

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск № 36



Ретиноиды®

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

КРЕМ ДЕТСКИЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ

для сухой кожи

Для профилактического
ухода за детской кожей:

смягчает сухую и чувствительную
кожу, обеспечивает интенсивное
увлажнение

5%
мочевина

Такая концентрация
позволяет использовать крем
на любых участках тела



- 100 мл
- 250 мл



для детей
любого возраста



гипоаллергенный
состав



подходит для
нанесения на лицо

0+

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

КРЕМ ДЕТСКИЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ

для очень сухой кожи

Для профилактического
ухода за детской кожей:

интенсивно питает и восстанавливает
сухую и чувствительную кожу, делая
её мягкой, гладкой и эластичной

10%
мочевина

Такая концентрация
позволяет использовать крем
на любых участках тела
(кроме лица)



- 100 мл
- 250 мл



длительное
увлажнение



гипоаллергенный
состав



для рук,
ног и тела

5+

Ретиноиды

АЛЬМАНАХ

Выпуск 36

**АО "Ретиноиды"
г. Балашиха — 2021**

Альманах "Ретиноиды" — это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях отечественных лекарственных препаратов дерматотропного действия, материалы, отражающие жизнь АО "Ретиноиды", а также сведения об истории медицины в сфере фармакологии, фармации и гистологии. Все исследования выполнены на средства АО "Ретиноиды". 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.

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

ISBN — 978-5-93118-054-0

© — АО "Ретиноиды"

Фармацевтическое научно-производственное предприятие, 2021 г.

143983, Московская обл., г. Балашиха,
ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А;
Тел./факс: (495) 234–61–18; 234–61–19; научный отдел: (495) 648–29–65
E-mail: sales@retinoids.ru, science@retinoids.ru
Веб-сайт: www.retinoids.ru



ISBN – 978-5-93118-054-0

Редакционная коллегия

Главный редактор –

акад. РАЕН, докт. мед. наук,
проф. В.И. Ноздрин

Макетирование –

А.И. Власенко

Вёрстка –

И.И. Горбаткова

Корректор –

О.В. Корнеева

**Издательско-редакционная
подготовка выполнена в**

АО "Ретиноиды"

Адрес: 143983, Московская обл.,
г. Балашиха, ул. Свободы
(Керамик мкр.), д. 1А

АО "Ретиноиды"

Тел./факс: 8 (495) 234-61-18;
8 (495) 234-61-19;

научный отдел:

8 (495) 648-29-65

E-mail: sales@retinoids.ru

science@retinoids.ru

Веб-сайт:

www.retinoids.ru

**Альманах АО "Ретиноиды"
включён в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ)**

Отпечатано в типографии
ООО "Буки Веди"

СОДЕРЖАНИЕ

СО ВЗГЛЯДОМ В БУДУЩЕЕ

АО "Ретиноиды" — 30 лет. <i>К.В. Ноздрин, директор АО "Ретиноиды"</i>	5
Бензилбензоат с Украины. <i>П.В. Володин, заместитель директора по сбыту</i>	8
Из истории "открытия" витамина А. <i>К.С. Гузев, уполномоченное лицо по выпуску в гражданский оборот лекарственных средств</i>	9
Первая лицензия на производство. <i>К.С. Гузев</i>	10
Наш ретинола пальмитат. <i>К.С. Гузев</i>	15
В Зилаир за дёттем. <i>К.С. Гузев и Д.В. Сапожников, начальник отдела производства</i>	18
Работаю на современном оборудовании. <i>М.Е. Иванова, ведущий химик-аналитик</i>	20
Стихи о компании от медицинского отдела. <i>А.В. Карпова, лидер мнения, В.П. Дудолоадов менеджер по взаимодействию с медицинским сообществом</i> ..	21
Социальная ответственность бизнеса АО "Ретиноиды". <i>К.В. Ноздрин</i>	22
Жизнь проходит не напрасно. <i>С.В. Ползунов, заместитель директора по снабжению</i>	23
Есть, с чем сравнивать. <i>Н.М. Тергалинская, заместитель директора по контролю качества</i>	24
Предприятие — как семья. <i>М.А. Шахова, ведущий специалист по обеспечению качества</i>	24

ОБЗОР

Клещи рода Demodex. Причина или сопутствие некоторым заболеваниям кожи. <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	27
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Валидация методики количественного определения ретинола и ретинола пальмитата в сыворотке крови животных методом ВЭЖХ с помощью градиентного элюирования. <i>М.Е. Иванова</i>	40
Кожа крыс с моделью псориаза под действием средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн. <i>К.С. Гузев, М.Г. Костяева, С.А. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Староколыцева, Н.А. Хочунская, В.И. Ноздрин</i>	47
Модель псориаза у крыс линии W1STAR. <i>М.Г. Костяева, С.А. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Староколыцева, Н.А. Хочунская, В.И. Ноздрин</i>	52
Влияние смеси ГЛС на ожоговые раны у крыс. <i>К.В. Ноздрин, М.Г. Костяева, С.А. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Староколыцева, Н.А. Хочунская</i>	59

Эффективность линимента Нафтадерм® в лечении артрита коленного сустава у мышей. <i>М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Е.Н. Скребнева, Н.Н. Старокольева, Н.А. Хочунская, Е.С. Черныш, В.И. Ноздрин</i>	65
Возможность использования метода дерматоскопии для оценки эффективности лечения некоторых фациальных дерматозов. <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	70

