на вечерние часы с 20 по 22 ч, причём нарастание числа криков происходило постепенно, начиная с 18–19 ч;
- средняя частота криков для крыс месячного возраста составила 34,5 кГц;
- продолжительность криков составила в среднем 8,4 мс.

Таблица 1

Двигательная активность экспериментальных животных, зарегистрированная с помощью комплекса LABORAS (продолжительность измерений на крысу 8 ч, n=10)

	Неподвижность	Вертик. стойка	Умывание	Питьё	Еда	Локомоции
Средняя величина (M), ч:мин:с	5:27:49	0:32:39	0:48:02	0:04:22	0:09:19	0:02:27
Стандартное отклонение (m), ч:мин:с	0:25:13	0:12:29	0:15:55	0:05:00	0:09:50	0:01:06

Таблица 2

**Ультразвуковые вокализации экспериментальных животных,
зарегистрированные с помощью комплекса SONOTRACK
(продолжительность измерений на крысу 8 часов, n=10)**

Количество криков ($M \pm m$)	Средняя частота ($M \pm m$), кГц	Длительность ($M \pm m$), мс
3465,0 \pm 451,9	34,5 \pm 1,0	8,4 \pm 0,8

Путём оценки спонтанной ультразвуковой вокализации и поведенческих реакций, зарегистрированных с использованием комплексов LABORAS и SONOTRACK, можно достоверно судить о состоянии нервной системы животного [1, 3]. Так, по данным С.А. Жучкова и соавт. [2], в норме число ультразвуковых вокализаций у месячных крыс варьирует в среднем от 3,5 до 4 тыс. криков за сутки. Максимальную ультразвуковую активность у крыс регистрировали в ночное время, особенно с 20 ч вечера до 2 ч ночи; минимум отмечали в утренние часы – с 8 до 11 ч.

При совмещении систем LABORAS и SONOTRACK получена возможность детального исследования каждого крика, а также сравнение криков по всем параметрам в комплексе SONOTRACK (рис. 2) и просмотр того, чем занималось в данный момент каждое животное в комплексе LABORAS (рис. 3, 4).

При обработке надпороговых ультразвуковых вокализаций отмечено, что их число в целом не превышало 200 за 8 часов измерений (табл. 3). При совместном анализе этих криков и показателей двигательной активности, полученных на комплексе LABORAS, чаще всего моменты вокализаций совпадали у крыс с активным поведением и перемещением.

На рис. 2–4 показано, как отличаются между собой ультразвуковые вокализации и поведенческие реакции животных, полученные с микрофонов с разными параметрами "*peak threshold*". Слева – одна из многих ультразвуковых вокализаций, полученных со стандартными параметрами, справа – одна из ультразвуковых надпороговых вокализаций, отобранная с помощью повышения параметра "*peak threshold*" в настройках SONOTRACK ("надпороговый крик"). Отчётливо видны различия: слева – частота и амплитуда звука стандартные, продолжительность неболь-

шая; справа – крик с повышенной частотой и амплитудой, большей продолжительности.

На рис. 2 видно, что при визуализации криков с разной частотой они отображаются по-разному. При синхронной записи этих криков комплекс LABORAS позволяет увидеть, чем в этот момент занималось животное (см. рис. 3, 4).

В течение 2 с до и после крика животное вело себя по-разному (см. рис. 3, 4). На левом рисунке графически показано, что движения минимальны, крыса находилась в покое, на правом – графическое отображение высокой двигательной активности, крыса быстро перемещалась по клетке.

Датчик шумовых колебаний при перемещении в параметре "*sensor signals*" показывает (см. рис. 4), что в первом случае животное почти не двигалось, а во втором – колебания обоих датчиков показывают активные передвижения. Эти показания демонстрируют, что синхронизация записи на обоих комплексах позволяет изучить поведение животного в данный момент более детально, чем при использовании ранее описанных методик [1, 2, 4].

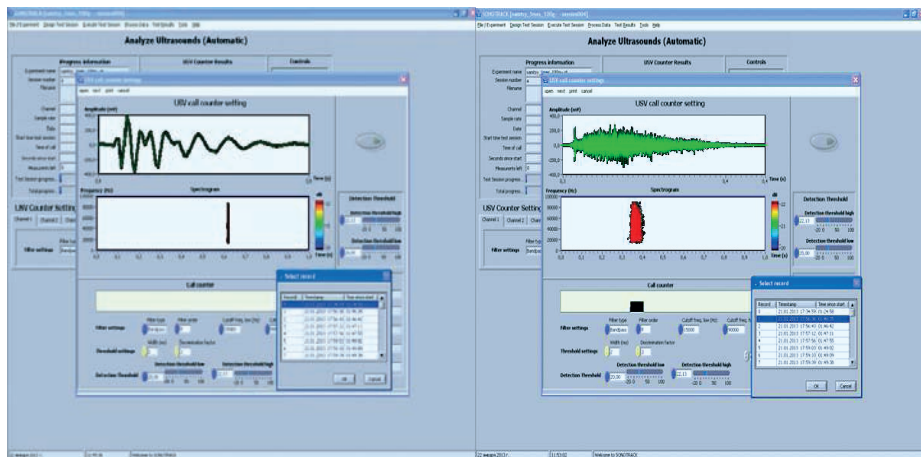


Рис. 2. Графическое изображение двух криков крысы с помощью комплекса SONOTRACK. Слева – обычный крик, справа – типичный "надпороговый крик".

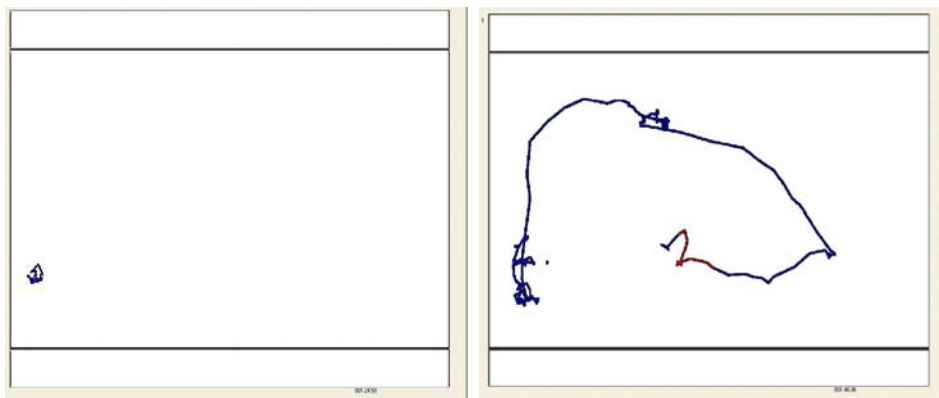


Рис. 3. Параметр "*track signals*", зафиксированный системой LABORAS в момент криков. Слева перемещение животного при обычном крике, справа при типичном "надпороговом крике".