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Подвижность клещей рода <i>Demodex</i> при добавлении щёлочи <i>in vitro</i> . <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	76
Подвижность клещей рода <i>Demodex</i> в условиях светового раздражителя <i>in vitro</i> . <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	77
Подвижность клещей рода <i>Demodex</i> в анаэробных условиях <i>in vitro</i> . <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	78
Влияние температуры на продолжительность жизни клещей рода <i>Demodex in vitro</i> . <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	79
Подвижность клещей рода <i>Demodex</i> в естественной питательной среде <i>in vitro</i> . <i>К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	81
Изменения эритроцитов при экспериментальном гипервитаминозе А. <i>Н.И. Аванесова, В.В. Бородин, К.С. Гузев, М.Е. Иванова, Н.С. Крючкова, Т.А. Ломановская, Е.Н. Скребнева, О.Е. Хорошаев, Е. Е. Цуканов, В.И. Ноздрин</i>	83

ХРОНИКА

☒ олгожданная находка	86
Наиболее значимые события за 2019–2020 гг.	87
Публикации сотрудников за 2019–2020 гг.	88

НЕКРОЛОГ

Памяти Андрея Александровича Великородного	96
--	----

Со взглядом в Будущее

АО "РЕТИНОИДЫ" – 30 ЛЕТ

Летом 1990 г. на берегах слияния рек Оки и Волги в Нижнем Новгороде, во время одной из командировок на Нижегородский химико-фармацевтический завод, моему отцу В.И. Ноздрину и К.С. Гузеву пришла идея создания собственной фармацевтической компании. У меня сохранился стеклянный стаканчик из набора, привезённого отцом из той командировки с символом 1990 г. – конём, стоящим на задних ногах. Набор этих стаканов использовался у нас в семье в обиходе. Все разбились, а один я сохранил, в качестве символа оптимистичной уверенности в будущем основателей компании "Ретиноиды".

В.И. Ноздрин в то время занимал должность ведущего научного сотрудника в отделе наследственных заболеваний кожи (рук. проф. В.Н. Мордовцев) Центрального кожно-венерологического института. В этом же отделе, по приглашению В.И. Ноздрина, врачом-лаборантом работал и К.С. Гузев. К тому времени у отца уже был накоплен значительный организаторский и управленческий опыт (В.И. Ноздрин возглавлял студенческие стройотряды, был председателем жилищного кооператива и уже 2 года возглавлял договорные коммерческие исследовательские работы коллектива отдела), и он владел багажом знаний в области фармакологии синтетических производных витамина А. Он чувствовал реальную перспективность этих идей и их коммерциализацию.

Известно, что тот период сопровождался быстрыми и радикальными изменениями внутрисполитической ситуации в России. Законодательство менялось молниеносно. И как только стало возможным,



Константин Владимирович Ноздрин
директор АО "Ретиноиды"

В.И. Ноздрин объединил единомышленников в областях синтеза ретиноидов, их доклинических исследований и производства лекарственных препаратов. Также были привлечены сотрудники администрации института и некоторые коллеги, работавшие тогда в отделе. В результате 28 марта 1991 года было зарегистрировано Малое фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды".

Компания начала быстро развиваться. Активно шли собственные разработки будущих лекарственных средств, а также договорные исследования по заказу фармацевтических предприятий. В.И. Ноздрин с коллегами пробовали вести различную коммерческую деятельность, которая, как правило, оказывалась прибыльной. Отдел по изучению наследственных заболеваний кожи ЦКВИ располагался в отдельном корпусе института — переделанной под административное здание церкви Божией Матери "Одигитрия". В нём и началось опытное производство лекарственных форм, которые передавались для реализации в различные подразделения Института и близлежащую аптеку. Это стало приносить доход.

Я был младшим школьником и часто приходил к отцу на работу. Вместе с Анной Гузевой мы помогали взрослым выполнять

простые производственные операции — мыли посуду под эмульсию бензилбензоата, клеили этикетки на банки с мазями, запаивали полиэтиленовые пакетики с ферезолом. За это мы получали небольшие гонорары. Так, что 1991–1992 гг. я считаю неофициальным начальным периодом моей трудовой деятельности в АО "Ретиноиды".

Быстрый рост и поступательное развитие компании сделали затруднительным продолжение работы сотрудников МП "Ретиноиды" в стенах ЦКВИ, и уже в 1993 г. было принято решение о переезде. В то время в Москве сдавалось большое количество площадей, и один из партнёров компании посодействовал тому, что наше Предприятие переехало на новую производственную площадку, арендованную у НПО "Орион". Часть производства находится там и по сей день. Это был мощный толчок в развитии, который вывел производство лекарственных средств на новый уровень — от лабораторного изготовления лекарств мы перешли к их промышленному выпуску. Начали закупать производственное оборудование, выстраивать технологические потоки и систему контроля качества, отстраивать структуру сбыта, налаживать регулярные поставки сырья и материалов, усилилась разработка новых лекарственных средств. Развивалась и выстраивалась организационная структура Компании, стала быстро расти численность персонала. Ассортиментный портфель Предприятия в 90-е годы состоял преимущественно из непатентованных препаратов для лечения заболеваний кожи, которые перестали производить отечественные фармацевтические фабрики. Однако препараты собственной разработки уже начали производиться и завоевывать внимание врачей-дерматологов и их пациентов. Во второй половине 90-х годов был выведен на рынок препарат Радевит[®], который впоследствии стал флагманом ассортиментного портфеля Компании.

Осенью 1995 г. была получена первая производственная лицензия, а к 2000 году объём производства готовых лекарственных препаратов достиг 1 млн упаковок.

В 2000 г. я окончил среднюю школу и поступил на первый курс фармацевтического факультета I Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, несколько не сомневаясь в правильности выбора будущей профессии.