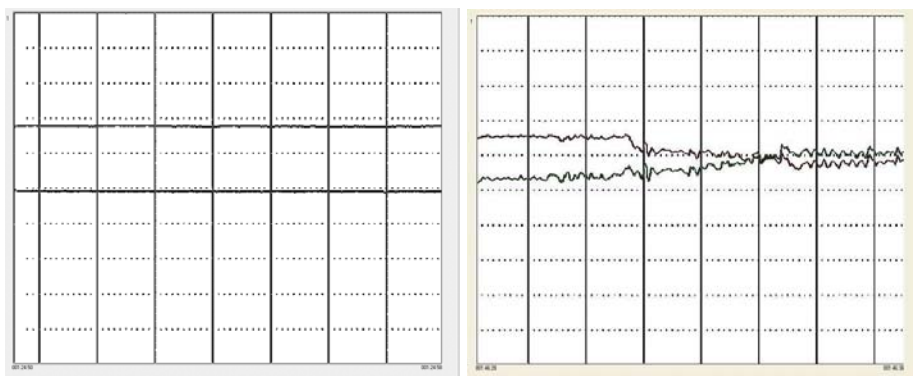


Рис. 4. Параметр "*sensor signals*", зафиксированный системой LABORAS в то же время, что и на рис. 3. Слева перемещение животного при обычном крике, справа при типичном "надпороговом крике".

Согласно полученным результатам, грызуны, проявлявшие большую суточную активность, производили большее число "надпороговых криков", по сравнению с грызунами, проявлявшими меньшую суточную активность (табл. 3) [5].

Таблица 3

Количество "надпороговых криков" крыс в эксперименте

№ животного	Количество ультразвуковых вокализаций	Количество "надпороговых криков"
1	5250	338
2	1300	58
3	4400	175
4	4300	143
5	1000	49
6	1400	76
7	5300	325
8	4400	191
9	4000	153
10	3300	124

Заключение

Разработана методика совместного применения комплексов LABORAS и SONOTRACK при исследовании поведенческих реакций у крыс. Синхронизация работы двух приборов позволила проследить во времени, какие виды двигательной активности соответствуют издаваемым "надпороговым крикам" животных.

Литература

1. *Акопян В.Б., Ершов Ю.А.* Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2005. – С. 224.
2. *Жучков С.А., Лаврик О.И., Ноздрин В.И.* Система LABORAS в качестве альтернативного метода в изучении поведенческих реакций у экспериментальных животных // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2009. – Вып. 29. – С. 171–174.
3. *Каркищенко Н.Н., Грачёва С.В.* Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях – М.: Профиль-2С, 2010. – С. 238–240.
4. *Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. и др.* Ультразвуковая вокализация и её информативные параметры у животных и человека // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 4–22.
5. *Ноздрин В.И., Пьявченко Г.А.* Опыт проведения доклинических исследований лекарственных препаратов дерматотропного действия // Технологии живых систем. – М: Радиотехника, 2013. – Т. 10, № 8. – С. 31–37.

6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н "Об утверждении правил лабораторной практики".

7. *Пьявченко Г.А., Урываев Ю.В., Ноздрин В.И.* Совместное применение комплексов Laboras и Sonotrack при исследовании поведенческих реакций у крыс // "Учёные записки Орловского государственного университета". Серия "Естественные, технические и медицинские науки". – Орёл: Издательство ФГБОУ ВПО Орловский государственный университет. – 2013. – № 6. – С. 238–242.

III

Хроника

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ ЗА 2011–2013 гг.

1. В Орловской области приобретён земельный участок, на котором завершается строительство вивария и научной лаборатории. Здесь разместится Центр доклинических исследований Предприятия и корпус по производству фармацевтических субстанций ЗАО "Ретиноиды".

2. В 2011 г. защитили кандидатские диссертации М.В. Горелова и А.Г. Алексеев.

3. Вышли в свет две монографии: "Берестин" и "Меланоциты эпидермиса и волосяных фолликулов у мужчин в онтогенезе".

4. В июне 2011 г. проведена 8-я Всероссийская научная конференция "Бабухинские чтения в Орле".

5. Директор ЗАО "Ретиноиды", докт. мед. н., проф. В.И. Ноздрин избран почётным членом Орловского единого научно-медицинского общества от НМО провизоров и фармацевтов.

6. Выведены на фармацевтический рынок препараты Берестин[®], Уродерм, Радевит[®] Актив.

7. Расширен ассортимент учебных гистологических препаратов.

8. Приобретены трёхреакторная установка для производства белых мазей, тубонаполнитель и полуавтоматическая машина для укупорки флаконов.

9. Научный дерматологический центр ЗАО "Ретиноиды" переехал в новое помещение рядом с метро Шоссе Энтузиастов. В нём открыт аптечный пункт.

ПАТЕНТЫ И ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ в 2011–2013 гг.

– Получены четыре патента на изобретения: "Комбинированная мазевая композиция для уменьшения интенсивности локальной гиперпигментации кожи" (приоритет 15.03.2011; опубликовано 20.05.2012); "Комбинированная мазевая композиция с репарирующим эффектом" (приоритет 20.06.2012; опубликовано 20.10.2013); "Средство для наружного применения, стимулирующее в коже процессы регенерации" (приоритет 09.10.2012; опубликовано 20.10.2013); "Мазевая композиция для местного применения с противоугревой фармакологической активностью" (приоритет 07.12.2012; опубликовано 10.12.2013).

– Продлён срок действия патента на изобретение "Лекарственное средство для лечения гиперкератозов, вросшего ногтя, а также для гигиенической обработки ногтей, деформированных в результате травмы и/или возрастных изменений" (приоритет 05.04.05) на время, превысившее 5-летний срок между приоритетом изобретения и получением регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

– Получены свидетельства на 3 товарных знака – ПАСДэн (приоритет 17.01.2012), Ферезол (приоритет 03.11.2011) и Ноумелан (приоритет 01.02.2012).

– На декабрь 2013 г. ЗАО "Ретиноиды" принадлежат и поддерживаются в силе 15 патентов на изобретения, 3 патента на полезные модели, 2 патента на промышленные образцы, 22 товарных знака.

**РЕГИСТРАЦИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ,
ИЗМЕНЕНИЯ В ФСП
2011 г.**

– Препараты, зарегистрированные в МЗ (внедрены и продаются):

Берестин[®] жидкость для наружного применения
(РУ № ЛП-000434 от 28.02.2011);

Уродерм мазь для наружного применения 30 %
(РУ № ЛП-001277 от 25.11.2011).

– Препараты, в регистрационные документы которых были внесены изменения:

Бензилбензоат эмульсия для наружного применения 20 % (внесены изменения в РУ, ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты);

Берестин[®] жидкость для наружного применения (внесены изменения в Инструкцию для медицинского применения);

Ретиноевая мазь для наружного применения 0,05 %, 0,1 % (внесены изменения в ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты);

Ферезол[®] раствор для наружного применения (внесены изменения в РУ, ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты).

2012 г.

– Препараты, в регистрационные документы которых были внесены изменения:

Веррукацид[®] раствор для наружного применения (внесены изменения в ФСП, Инструкцию для медицинского применения);

Видестим[®] мазь для наружного применения 0,5 % (внесены изменения в РУ, ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты);

Радевит[®] мазь для наружного применения (внесены изменения в РУ, ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты);

Ретасол[®] раствор для наружного применения 0,025 % (внесены изменения в Инструкцию для медицинского применения).