Следующий период развития компании был сопряжён с выходом производства на новый технологический уровень: внедрялись принципы надлежащей производственной практики, развивалась система обеспечения качества, был осуществлён переход на производство собственных патентованных лекарственных средств с полным отказом от низкорентабельных дженериков. Компания "Ретиноиды" быстро росла, интегрировалась в формирующийся фармацевтический рынок России. Прямые поставки в аптеки медленно сошли на "нет", и ключевыми покупателями продукции стали ведущие национальные дистрибьюторные компании. Активное формирование врачебной аудитории, участие в выставках и конференциях, большое количество публикаций в профессиональных журналах, высокое качество выпускаемой продукции и доступная для российского потребителя цена позволили АО "Ретиноиды" занять устойчивую позицию среди компаний-производителей фармацевтического сектора экономики России.

К концу 2000-х годов Компания выпускала уже 17 наименований лекарственных средств. Численность персонала приближалась к 100 человекам. Препараты, произведённые АО "Ретиноиды", можно было приобрести на всей территории России.

С первых дней учёбы в вузе я начал трудиться на Предприятии. Успешно сдав экзамен по предмету "Микробиология" и пройдя стажировку у доцента кафедры микробиологии ММА им. И.М. Сеченова А.С. Селезнёва, я начал вести это направление в службе качества Предприятия в должности микробиолога. Затем освоил химико-фармацевтические и хроматографические методы анализа лекарственных средств, несколько лет занимался регистрационной документацией в научном отделе.

Параллельно с этим, после окончания вуза в 2005 г. поступил в заочную аспирантуру, обучение в которой завершилось защитой диссертации на соискание звания кандидата фармацевтических наук по специальности "фармацевтическая химия" и "фармакогнозия", выполненная под руководством академика РАН А.П. Арзамасцева.

В последнее десятилетие АО "Ретиноиды" начало диверсифицировать линейку выпускаемых продуктов и осваивать новые направления деятельности. В Министерстве здравоохранения были зарегистрированы более 10 фармацевтических субстанций, налажено и лицензировано их производство. Запущено изготовление учебных пособий для медицинских вузов — гистологических и биологических микропрепаратов, поставляемых на кафедры гистологии России и в ряд зарубежных стран. Стала формироваться линейка косметических средств для ухода за кожей и волосами. Продолжаются научные разработки лекарственных препаратов — 3 новых продукта на различных стадиях исследований. Построен и введён в эксплуатацию собственный Центр доклинических исследований с виварием, отвечающий современным требованиям (GLP). Производственные процессы прошли очередную модернизацию, обновлено ёмкостное, фасовочное и упаковочное оборудование. Завершено строительство и введён в эксплуатацию собственный производственный корпус. Наша продукция известна дермато-

логам и их пациентам. Объём реализации в денежном выражении за последние 10 лет увеличился в 3 раза.

В 2010 году я был назначен на должность первого заместителя директора Компании и стал контролировать все бизнес-процессы, связанные с производством. Почувствовав необходимость в дополнительном управленческом образовании, я окончил Президентскую программу по подготовке таких специалистов и прошёл курс МВА в МИИМ "ЛИНК". В 2016 году — возглавил АО "Ретиноиды".

Сегодня Компания "Ретиноиды" представляет собой устойчивое фармацевтическое предприятие, относящееся к категории среднего бизнеса, с собственным оригинальным ассортиментным портфелем, состоящим из готовых лекарственных средств, фармацевтических субстанций и косметических продуктов. Предприятие имеет развитую производственную инфраструктуру, расположенную на площадках в Москве, Московской и Орловской областях. Компания регулярно подтверждала своё соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Качество выпускаемой продукции было неоднократно проконтролировано центральными и региональными центрами по контролю качества и оборота лекарственных средств в рамках выборочного контроля Росздравнадзора.

Компания АО "Ретиноиды" занимает устойчивое место в фармацевтическом секторе экономики России. Мы рассчитываем нарастить ассортиментный портфель, укрепить позиции на внутреннем рынке и начать экспортировать продукцию в другие страны.

БЕНЗИЛБЕНЗОАТ С УКРАИНЫ

Почти за 30 лет моей работы на Предприятии на разных должностях произошло много занятых историй. Одну из таких я хотел бы рассказать.

Шёл 1992 год, только что распался Союз. Предприятие тогда располагалось в ЦКВИ, а я занимался снабжением и перевозкой всего и, в частности, субстанции бензилбензоата из Харькова в Москву. Поначалу возил канистры в рюкзаке, потом добавилась пара сумок, а потом ещё и сумка на колёсиках. За один рейс я привозил 100–120 кг субстанции. Естественно, передвижение было возможно только на общественном транспорте и поезде. Когда я привозил очередную партию сырья, на предприятии наступало оживление — это сулило хорошие продажи.

...Мой поезд пришёл в Харьков рано утром, и я взял такси до завода. Таксист оказался разговорчивым и очень хотел заработать. По дороге мы договорились, что он отвезёт меня с канистрами до Москвы на своей машине (у него был очень древний Мерседес). Мне такой вариант тоже подходил — я уже был на пределе своих физических возможностей.

Мы выбрали путь по основной магистрали. По мере приближения к украинской таможне водитель начал задавать всё больше вопросов: куда и что мы везём, насколько это опасно и законно. Сразу после развала СССР ещё не существовало реальных границ, разделявших бывшие республики, были наскоро построенные таможенные посты, но правила пересечения границы, провоза грузов и их таможенного оформления ещё не были определены. Человек в фуражке подходил к машине, осматривал багажник



Павел Викторович Володин
заместитель директора по сбыту

и пропускал всех, неважно, что везёшь, хоть химию, хоть поросёнка. У таможни выстраивались километровые очереди.