Ретинола пальмитат раствор для приёма внутрь 100000 МЕ/мл (внесены изменения в Инструкцию для медицинского применения);

Стизамет[®] мазь для наружного применения 3 % (внесены изменения в РУ, ФСП, Инструкцию для медицинского применения, макеты).

– Субстанции, внесённые в регистр зарегистрированных лекарственных средств РФ:

Борная кислота субстанция (ФС 000423-261012) – внедрена и продаётся;

Резорцин субстанция (ФС 000362-020712) – внедрена и продаётся;
Метилурацил субстанция (ФС 000356-180512).

2013 г.

– Препараты, в регистрационные документы которых были внесены изменения:

Бензилбензоат эмульсия для наружного применения 20 % (Изм. № 1 к ФСП – изменение в раздел "Состав", Изм. № 2 к ФСП – изменения в разделе "Дисперсность эмульсии" и "Масса содержимого упаковки");

Нафтадерм[®] линимент для наружного применения 10 %. Внесены изменения в РУ, макеты, ФСП (Изм. №№ 3, 4 – разделы "Микробиологическая чистота", "Упаковка", "Маркировка", "Хранение"), Инструкцию для медицинского применения (Изм. № 1 – разделы "Форма выпуска", "Условия хранения", "Производитель");

Радевит[®] **Актив** мазь для наружного применения. Внесены изменения в РУ, макеты, ФСП (Изм. № 4 – разделы "Торговое наименование", "Состав", "Количественное определение", "Маркировка"), Инструкцию для медицинского применения (Изм. № 3 – разделы "Торговое наименование", "Состав");

Формагель гель для наружного применения 3,7 %. Внесены изменения в РУ, макеты, ФСП (Изм. № 2 и 3 – разделы "Состав", "Подлинность", "Вязкость", "Количественное определение", "Упаковка", "Маркировка", "Транспортирование", Инструкцию для медицинского применения (Изм. № 1 – разделы "Состав", "Форма выпуска", "Производитель").

– Субстанции, внесённые в реестр зарегистрированных лекарственных средств РФ:

Бензилбензоат субстанция (ФС 000475-180113);

Скипидар живичный субстанция (ФС 000644-190713);

АСД фр. 3 субстанция (ФС 000719-041013).

– Субстанции, в регистрационные документы которых были внесены изменения:

Нафталанская нефть рафинированная субстанция. Внесены изменения в разделы ФСП (Изм. №№ 1, 2 – разделы "Растворимость", "Температура кипения", "Плотность", "Микробиологическая чистота", "Упаковка", "Хранение");

Фенол субстанция. Внесены изменения в разделы ФСП (Изм. № 1 – разделы "Растворимость", "Прозрачность", "Цветность", "Температура затвердевания", "Упаковка");

Скипидар живичный субстанция. Внесены изменения (Изм. № 1) в вводную часть ФСП и раздел "Количественное определение"

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "Ретиноиды" ЗА 2011 г.

1. *Алексеев А.Г.* Пигментные клетки эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин в онтогенезе // Регенеративная биология и медицина: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф., Москва, 14–15 октября 2011 г. – М.: НИИМЧ РАМН, 2011. – С. 6–7.

2. *Алексеев А.Г.* Содержание Туг-позитивных меланоцитов в волосяных фолликулах кожи височной области мужчин // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 572.

3. *Алексеев А.Г.* Содержание меланина в фолликулах кожи височной области мужчин в возрастном аспекте // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 572.

4. *Алексеев А.Г.* Распределение меланоцитов в межфолликулярном эпидермисе и волосяных фолликулах кожи височной области головы у лиц мужского пола в онтогенезе: Автореф. дис. канд. мед. н. – М., 2011. – 26 с.

5. *Алексеев А.Г., Ноздрин В.И.* Характеристика фолликулярных и эпидермальных меланоцитов кожи височной области головы у мужчин с 23 недель гестации до 1 года постнатального развития // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 59–63.

6. *Альбанова В.И.* Возможности лечения гиперпигментаций отбеливающей мазью // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 111–116.

7. *Альбанова В.И.* Клиническая эффективность пасты АСД 5 % при воспалительных заболеваниях кожи // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 116–122.

8. *Альбанова В.И.* Дёготь обрел статус // Медицинская газета. – 19 октября 2011 г. – № 80 (7209).

9. *Альбанова В.И.* 03: Дерматология. Первая помощь при поражении кожи. – М.: Издательство БИНОМ, 2010. – 128 с.

10. *Белоусова Т.А.* Восьмые "Бабухинские чтения" в Орле (Всероссийская научная конференция, 1–2 июня, 2011 г // Морфология, – Т. 140, № 4. – С. 81–85.

11. *Белоусова Т.А.* Случайная находка // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 3–6.

12. *Белоусова Т.А. Альбанова В.И., Ноздрин В.И.* Пилинг и ретиноиды с учётом представлений о регенерации // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 83–98.

13. *Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* От надписи на бюсте учёного к судьбе скульптора // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 6–16.

14. *Белоусова Т.А., Ноздрин В.И. П.И. Митрофанов об Учителе* // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 16–20.

15. *Берестин® (дэготь берёзовый)* / Под ред. проф. В.И. Ноздрина и докт. мед. н. В.И. Альбановой. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – 360 с.

16. *Бородин В.В.* Семендяево: история со страниц документов // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 20–25.

17. *Гебель В.И., Альбанова В.И.* Об эффективности препарата Стизамет® при кожных заболеваниях // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 122–127.

18. *Гебель В.И., Альбанова В.И.* Оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Стизамет® в комплексном лечении различных дерматозов // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 590.

19. *Горелова М.В.* Изменение интерфолликулярного эпидермиса кожи височной области у мужчин в онтогенезе // Регенеративная биология и медицина: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф., Москва, 14–15 октября 2011 г. – М.: НИИМЧ РАМН, 2011. – С. 51.

20. *Горелова М.В.* Изучение возрастных особенностей пулов Ki-67- и p53-позитивных кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса (ИФЭ) человека // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 591.

21. *Горелова М.В.* Оценка состояния интерфолликулярного эпидермиса в качестве критерия специфической активности ГЛС кожного дей-

ствия // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 591.

22. *Горелова М.В.* Пролиферативная активность эпидермиса височной области у лиц мужского пола с 23 недель эмбрионального развития до 3 месяцев постэмбрионального развития // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 247–250.

23. *Горелова М.В.* Изменения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса височной области у лиц мужского пола в онтогенезе: Автореф. дис. канд. мед. н. – М., 2011. – 25 с.

24. *Гузев Е.К.* Первые исследования гидрохинона (историческая справка) // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 25–31.

25. *Гузев К.С.* Исторические аспекты применения нафталанской нефти // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: Матер. Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием. – 27 апреля 2011 г., Курск: ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 38–47.

26. *Гузев К.С.* Разработка состава лекарственного препарата Ретасол® // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 21–24.

27. *Гузев К.С.* Фармакокинетические свойства препарата Ретасол® // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 63–67.

28. *Гузев К.С., Марванова Е.Б., Гузев Е.К.* Исследование возможности предварительной стабилизации рапсового масла // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 250–253.

29. *Гузев Е.К., Ноздрин К.В.* Разработка методики количественного определения субстанции гидрохинона // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 502.

30. *Гузев Е.К., Раменская Г.В., Ноздрин К.В.* Изучение размера частиц серы // Традиции и инновации фармацевтической науки и практики: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международ. участием,

посв. 45-летию фармацевт. фак-та КГМУ, Курск, 27 октября 2011 г. – Курск: Б.и., 2011. – С. 207–209.

31. *Жучков С.А.* Оценка спонтанной ультразвуковой вокализации у крыс с помощью аппаратно-программного комплекса SONOTRACK // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 132–135.

32. *Жучков С.А., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Ноздрин В.И.* Оценка пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса у крыс после прекращения аппликаций растворов 13-цис-ретиноевой кислоты // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 48–62.

33. *Жучков С.А., Лаврик О.И., Белоусова Т.А.* Определение биологической активности лекарственного препарата как метод оценки специфического фармакологического действия на этапе контроля качества // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 437.

34. *Калинина О.В., Альбанова В.И.* Эффективность препарата Стизамет® в комплексном лечении дерматозов // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 135–140.

35. *Калинина О.В., Альбанова В.И.* Результаты наблюдательного исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Стизамет® в комплексном лечении пациентов с заболеваниями кожи // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 602.

36. *Ноздрин В.И.* Александр Иванович Бабухин // Краеведческие записки. – Вып. 10. – Орловские страницы отечественной медицины. – Орёл: "Вешние воды", 2011. – С. 128–143.

37. *Ноздрин В.И.* Ретасол® – новый отечественный препарат для лечения угрей // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 11.

38. *Ноздрин В.И., Алексеев А.Г., Белоусова Т.А.* Возрастные особенности представительства меланоцитов в волосяных фолликулах кожи височной области головы у мужчин // Ж. Морфология. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 67–72.

39. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* В.Ф. Снегирёв об Александре Ивановиче Бабухине // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос.

науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 32–38.

40. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* Достижения А.И. Бабухина в области исследований электрических органов рыб в оценке современника // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 38–43.

41. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* Чьей рукой написаны лекции А.И. Бабухина? // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 44–45.

42. *Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Сазыкина Л.Н., Жучков С.А.* Специфическая фармакологическая дерматотропная активность препарата Ретасол® // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 38–47.

43. *Ноздрин В.И., Бобылев В.П., Алексеев А.Г., Горпинич И.В., Крутых Е.Г.* История кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии // В кн. "Орловскому научно-медицинскому обществу 150 лет (1861–2011)". – Глава IV. Медицинский институт Орловского государственного университета. – Орёл, 2011. – С. 460–468.

44. *Ноздрин В.И., Горелова М.В., Белоусова Т.А.* Возрастные изменения эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 1. – С. 74–81.

45. *Ноздрин В.И., Гузев К.С., Белоусова Т.А.* Некоторые итоги работы научного отдела ЗАО "Ретиноиды" за 20 лет // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 3–10.

46. *Ноздрин В.И., Кинзирский А.С.* Фармакологические свойства 13-цис-ретиноевой кислоты – субстанции препарата Ретасол® (обзор литературы) // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 25–37.

47. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И.* Изучение аллергизирующего действия препарата Ретасол® // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 71–72.

48. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И.* Изучение местнораздражающего действия препарата Ретасол® // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 68–70.

49. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Алексеев А.Г.* Экспериментальная модель для оценки депигментирующих свойств фармакологических

средств // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 466.

50. *Ноздрин К.В., Осипов А.С.* Применение колонки Supercosil LC-F // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (научное издание): Сборник науч. тр. – 2011. – С. 430–432.

51. *Рыбалкина Т.С., Альбанова В.И.* Возможности использования мази Редecil® в дерматологии // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 150–156.

52. *Рыбалкина Т.С., Альбанова В.И.* Клиническое применение препарата Редecil® в дерматологии // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 631.

53. *Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.* Клиническая эффективность препарата Ретасол® при угрях // Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 31. – С. 73–82.

54. *Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.* Мазь ДКЦ в лечении демодекоза // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 156–160.

55. *Саницкий В.Б., Альбанова В.И.* Анализ клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Редecil® в комплексном лечении заболеваний хирургического профиля // XVIII Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 11–15 апреля 2011 г. – М., 2011. – С. 631.

56. *Саницкий В.Б., Альбанова В.И.* Препарат Редecil® в практике хирурга // Бабухинские чтения в Орле: Матер. 8-й Всерос. науч. конф., Орёл, 1–2 июня 2011 г. – Альманах "Ретиноиды". – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2011. – Вып. 32. – С. 160–169.

**ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "Ретиноиды"
ЗА 2012 г.**

1. *Алексеев А.Г.* Распределение меланоцитов в межфолликулярном эпидермисе и волосяных фолликулах кожи височной области у людей мужского пола в онтогенезе // *Морфология*. – 2012. – Т. 141, № 3. – С. 11.

2. *Алексеев А.Г., Горелова М.В., Ноздрин В.И.* Локализация камбиальных меланоцитов в волосяном фолликуле кожи мужчин // *Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 3. Сборник научных трудов "Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии"* (220 лет со дня рождения профессора МХА К.М. Бэра) / Под ред. И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича. – СПб.: ДЕАН, 2012. – С. 25–29.

3. *Альбанова В.И., Алексеев А.Г., Арханчева Л.Д., Белоусова Т.А., Володин К.В., Володин П.В., Гузев К.С., Жучков С.А., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В.* Патент RU 2450836. "Комбинированная мазевая композиция для уменьшения интенсивности локальной гиперпигментации кожи". Приоритет 15.03 2011. Оpubл. 20.05.2012. Бюл. № 14.

4. *Горелова М.В.* Изменения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса кожи височной области в онтогенезе // *Морфология*. – 2012. – Т. 141, № 3. – С. 47.

5. *Горелова М.В., Алексеев А.Г., Калинина О.В., Ноздрин В.И.* Локализация Ki-67-позитивных клеток в эпидермисе и сально-волосяном комплексе кожи височной области у лиц мужского пола // *Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 3. Сборник научных трудов "Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии"* (220 лет со дня рождения профессора МХА К.М. Бэра) / Под ред. И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича. – СПб.: ДЕАН, 2012. – С. 45–49.

6. *Гузев К.С.* Нужна ли России национальная фармакопея? // *Развитие систем фармацевтического обеспечения нужд российского здравоохранения: Мат. конф. в рамках XIX Российского нац. конгр. "Человек и лекарство"*. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М.: 2012. – С. 6–9.

7. *Гузев К.С.* История лекарственного средства "Жидкость Каstellани" // *Науч. ведомости Белгородск. гос. ун-та. Медицина, фармация*. – 2012. – №10 (129), вып. 18/3. – С. 23–28.

8. *Гузев К.С., Никитин В.Г., Жучков С.А.* Фармакокинетика салициловой кислоты как составного ингредиента в акарицидной ма-

зи // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 492.

9. *Гузев Е.К., Ноздрин К.В.* Подтверждение подлинности гидрохинона методом ИК-спектроскопии // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 491.