По мере приближения к посту мой напарник всё меньше хотел вообще ехать со мною в Москву, боясь проходить украинскую таможню. И мне пришла мысль, как сделать так, чтобы и таможню проехать, и машину не потерять. Справа от трассы шла лесопосадка, отделявшая её от ржаного поля. План состоял в том, чтобы за посадкой по полю обойти украинскую таможню, а водитель заберёт меня перед российским постом. План ему понравился. Меня выгрузили с бензилбензоатом в поле, машина уехала, а я пошёл с рюкзаком с канистрами, двумя сумками в руках и одной — на колёсах. Идти было тяжело, я периодически останавливался отдохнуть. Во время одной такой передышки я посмотрел влево в сторону посадки и остолбенел: прямо напротив меня были спилены все деревья, и я оказался перед новенькой сине-жёлтой украинской таможней. С их стороны я, увешанный сумками, был виден как на ладони. Придя в себя, я быстро зашагал в сторону, где уже ждал мой украинский "партнёр". Потребовалось несколько ходок, чтобы перенести весь груз; мы спокойно прошли российскую таможню и поехали в Москву. По прошествии времени я с улыбкой вспоминаю этот

момент жизни и представляю, как смеялись таможенники, глядя на меня тогда в поле с сумками.

Сегодня поставка химического сырья для производства субстанции бензилбензоата уже не доставляет столько острых ощущений и превратилась в рутинную работу от-

дела снабжения. Мы являемся официальным поставщиком этой субстанции для крупнейших заводов России, таких как АО "Алтай-витамины", АО "Нижфарм", ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика", а эмульсия бензилбензоата по-прежнему производится нами и пользуется большим спросом.

ИЗ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНА А

Вестник фармации, 1925, № 9. С. 270

Витамин А из рыбьего жира был получен двумя японскими учёными: Такахаси и Каваками (К. Takahaschi et К. Kawakami) следующим образом. 1 кг рыбьего жира омыляют в продолжение $\frac{1}{2}$ часа при 80–90 °С с 2 л спирта и 20 г КОН. Приливают 2 л 28% спиртового раствора CaCl_2 и взбалтывают в течение 1 часа. По отделении известкового мыла и KCl , пропускают углекислый газ, потом перегоняют при 60 °С при уменьшенном давлении. Остаток извлекают петролейным эфиром. К эфирной вытяжке прибавляют HCl : выделяются жирные кислоты. Их отделяют 50% спиртом, содержащим немного щёлочи. Эфир высушивают сернокислым натром. Эфир отгоняют в атмосфере углекислоты, к остатку прибавляют 50 к. ц. метилового спирта 80–90 °С. Охлаждают в продолжение 2–3 часов при 0 °С и получают холестерин (3–5 г). Оставшиеся загрязнения отделяют дигитанином. Получают красноватую сиропообразную жидкость, которая вновь растворяется в метиловом спирте. Охлаждают до 20 °С, и витамин А выкристаллизовывается. Количество его — около 0,1%. Мышь, умирающая от недостатка витамина А, поправляется вполне, если ей давать витамин из рыбьего жира в



Константин Сергеевич Гузев
уполномоченное лицо по выпуску
в гражданский оборот лекарственных средств

количестве 0,00008 в день в течение 10 дней. Одинаково авторам удалось выделить витамин из сливочного масла и из желтка куриного яйца. Витамин содержит углерод и водород, но не содержит азота. По-видимому, он имеет характер альдегида. Восстанавливает азотнокислое серебро и жидкость Фелинга. Витамин А нестойк по отношению к свету и воздуху. Стоек в спиртовом и эфирном растворе, особенно в растворе жиров. Нерастворим в воде. Хлороформный раствор даёт реакцию липохорома.

P.S. На сегодня известно, что в состав рыбьего жира помимо витамина D входят в небольших дозах витамины А, Е, жирные кислоты и др. биологически активные вещества (В.П. Лапшин. БМЭ. — М.: Изд. "Советская энциклопедия", — 1984 — Т. 22. — С. 428).

ПЕРВАЯ ЛИЦЕНЗИЯ НА ПРОИЗВОДСТВО

В 1993 году учредители Малого предприятия "Ретиноиды" активно развивали зарождающийся бизнес. Новые проекты требовали расширения производственных площадей. Несколько комнат на 3 этаже, устроенных в церкви Божией Матери "Одигитрия" на ул. Короленко в Сокольниках, стало не хватать. Мы задумались о переезде. Для этой цели посмотрели несколько помещений, но все они по разным причинам не подошли. Один из тогдашних сотрудников Э.А. Гетлинг предложил встретиться с руководством НПО "Орион" на предмет возмож-

ной аренды. Соглашение было достигнуто, и мы начали переезд. Вначале подготовили проект помещений, включающий два участка под производство мягких и жидких лекарственных форм, а также вспомогательные и административные помещения. Возвели перегородки, развели коммуникации, начали приобретать оборудование (рис. 1). Это стало началом перехода от лабораторного изготовления лекарственных средств к заводскому производству.

Однако для начала производства необходимо было получить лицензию, предварительно пройдя ряд проверок ведущих контролирующих организаций отрасли. И мы стали тщательно к ним готовиться. Первым, кто посетил наши производственные помещения, был директор Научно-исследовательского института фармации, профессор Михаил Трофимович Алюшин. Результатом