10. *Гузев Е.К., Ноздрин К.В., Гузев К.С.* Разработка методов подтверждения подлинности гидрохинона // Науч. ведомости Белгородск. гос. ун-та. Медицина, фармация. – 2012. – №10 (129), вып. 18/3. – С. 49–53.

11. *Жучков С.А., Ноздрин В.И., Лаврик О.И.* Экспериментальное изучение местнораздражающего действия акарицидной мази // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 502–503.

12. *Жучков С.А., Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Белоусова Т.А.* Изучение токсического действия акарицидной мази // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 503.

13. *Жучков С.А., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Толщина эпидермиса и пролиферация кератиноцитов в условиях кожного воздействия витамина D₃ // Морфология – 2012. – Т. 142, № 6. – С. 56–60.

14. *Калинина О.В.* Эффективность терапии себорейного дерматита ретинола пальмитатом и нафталановым спиртом // Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии (Научно-практическая конференция дерматологов Центрального федерального округа РФ): Сборник статей. – Москва, 24–25 мая 2012 г. – М., 2012. – С. 29–31.

15. *Калинина О.В.* Эффективность терапии себорейного дерматита ретинола пальмитатом и нафталановым спиртом // Научно-практ. конф. дерматологов Центр. федер. округа РФ "Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии", 24–25 мая 2012 г.: Сборник статей. – М., 2012. – С. 29–31.

16. *Калинина О.В.* Новый подход к лечению себорейного дерматита // "Современная микология в России": Тез. докл. третьего съезда микологов России. – М., 2012. – С. 470.

17. *Калинина О.В., Алексеев А.Г., Горелова М.В.* Изменения сальных желёз кожи височной области головы у лиц мужского пола в постнатальном онтогенезе (предварительное сообщение) // Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 3. Сборник научных трудов: "Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современ-

ных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии" (220 лет со дня рождения профессора МХА К.М. Бэра) / Под ред. И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича. – СПб.: ДЕАН, 2012. – С. 101.

18. *Калинина О.В., Альбанова В.И., Ноздрин В.И.* Возрастные особенности сальных желёз кожи височной области у лиц мужского пола в постнатальном онтогенезе // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 509–510.

19. *Калинина О.В., Альбанова В.И., Ноздрин В.И.* Результаты применения ретинола пальмитата и нафталанового спирта при себорейном дерматите волосистой части головы // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 382–383.

20. *Ноздрин В.И., Алексеев А.Г.* Меланоциты эпидермиса и волосяных фолликулов у мужчин в онтогенезе. – М.: ЗАО "Ретиноиды", 2012. – 188 с.

21. *Ноздрин В.И., Алексеев А.Г., Горелова М.В.* Клетки-предшественники меланоцитов локализуются в наружном корневом эпителиальном влагалище волосяного фолликула? // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 3. – С. 116.

22. *Ноздрин В.И., Жучков С.А., Лаврик О.И., Белоусова Т.А.* Экспериментальное изучение дерматотропной активности препарата Радевит® с витамином D₂ и с витамином D₃ в сравнительном аспекте // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 406–407.

23. *Ноздрин В.И., Калинина О.В.* Сальные железы кожи височной области головы мужчин в постнатальном онтогенезе // Астраханский мед. журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 200–202.

24. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Жучков С.А.* Изучение аллергизирующего действия акарицидной мази // XIX Российский нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – Москва, 23–27 апреля 2012 г. – М., 2012. – С. 544.

25. *Уродерм* – новый препарат для лечения вросшего ногтя // Новости совр. медицины. – 2012. – Т. 20, № 8. – С. 20.

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "Ретиноиды" ЗА 2013 г.

1. *Алексеев А.Г., Лаврик О.И., Ноздрин В.И.* Исследование фармакологической активности препарата РГХ // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 280–281.

2. *Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Белоусова Т.А., Володин К.В., Володин П.В., Гузев Е.К., Гузев К.С., Жучков С.А., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Сазыкина Л.Н.* Патент RU 2495671. "Средство для наружного применения, стимулирующее в коже процессы регенерации". Приоритет 09.10.2012. Оpubл. 20.10.2013. Бюл. № 29.

3. *Альбанова В.И., Калинина О.В.* Сальные железы: структура, развитие, функции. Обзор литературы // Пласт. хирург. – 2013. – № 1. – С. 125–130.

4. *Альбанова В.И., Калинина О.В.* Себорейный дерматит: патогенез, клиника, лечение // Эксперимент. и клин. дерматология. – 2013. – № 3. – С. 36–41.

5. *Арханчева Л.Д., Белоусова Т.А., Володин К.В., Володин П.В., Гузев Е.К., Гузев К.С., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В.* Патент RU 2495660. "Комбинированная мазевая композиция с репарирующим эффектом". Приоритет 20.06.2012. Оpubл. 20.10.2013. Бюл. № 29.

6. *Арханчева Л.Д., Белоусова Т.А., Володин К.В., Володин П.В., Гузев Е.К., Гузев К.С., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В.* Патент RU 2500395. "Мазевая композиция для местного применения с противовоспалительной фармакологической активностью". Приоритет 07.12.2012. Оpubл. 10.12.2013. Бюл. № 34.

7. *Гузев К.С.* α -токоферол как стабилизатор лекарственных препаратов, содержащих ретинола пальмитат // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 325–326.

8. *Гузев Е.К.* Верификация показателя "Дисперсность" в эмульсионных мазях // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 325.

9. *Гузев К.С.* История разработки состава лекарственного средства "Жидкость Каstellани" // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: Мат. Всерос. науч.-практ. конф. 14–15 декабря 2012 г. – Владикавказ: Изд-во СОГУ им. К.Л. Хетагурова, 2013. – С. 251–257.

10. *Гузев К.С.* Применение мёда в медицине: исторический аспект // Основные аспекты развития мегаполисов и фармацевтических кластеров,

подготовки и усовершенствования специалистов фармацевтического профиля: Матер. конф. в рамках XX Российского нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г. – С. 153–159.

11. *Гузев К.С., Калинина О.В.* История разработки и внедрения в медицинскую практику препарата "Жидкость Розенталя" // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 18–20.

12. *Гузев Е.К., Гузев К.С., Раменская Г.В.* Определение дисперсности в мягких лекарственных формах // Фармация. – 2013. – № 6. – С. 40–43.

13. *Калинина О.В.* Содержание тестостерона в крови и изменения сальных желёз волосистой части головы у мужчин в онтогенезе // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 348.

14. *Калинина О.В., Альбанова В.И.* Новые данные о структуре и функции сальных желёз волосистой части головы у мужчин // "Рахмановским чтениям 30 лет: достижения и перспективы в дерматовенерологии". XXX юбил. научно-практ. конф. с межд. участием 24 января 2013 г.: Сборн. тезисов. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. – С. 59–61.

15. *Калинина О.В., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Возрастные особенности сальных желёз кожи волосистой части височной области головы людей мужского пола // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 2. – С. 60–74.

16. *Лаврик О.И., Алексеев А.Г., Старокольцева Н.Н., Ноздрин В.И.* Изучение токсического действия препарата РГХ // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 369–370.

17. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Старокольцева Н.Н., Жучков С.А.* Исследование аллергизирующего действия препарата РГХ // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 398.

18. *Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Старокольцева Н.Н., Жучков С.А.* Экспериментальное изучение местнораздражающего действия препарата РГХ // Юбил. XX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". – 15–19 апреля 2013 г.: Тез. докл. – М., 2013. – С. 397–398.

19. *Ноздрин В.И., Пьявченко Г.А.* Опыт проведения доклинических исследований лекарственных препаратов дерматотропного действия // "Технологии живых систем": Матер. Всерос. конф. с межд. уча-

стием "Доклиническое исследование в инновационной медицине и биотехнологиях". – Самара, 2013. – Т. 10, № 8. – С. 31–37.

20. *Пьявченко Г.А., Урываев Ю.В., Ноздрин В.И.* Совместное применение комплексов LABORAS и SONOTRACK при исследовании поведенческих реакций у крыс // Учёные записки Орловского государственного университета. – 2013. – Т. 56, № 6. – С. 238–242.

21. *Раменская Г.В., Гузев Е.К., Гузев К.С.* Сравнение показателя "Дисперсность" эмульсии бензилбензоата 20 %, измеренного на АПК "ДиаМорф" и SALD-201v. // Актуальные проблемы фармацевт. науки и практики: Мат. Всерос. науч.-практ. конф. 14–15 декабря 2012 г. – Владикавказ: Изд-во СОГУ им. К.Л. Хетагурова, 2013. – С. 258–263.

22. *Сазыкина Л.Н., Белоусова Т.А., Иванов О.Л., Перламуров Ю.Н., Дворников А.С., Ноздрин В.И.* Комплексная терапия избыточного ороговения и грибковых поражений кожи и ногтей // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 1. – С. 61–66.

23. *Сазыкина Л.Н., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Эффективность топической терапии акне раствором изотретиноина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 4. – С. 95–102.

**ПОСТУПЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИЗДАНИЙ
В БИБЛИОТЕКУ ПРЕДПРИЯТИЯ
ЗА 2011–2013 гг.**

1. Энциклопедический словарь / Под ред. проф. И.Е. Андреевского. – СПб.: Изд-во Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона И.А., 1904. – 86 томов.
2. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Под ред. акад. Б.В. Петровского. – М.: Советская энциклопедия, 1984. – 3 тома.
3. Малая медицинская энциклопедия. Отв. ред. В.Х. Василенко. – М.: Советская энциклопедия, 1968. – 12 томов.
4. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. акад. Б.В. Петровского. – М.: Советская энциклопедия, 1976. – 30 томов.
5. Реальная энциклопедия практической медицины / Под ред. прив. доц. М.Б. Блюменау. – СПб.: издание журнала "Практическая медицина", 1909. – 12 томов.
6. Краткая Российская энциклопедия. – М.: ОНИКС 21век, 2003. – 3 т.
7. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки. – Ташкент: изд. "ФАН" Узбекской ССР, 1980. – 5 томов.
8. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка. – СПб.: АЗБУКА, 1996. – 4 тома.
9. Словари и энциклопедии из частных коллекций (более 20 книг).
10. Книги по истории медицины и фармации (более 10 томов).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Фармацевтическим научно-производственным предприятием "Ретиноиды" за 23 года работы на отечественном фармацевтическом рынке разработано и выпускается более 13 оригинальных лекарственных средств, преимущественно кожного действия.

Торговое наименование/МНН /форма/ упаковка/Рег. №	Фармако-терапевтическая группа	Основные показания к применению	Способ применения и дозы	Основные преимущества
1	2	3	4	5
<p>Бензилбензоат эмульсия для наружного применения 20 % флаконы по 200 г Р. N001773/01</p>	<p>Противочесоточное средство</p>	<p>Чесотка</p>	<p>Наружно Эмульсию тщательно втирают руками после мытья на весь кожный покров в 1-й и 4-й день лечения, исключая лицо и волосистую часть головы. На 2-й и 3-й дни делают перерыв, при этом остатки эмульсии не смывают с кожи. На 5-й день эмульсию полностью смывают с кожи</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Благодаря мелкодисперсности эмульсия свободно проникает в чесоточные ходы и вызывает гибель личинок и взрослых особей чесоточных клещей • Проникает только в верхние слои эпидермиса, не всасывается в системный кровоток • Препарат разрешён к применению у детей в разведении (<i>см. инструкцию</i>) • Включён в перечень ЖНВЛП
<p>Берестин® дёготь березовый жидкость для наружного применения флаконы по 20 г ЛП-000434</p>	<p>Дерматотропное, антисептическое и дезинфицирующее средство</p>	<p>Псориаз в стационарной и регрессирующей стадиях, экзема, нейродермит вне обострения, почесуха, себорея</p>	<p>Наружно 1 раз в день до 4 недель, каждый раз удаляя препарат через 15-30 минут после нанесения ватным тампоном или смывая водой</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Единственный лекарственный препарат, представляющий собой 100 % берёзовый дёготь • Не вызывает привыкания, является препаратом выбора при неэффективности других средств • Применяется в медицине в течение нескольких столетий, не потеряв актуальности

1	2	3	4	5
<p>Верруканид® <i>раствор для наружного применения</i> флаконы по 2 г с аппликатором P N001835/01</p>	<p>Местнонекроти- зирующее средство</p>	<p>Нитевидные и подошвен- ные бородавки, папилло- мы, остроконечные конди- ломы кожи, сухие мозоли, кератомы</p>	<p>Наружно В зависимости от вида новообразования поражен- ный участок обрабатывают 1-4 раза</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывает химическую деструк- цию доброкачественных новообра- зований кожи и сухих мозолей • Не проникает глубоко в здоровые ткани и не оставляет рубцов • Прост в применении – можно использовать в домашних условиях • Имеет в комплекте аппликатор
<p>Видестим® ретинол <i>мазь для наружного</i> <i>применения 0,5 %</i> тубы по 10 и 35 г P N001403/01</p>	<p>Витамин</p>	<p>Воспалительные заболева- ния кожи, экзема, атопиче- ский дерматит вне обострения, хейлит, тре- щины (в том числе сосков молочных желез) и седин- ны, возрастные изменения кожи</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержит естественную для орга- низма форму витамина А – ретинола пальмитат • Стимулирует регенерацию кожи • Приготовлен на гипоаллергенной основе • Легко впитывается, не пачкает • Включён в перечень ЖНВЛП
<p>Нафтадерм® <i>линимент 10 %</i> тубы по 35 г P N000396/01</p>	<p>Противовоспа- лительное средство</p>	<p>Псориаз, экзема, нейро- дермит, себорея, розовый лишай, фурункулы, сикоз, пиодермия, почесуха, раны, пролежни, плохо зажива- ющие раны, рожистое воспаление</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Единственный в РФ лекарствен- ный препарат, содержащий нафта- ланскую нефть • Приготовлен на гипоаллергенной основе • Легко смывается водой