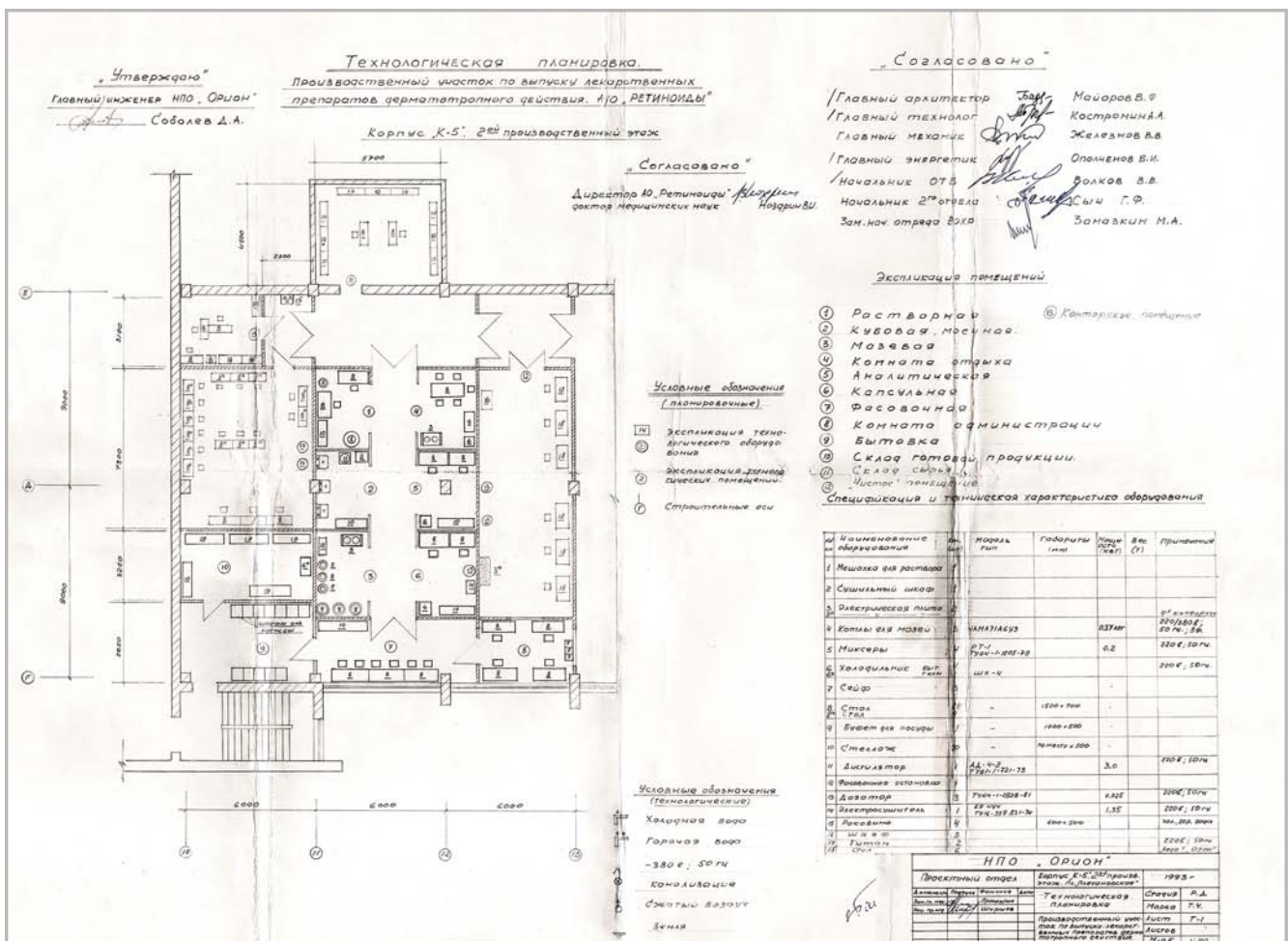


Рис. 1. План помещений и оборудования МП "Ретиноиды" на производственном участке в НПО "ОРИОН", 1993 г.

проверки стала Справка о наличии внутрипроизводственной системы контроля качества лекарственных средств, производимых на Фармацевтическом научно-производственном предприятии "Ретиноиды" (рис. 2).

Затем нас посетили директор института стандартизации лекарственных средств Николай Савельевич Евтушенко и старший научный сотрудник ВНИХФИ Татьяна Алексеевна Левчук. Они также положительно

отозвались об устройстве на Предприятии внутрипроизводственной системы контроля качества. По итогам этого посещения была составлена справка, подписанная заместителем начальника Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники К.И. Куликовой (рис. 3). Весь следующий год мы оформляли регламенты, закупали оборудование, снимали препараты с предварительного контроля,

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ.

С П Р А В К А

о наличии внутрипроизводственной системы контроля качества лекарственных средств, производимых на ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ АО "Ретиноиды".

1. На фармацевтическом научно-производственном предприятии АО "Ретиноиды" имеется контрольно-аналитическая лаборатория, позволяющая осуществлять контроль за качеством производимых лекарственных средств.

2. Сотрудники контрольно-аналитической лаборатории Фармацевтического научно-производственного предприятия АО "РЕТИНОИДЫ" прошли в Научно-исследовательском институте фармации МЗ и МП РФ стажировку по контролю качества лекарственных средств.

3. Все контрольно-измерительные приборы прошли Госпроверку и имеют соответствующие документы.

Директор НИИ фармации,
доктор фарм. наук, профессор

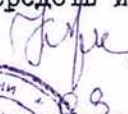


M. T. Alyushin
30.08.99.

Алюшин М. Т.


Рис. 2. Справка, выданная директором Научно-исследовательского института фармации, проф. М.Т. Алюшиным.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника Инспекции
государственного контроля лекарст-
венных средств и медицинской техники К.И.Куликова

1994 г.

СПРАВКА



О наличии внутрипроизводственной системы с контроля качества лекарственных средств, производимых на Фармацевтическом научно-производственном предприятии "РЕТИНОИДЫ"

Контроль качества выпускаемой продукции на ФНП "Ретиноиды" осуществляет Отдел технического контроля, возглавляемый ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Арханчевым Ю.П.

Для обеспечения необходимых условий для проведения контроля качества лекарственных препаратов в ОТК предприятия организована аналитическая лаборатория. В своей работе она руководствуется РД 64-062-88 "Положения о правилах приемки готовой продукции на предприятиях медицинской и микробиологической промышленности", Временными техническими условиями, Фармакопейными статьями и другими нормативными документами.