1	2	3	4	5
<p>Радевит® Актив мазь для наружного применения тубы по 35 г P N000330/01</p>	<p>Дерматопротекторное средство</p>	<p>Сухость кожи, ихтиозоформные дерматозы, себорейный дерматит, трещины, эрозии и ожоги кожи, неинфицированные раны и язвы, экзема, атопический дерматит, нейродермит, аллергический контактный дерматит, псориаз</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержит три жирорастворимых витамина – А, Д и Е, концентрация и соотношение которых оптимальны как для ухода за здоровой кожей, так и для лечения кожных заболеваний • Улучшает внешний вид кожи, предупреждает и задерживает её старение • Приготовлен на гипоаллергенной основе
<p>Редцил® ретинол+диоксометилтетрагидропиримидин мазь для наружного применения тубы по 35 г P N001031/01</p>	<p>Дерматопротекторное средство</p>	<p>Ихтиоз, гиперкератоз, себорейный дерматит, псориаз, пиодермия, атопический дерматит, нейродермит, экзема, обморожения, ожоги, эрозии, язвы, трещины, атрофия кожи после применения глюкокортикостероидов</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированный препарат, стимулирующий регенерацию кожи • Препятствует образованию грубых рубцов • Легко впитывается, не пачкает • Приготовлен на гипоаллергенной основе
<p>Ретасол® изотретиноин раствор для наружного применения 0,025 % флаконы по 50 г P N001836/01</p>	<p>Средство для лечения угревой сыпи</p>	<p>Угри обыкновенные, розацеа, перiorальный дерматит</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержит изотретиноин – естественную биологически активную форму витамина А, поэтому малотоксичен • Снижает выработку кожного сала и облегчает его выделение • За счёт спиртогликолевой основы снижает жирность кожи • Препятствует возникновению новых угрей

1	2	3	4	5
<p>Ретинола пальмитат ретинол <i>раствор для приёма внутрь</i> 100000 МЕ/мл флаконы по 10 и 50 мл с капельным дозатором P N000550/01</p>	<p>Витамин</p>	<p>Гипо- и авитаминоз А В комплексной терапии забо- леваний кожи, сопровож- дающих гиперкератозом, угрей, инфекционно- воспалительных заболева- ний, заболеваний глаз и ЖКТ</p>	<p>Внутрь Рано утром и/или поздно вечером</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержит физиологичную для орга- низма форму витамина А • Масляная форма и капельный дозатор удобны в применении и позволяют точ- но дозировать препарат • Разрешён к применению у детей • Включён в перечень ЖНВ/П
<p>Ретиносовая мазь изотретиноин <i>мазь для наружного</i> <i>применения 0,05 % и</i> <i>0,1 %</i> тубы по 10 г P N000556/01</p>	<p>Средство для лечения угревой сыпи</p>	<p>Угри обыкновенные, роза- цеа, перiorальный дерма- тит</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержит изотретиноин – естествен- ную биологически активную форму витамина А, поэтому малотоксичен • Снижает выработку кожного сала и облегчает его выделение • Выпускается в двух концентрациях – 0,05 % и 0,1 % – легко регулировать дозу • Препятствует возникновению новых угрей • Быстро впитывается, не пачкает
<p>Стизамет® диоксометилтетра- гидропиримидин <i>мазь для местного и</i> <i>наружного применения</i> тубы по 35 г P N003880/01</p>	<p>Стимулятор регенерации тканей</p>	<p>Экзема, нейродермит, дер- матиты, плохо заживающие раны, ожоги, эрозии и язвы кожи, пролежни, трещины кожи заднего прохода и молочных желез</p>	<p>Наружно 2 раза в день</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая концентрация метилурацила в лекарственной форме обеспечивает его безопасность • Позволяет раньше отменить наружные глюкокортикостероидные средства • Пригоден на гипоаллергенной основе

1	2	3	4	5
<p>Формальгель® формальдегид гель для наружного применения 3,7 % тубы по 15 г Р N001766/01</p> <p>Уродерм мочевина мазь для наружного применения 30 % тубы: 10, 15, 20, 35 г ЛП-001277</p>	<p>Средство для лечения гипергидроза</p> <p>Кератолитическое средство</p>	<p>Повышенная потливость</p> <p>В составе комплексной терапии при избыточных ороговениях: ихтиоз и ихтиозоформные дерматозы, кератодермии, псориаз, экзема, болезнь Девержи, фолликулярный кератоз, гиперкератотические формы грибковых заболеваний, омозололости, сухость кожи. Используется для размягчения кожи и ногте- вых пластинок</p>	<p>Наружно Однократно на 30–40 мин Затем препарат смывают тёплой водой</p> <p>Наружно 2 раза в день. Возможно использование под окклю- зионной повязкой и под лейкопластырем от 20–30 мин до 2–8 часов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывает коагуляцию верхушек секреторных клеток потовых желёз • Обладает дезинфицирующими свойствами, в том числе в отношении грибов • Не требует ежедневного применения • Единственный в РФ лекарственный препарат, содержащий 30 % мочевины, фармакологическая эффективность которого доказана клинически • Растворяет мягкий и твёрдый кератин (эпидермис и ногтевые пластинки) • Сочетается с противогрибковыми препаратами • Размягчает ноготь, что облегчает его гигиеническую обработку

ВНУТРИАПТЕЧНЫЕ ЗАГОТОВКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Препараты можно приобрести в аптечном пункте Научного дерматологического центра ЗАО "Ретинойды"

Наименование	Состав	Фармакологическое действие	Показания к применению	Способ применения	Упаковка
1	2	3	4	5	6
Серно-салициловая мазь 2 % и 5 %	Салициловой кислоты 2 или 5 г Серы осажённой 2 или 5 г Вазелина до 100 г	Кератолитическое, противовоспалительное	Себорейный дерматит	Наносить тонким слоем	Банка 25 г
Салициловая мазь 2 % и 3 %	Салициловой кислоты 2 или 3 г Вазелина до 100 г	Кератолитическое	Псориаз, себорейный дерматит	Наносить тонким слоем	Банка 25 г
Салицилово-цинковая паста	Салициловой кислоты 2 г Цинка оксида 25 г Крахмала 25 г Вазелина 48 г	Кератолитическое, антисептическое, вяжущее, подсушивающее	Псориаз, себорейный дерматит кожи с элементами экссудации, пиодермия, опрелости	Наносить тонким слоем	Банка 25 г
Борно-резорциновый спирт	Кислоты борной 2 г Резорцина 2 г Спирта этилового 70 % до 100 мл	Антисептическое, противовоспалительное, кератолитическое, эпителизирующее	Акне, розовые угри, жидкая себорея, пиодермия	Наносить на пораженные участки кожи	Флакон 50 мл
Паста АСД (фр 3)	АСД (фр 3) 5 г Пасты цинковой 95 г	Противовоспалительное, противозудное, подсушивающее, антисептическое, регенерирующее	Воспалительные заболевания кожи в острой стадии: экзема, нейродермит, атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз в прогрессирующей стадии, включая экссудативный, пиодермия	Наносить тонким слоем под окклюзионную повязку, не втирать	Банка 25 г