Лаборатория ОТК оснащена необходимыми для проведения анализа приборами и оборудованием.

Для контроля качества сырья, субстанций и готовой продукции в ОТК имеется вся необходимая нормативная документация.

Отдел технического контроля осуществляет:

- контроль сырья, комплектующих материалов и посерийный контроль готовой продукции, согласно утвержденной НД,
- надзор за соблюдением технологических параметров при производстве лекарственных средств,
- оформление документов, удостоверяющих качество сырья и готовой продукции.

Независимый контроль стерильности и микробной загрязненности сырья и готовой продукции ФНП "Ретиноиды" осуществляет АО Медивет", Институт Биотехнологии, под руководством Штемлера В. Т. (договор прилагается).

Структурные штаты аналитической лаборатории разработаны с учетом характера и объемов производства, трудоемкости контролируемых операций и утверждены руководителями предприятия.

Директор ФНП "Ретиноиды"
доктор медицинских наук
Нвадрия В. И.




Рис. 3. Справки, выданная заместителем начальника Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники К.И. Куликовой.

приглашали на работу новые кадры, обучали их и учились сами. В итоге в августе 1995 г. прошла заключительная проверка, которая подтвердила правильность выводов, отра-

жённых в документах 25 августа 1995 г. за подписью начальника Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Р.У. Хабриева (рис. 4).



С П Р А В К А

о наличии внутрипроизводственной системы контроля
качества лекарственных средств, производимых на
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ
"РЕТИНОИДЫ".

Внутрипроизводственная система по контролю качества на ФНПП "Ретиноиды" возглавляется ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Архапчевым Ю. П.

Для осуществления контроля за качеством лекарственных средств на предприятии АО "Ретиноиды" создан Отдел технического контроля (ОТК) ФНПП "Ретиноиды", оснащенный необходимыми химическими реактивами, индикаторами, стандартами, фиксанами, химической лабораторной посудой, весовым хозяйством, а также спектрофотометром, системой для высокоэффективной жидкостной хроматографии "Миллихром-4", ионометром, рефрактометром, центрифугами, банками для тонкослойной хроматографии и другим оборудованием, а также необходимой НТД.

Рис. 4. Справка, выданная начальником Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Р.У. Хабриевым (первая страница)

И наконец, 20 ноября 1995 г. мы получили долгожданную лицензию под номером 64/138/95, позволяющую производить лекарственные средства (рис. 5).

К.С. Гузев



Рис. 5. Первая лицензия на производство лекарственных средств АОЗТ ФНПП "Ретиноиды".

НАШ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ

Воспоминания посвящены лекарственному препарату — ретинола пальмитату в масле (далее РП), нашему первенцу и кормильцу. Он является одним из первых средств, выпуск которых был освоен в далёком 1990 году, ещё до организации малого предприятия. Мы производим его и в настоящее время. Конечно, сегодня уже трудно вспомнить все детали, касающиеся разработки и освоения производства этого лекарственного средства, но некоторые эпизоды отметить необходимо.

Началу выпуска лекарственного препарата с РП предшествовал этап изучения его токсикологических и фармакологических свойств. Первая отечественная научная работа, посвящённая изучению свойств РП, была опубликована студентом 4 курса лечебного факультета 1 ММИ им. И.М. Сеченова Владимиром Ноздриным 50 лет назад. В то время он был председателем секции онкологии студенческого научного общества института, а через год стал его председателем. До настоящего времени академик РАЕН, профессор В.И. Ноздрин со своими коллегами продолжает изучать фармакологические свойства этого соединения.

Как было отмечено выше, первая научная работа по изучению свойств ретинола пальмитата вышла в свет в 1970 г. Изучалось его противоопухолевое действие. Этот аспект фармакологического эффекта РП исследовался на протяжении следующих 13 лет, и завершился защитой диссертации на соискание кандидата медицинских наук (1975) и фундаментальным обзором В.И. Ноздрина и С.М. Субботина "Витамин А, ретиноиды и развитие опухолей" (1983). Дальше В.И. Ноздрин с коллегами плавно перешёл к изучению влияния РП на органы лабораторных животных (селезёнка, тимус, печень и др.). Отдельно было обращено особое внимание на действие ретиноида на кровь

(эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, макрофаги и др.) и иммунитет. В 1987 г. выходит в свет первая работа, посвящённая исследованию действия РП на кожу, а в 1989 г. первая клиническая работа с результатами лечения РП угревой болезни. После перехода В.И. Ноздрина на работу в ЦКВИ изучение клинического использования РП в дерматологии ускорилось. С переходом на работу в ЦКВИ К.С. Гузева и Ю.П. Архапчаева началось изучение технологических свойств РП, его растворимости, стабильности, фармакокинетики и других свойств, необходимых при разработке его лекарственных форм. В итоге общий перечень работ, посвящённых изучению различных свойств РП, опубликованных сотрудниками Предприятия, превышает сотню. По материалам изучения свойств РП защищено 3 докторских, 12 кандидатских диссертаций, опубликовано 6 монографий. Несмотря на то, что нам довольно многое удалось узнать об этом соединении, изучение его свойств продолжается до сегодняшнего дня.

В начале деятельности Предприятия мы старались быстрее начать зарабатывать. Поэтому вышли к известному производителю лекарственных средств с предложением об организации выпуска капсул с РП. Основная идея состояла в том, чтобы освоить выпуск капсулированной формы, содержащей 300 000 МЕ/капс. РП. Содержание ретиноида в препарате обусловлено тем, что именно в этой концентрации он чаще всего оказывается эффективен при лечении заболеваний кожи, связанных с нарушением кератинизации. Мы подготовили бизнес-план по выпуску капсулированного раствора РП. Мы предлагали заводу заняться выпуском мягких желатиновых капсул с масляным раствором РП по 300 000 МЕ/мл эксклюзивно для реализации через ФНПП "Ретиноиды". В итоге нам выставили калькуляцию с такой стоимостью и такими неподъёмными условиями взаимодействия, что мы "развели руками". Кстати, именно после этой встречи мы с В.И. Ноздриным пошли искупаться, и там он высказал свою идею о создании собственного фармацевтического предприятия, которую, судя по всему, давно обдумывал.