1	2	3	4	5	6
Борно-цинко-нафталианная паста	Кислоты борной 5 г Цинка оксида 25 г Крахмаля 25 г Мази нафталианной 45 г	Антисептическое, вяжущее, рассасывающее, противовоспалительное, местнообезболивающее	Экзема в острой стадии с мокнутием, розовые угри, акне (точечно на элементы), посткабиозный дерматит, себорейный дерматит, нейродермит	Наносить тонким слоем	Банка 25 г
Серно-цинко-нафталианная паста	Серы осаждённой 5 г Нефти нафталианской 5 г Цинка оксида 20 г Крахмаля 20 г Вазелина 50 г	Рассасывающее, противовоспалительное	Себорейный дерматит, экзема, нейродермит	Наносить тонким слоем	Банка 25 г
Нафталианный спирт	Спирта этилового 50 г Нефти нафталианской 50 г	Дезинфицирующее, противовоспалительное, рассасывающее, местнообезболивающее, противозудное	Себорейный дерматит волосистой части головы, псориаз волосистой части головы	Наносить на поражённые участки кожи головы	Флаккон 50 мл
Левомицетин-ихтиол-резорциновая паста	Левомицетина 3 г Ихтиола 1 г Резорцина 1 г Пасты цинковой 25 г	Антибактериальное, антисептическое, противовоспалительное, рассасывающее	Акне, пероральный дерматит, гнойничковые заболевания кожи инфилтративно-воспалительного характера	Смазывать поражённые участки кожи	Банка 30 г
Левомицетин-цинковая паста	Левомицетина 5 г Пасты цинковой 25 г	Антибактериальное, подсушивающее, противозудное	Гнойничковые заболевания кожи, мелкие фолликулиты, сопровождающиеся эксудацией	Смазывать поражённые участки кожи	Банка 30 г

1	2	3	4	5	6
Молочко Видаля	Серы осаждённой 6 г Р-ра кислоты борной 2 % 50 мл Камфорного спирта 10 % 6 г Спирта 90 % до 100 мл	Антисептическое, подсушивающее, противовоспалительное, кератолигитическое	Акне, жидкая себорея кожи лица, розовые угри	Обрабатывать поражённые участки кожи	Флакон 50 мл
Акарицидная мазь	Салициловой кислоты 5 г Оксида цинка 10 г Серы осаждённой 10 г Дёгтя берёзового 5 г Скипидара живичного 2 г Ланолина 27 г Парафина 0,5 г Вазелина медицинского до 100 г	Антисептическое, акарицид- ное, противовоспалительное, кератолигитическое, подсуши- вающее, противозудное	Демодекоз кожи лица, розовые угри (розацеа)	Наносить тонким слоем, снимать салфеткой, смо- ченной раститель- ным маслом	Банка 25 г
Жидкость Каstellани (без фуксина)	Фенола 5 г Резорцина 10 г Кислоты борной 1 г Ацетона 5 г Спирта этилового 95 % 10 г Воды очищенной до 100 мл	Дезинфицирующее, противовоспалительное, местнообезболивающее	Мелкие инфицирован- ные раны, грибковые и гнойничковые заболе- вания кожи	Смазывать повреждённые участки кожи	Флакон 50 мл

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ СУБСТАНЦИИ	
1	Бензилбензоат (ФС 000475-180113)
3	Борная кислота (ФС 000423-261012)
4	Дёготь березовый (Р N001199/01-120510)
6	Метилурацил (ФС 000356-180512)
7	Мочевина (ФСП 42-8956-07)
8	Нефть нафгаланская рафинированная (ФСП 42-2597-06)
9	Резорцин (ФС 000362-020712)
10	Фенол (ЛСР-005941/09-210709)
12	Формалин (ЛСР-009408/09-231109)

Мы рады сотрудничать с Вами!

СОДЕРЖАНИЕ

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА3

I. РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ, МАСЛЯНЫЙ РАСТВОР ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРЬ:

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ7

В.И. Ноздрин, И.Я. Конь, К.С. Гузев, Ю.Т. Волков

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА12

В.Н. Мордовцев, В.И. Альбанова, И.А. Иванова, А.Ю. Прохоров,

Д.Б. Сонин, В.Г. Васильчиков, Т.Н. Гришко, Ю.И. Орешкина

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ

С НАРУШЕНИЯМИ КЕРАТИНИЗАЦИИ19

Л.Н. Сазыкина

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ27

О.В. Калинина, В.И. Ноздрин, В.И. Альбанова

РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ

СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА31

К.С. Гузев

ФАРМАКОКИНЕТИКА РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА43

II. ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Т.А. Белоусова, О.И. Лаврик, С.А. Жучков, Г.В. Трунова

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПАСТЫ С АСД (ФРАКЦИЯ 3) 5 %51

В.И. Ноздрин, О.И. Лаврик, В.В. Банин, Т.А. Белоусова, Г.В. Трунова

РАДЕВИТ® Актив – ПОЛИВИТАМИННАЯ МАЗЬ ДЛЯ СМЯГЧЕНИЯ,

ПИТАНИЯ И ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖИ65

Е.К. Гузев

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИСПЕРСНОСТИ КАПЕЛЬ

НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТИ В ЛИНИМЕНТЕ НАФТАДЕРМ®70

О.В. Калинина

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ КОЖИ ВО-

ЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ВИСОЧНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ75

Г.А. Пьявченко

СУТОЧНАЯ СТРУКТУРА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВОКАЛИЗАЦИИ
У КРЫС79

Г.А. Пьявченко

СПОСОБ ОЦЕНКИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ГРЫЗУНОВ.....83

III. ХРОНИКА:

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ
ЗА 2011–2013 гг.93

ПАТЕНТЫ И ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ В 2011–2013 гг.94

РЕГИСТРАЦИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ, ИЗМЕНЕНИЯ В ФСП95

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗАО "РЕТИНОИДЫ"
ЗА 2011–2013 гг.97

ПОСТУПЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИЗДАНИЙ
В БИБЛИОТЕКУ ПРЕДПРИЯТИЯ ЗА 2011–2013 гг.109

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ110

ВНУТРИАПТЕЧНЫЕ ЗАГОТОВКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ115

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ.....118

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. В.И. Ноздрин –

главный редактор

Канд. мед. наук, доц., с.н.с. Т.А. Белоусова –

научный редактор

Канд. биол. наук, с.н.с. Г.В. Трунова –

составитель и редактор

Корректор – О.В. Корнеева

Компьютерное макетирование – Г.В. Трунова

Дизайн – И.Н. Горбаткова

ISBN – 978-5-93118-042-7

Издательско-редакционная подготовка
выполнена 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 23.05.2014

Формат $60 \times 90^{1/16}$

Гарнитура Times New Roman. Бумага тип.

Усл. печ. л. 7,5. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии ООО "Эльф ИПР".

127018, Москва, ул. Складочная, д. 6, стр. 3



РЕТИНОВАЯ МАЗЬ

- ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ДОСТУПНОСТЬ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- Содержит ИЗОТРЕТИНОИН 0,05% и 0,1%
- Изотретиноин действует на все звенья патогенеза акне
- Изотретиноин занимает ведущее место в лечении акне
- Местное применение изотретиноина безопаснее системного



РЕТИНОВАЯ МАЗЬ

производится отечественной компанией в соответствии с мировыми стандартами качества, но при этом она дешевле зарубежных аналогов, а значит – доступна для большего числа пациентов.



ЗАО «РЕТИНОИДЫ»

111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5, тел.: +7 (495) 648-29-62

WWW.RETINOIDS.RU