Несмотря на неудачу, идею производства дозированной лекарственной формы РП мы не оставили. И как только было зарегистрировано МП "Ретиноиды", мы к ней вернулись.

Основная цель, как и раньше, состояла в том, чтобы разработать дозированную лекарственную форму (капсулу), содержащую 100 000 МЕ/мл РП. Раствор приготовить было довольно просто, не сложно было и разлить его в капсулы, а вот найти и закупить желатиновые капсулы и обеспечить их микробиологическую чистоту и герметичность оказалось довольно большой проблемой.

В то время твёрдые желатиновые капсулы в Москве можно было купить только в одном месте — на заводе Феррейн. Для закупки капсул В.И. Ноздрин провёл серию переговоров с администрацией завода. Нам пришлось лично повстречаться с В.А. Брынцаловым. В итоге мы получили разрешение на оплату капсул через кассу завода. Таким образом, первая задача была решена.

На следующем этапе необходимо было обеспечить герметизацию капсулы, чтобы с одной стороны, кислород воздуха не окислил бы нестабильную субстанцию, а с другой — вытекание раствора из капсулы могло бы испортить товарный вид капсул в банке. Для этого был проведён ряд экспериментов, в результате которых нам удалось подобрать состав жидкости, способной герметично склеивать составные части капсулы и дезинфицировать их поверхность.

Выпуск таких капсул был начат ещё во время работы в ЦКВИ. Их активно выписывали врачи Института и закупали руководители аптек г. Москвы. Однако переезд МП "Ретиноиды" на новые площади (НПО "Орион") и начало производства целого ряда других лекарственных препаратов потребовали документального оформления разрешения на производство и реализацию капсул с РП. Легализовать производство капсул можно было после оформления Временных технических условий на мелкосерийное изготовление этого препарата. Такой документ можно было получить только во Всероссийском научно-исследовательском институте

фармации. Мы обратились в проблемную комиссию института, и коллеги нам объяснили, что для этого нужно сделать, и мы это сделали. Таким образом, все проблемы, связанные с организацией производства капсул с ретинола пальмитатом по 300 000 МЕ/капс., были решены, и выпуск этого лекарственного препарата МП "Ретиноиды" осуществило до 1995 г. (рис. 1).

К 1996 г. мы вынуждены были остановить производство капсулированной формы с РП, т.к. в соответствии с лицензией, полученной в 1995 году, производство таких лекарственных форм нарушало лицензионные правила. Мы были вынуждены перейти к производству обычного раствора РП в масле по 100 000 МЕ/мл во флаконе по 10 мл. В дальнейшем Предприятие освоило выпуск РП, раствор для приёма внутрь во флаконах по 50 мл. За период с 1995 по 2020 гг. АО "Ретиноиды" произвело свыше 8 млн флаконов этого раствора. Качество препарата было всегда на должном уровне, и за всё время АО "Ретиноиды" не списало ни одной упаковки по причине его невостребованности.



Рис. 1. Ретинола пальмитат, раствор в масле по 100 000 МЕ/капс. в капсулах, произведённый в 1995 г. (экспонат из музея АО "Ретиноиды").

Представляет определённый интерес процедура закупки РП, которую мы осуществляли с В.И. Ноздриным. В начале 90-х годов РП можно было купить только на Белгородском витаминном комбинате им. 60-летия СССР. Сегодня я понимаю, какого труда стоило В.И. Ноздрину организовать командировку на комбинат и договориться о продаже 30 кг дорогостоящего витамина А никому не известным коммерсантам. Неоценимую помощь нам оказал профессор Глеб Иванович Самохвалов — заведующий лабораторией химии полиеновых соединений НИИ Витаминов и организатор строительства цеха по химическому синтезу ретинола пальмитата на этом комбинате. Один звонок, сделанный Глебом Ивановичем, позволил нам многократно ездить на комбинат и закупать витамин в нужных количествах. Процесс закупки проходил следующим образом. После согласования покупки в бухгалтерии, нас отправляли в цех по химическому синтезу ретиноида. Атмосфера там была "рабочая": повсюду пахло уксусной кислотой, из некоторых трубопроводов выбивался водяной пар. В одном углу стояло, как правило, 10–15 фляг с только что слитой субстанцией. Фляги были ещё горячими, а ретинола пальмитат — в виде расплава. Судя по всему, фляги ожидали стадии добавления в них антиоксидантов, которые также находились в этом цехе, в пластиковых мешках, но только в разных углах. Поскольку процесс производства субстанции был ещё не завершён, нам позволялось отбирать себе небольшое количество антиоксидантов и добавлять их в масляный раствор РП в нужном количестве у себя в лаборатории. Затем мы направлялись в другой цех, где стояли такие же алюминиевые фляги с растительным маслом. Таким образом, мы покидали комбинат с двумя флягами, к которым относились очень бережно, т.к. в них находилась наша прибыль. Одну из них мы грузили на скрипящую тележку, а вторую несли на руках до машины. Потом был непродолжительный сон в комнате отдыха на вокзале и погрузка в поезд.

Надо отметить ещё один факт — при организации работы Предприятия и разработке

наших препаратов мы сталкивались с доброжелательным отношением коллег, которые по мере сил помогали в решении наших проблем. Ни в министерстве, ни в профильных институтах, ни в лабораториях непрофильных институтов мы никогда не сталкивались с отказами от сотрудничества. Мы чувствовали, что коллеги настроены к нам очень положительно. Мы сотрудничали и с Институтом витаминов (Г.И. Самохвалов, Л.Н. Поляченко, Л.П. Давыдова, В.А. Хростофоров), и с Институтом стандартизации (Н.С. Евтушенко, Т.Н. Боковинова), и с Институтом фармации (М.Т. Алюшин, Л.В. Мошкова, Л.В. Акашкина, М.М. Астраханова, К.В. Алексеев), и с Химико-фармацевтическим институтом (Т.А. Левчук), и с Центральным кожно-венерологическим институтом (Ю.К. Скрипкин, В.Н. Мордовцев, А.М. Вавилов), и с Институтом антибиотиков (С.В. Шилова) и, конечно, с I Московским медицинским институтом им. И.М. Сеченова (А.П. Арзамасцев, Ю.И. Афанасьев, В.М. Грецкий, А.С. Селезнёв).

Сегодня мы продолжаем производство этого препарата. Он вошёл в перечень ЖНВЛП. Сырьё для него закупается у ведущих мировых производителей, приобретено новое более совершенное оборудование. Процесс производства максимально автоматизирован.

Наши мощности позволяют выпускать этот препарат и в большем количестве, и в современных условиях. И мы это делаем, так как понимаем, что наша задача состоит в обеспечении этим лекарственным средством население.

К.С. Гузев

В ЗИЛАИР ЗА ДЁГТЕМ

В 2007 году ЗАО "Ретиноиды" зарегистрировало в МЗ РФ субстанцию "Дёготь берёзовый". Для получения продукта нужного и постоянного качества необходимо было найти производителя, который гарантировал бы такие параметры. Для этого в 2006 году была предпринята командировка в село Зилаир на предприятие, одним из побочных продуктов которого являлся берёзовый дёготь. Цель поездки — посещение дегтярни, ознакомление с производственным процессом, определение контрольных точек, влияющих на качество конечного продукта, а также знакомство с людьми, осуществляющими процесс его получения.

Зилаир (рис. 1) — небольшое село (административный центр Зилаирского района Республики Башкортостан), расположенное на живописных берегах реки того же названия (рис. 2).



Рис. 1. Село Зилаир

Располагается село между городами Уфа и Оренбург (400 км до Уфы и 220 км до Оренбурга). На самой высокой точке села стоит православный храм, а из достопримечательностей — на центральной площади памятник В.И. Ленину и чуть поодаль памятник Ш. Бабичу — классика башкирской национальной литературы, активному деятелю башкирского национально-освободительного движения, члену молодого



Рис. 2. Река Зилаир

Башкирского правительства. Весной 1919 года Ш. Бабич в возрасте 24 лет был убит в селе Зилаир при невыясненных обстоятельствах. При каждом описании истории села Зилаир авторами отмечается наличие в нём, сейчас уже развалин, а ранее большого Преображенского медеплавильного завода, построенного симбирскими купцами в 1748 году.

Сойдя с поезда в Уфе, мы встретились с сотрудником сельской администрации. На их машине преодолели 400 км, любуясь красотами Южного Урала. Особенно нас поразили степные просторы и внутренняя структура невысоких гор, стоящих вдоль дороги.

Наш провожатый рассказал, что до 2000 г. в селе функционировало крупное деревообрабатывающее производство, которое кроме хвойных и лиственных пород древесины заготавливало щепу, опилки, кору, хвою, древесный уголь и дёготь. Вот этому предприятию и принадлежит дегтярня. Ко времени нашего приезда предприятие разорилось, всё оборудование исчезло, а люди разошлись по дворам. Однако каждую зиму дегтярня начинала работу и вырабатывала дёготь.

Приехав на место, мы договорились, что на следующее утро нам дадут провожатого, и мы увидим цель нашей поездки. Утром, придя на производственную площадку, нашему вниманию предстало жалкое зрелище. Запущенная территория, разрушенные стены печи, проржавевшие трубы холодильников.

Увиденное нас сильно печалило. Однако прожатый пояснил, сказав, что несмотря на такое запустение к зиме дегтярню регулярно поновляют, и она успешно производит дёготь.

На месте нам рассказали, как проходит процесс получения дёгтя. Бересту плотно укладывают в специальные сетки (рис. 3) и с помощью лебёдки опускают в шахту (рис. 4).

Затем шахту накрывают листом железа и засыпают землёй. Эту операцию нужно проводить с особым вниманием: если воздух попадёт в шахту с берестой, то она моментально вспыхнет, что приведёт к остановке



Рис. 3. Сетка с берестой

всего процесса. Тогда следует остановить топку, дождаться её полного выгорания, охладить, удалить выгоревшую сетку с углём и начать производственный процесс заново. После герметизации шахты начинают растапливать топку, поднимая температуру. Делать это надо медленно, так как процесс



Рис. 4. Шахта для получения дёгтя

гонки дёгтя идёт температурном режиме. Наиболее полно процесс гонки дёгтя с точки зрения физических и химических превращений описан в монографии "Берестин®" (изд. ЗАО "Ретиноиды", 2011 г.). Пары воды, продукты разложения бересты и вещества, образовавшиеся при их взаимодействии, поднимаются вверх, попадая в трубу, переходящую в холодильник. Поскольку гонку дёгтя проводят зимой, то "холодильник" регулярно забрасывают снегом, ускоряя охлаждение газообразных веществ.

Сконденсированный отгон стекает в накопители. В нём происходит расслоение воды и дёгтя. По мере заполнения накопителей воду сливают из нижнего крана, а верхний слой дёгтя переливается в бочку.

На складе готовой продукции нас ожидали бочки, полные дёгтя. Из пяти бочек были отобраны пробы сырья для производства субстанции, которые по приезду в Москву были переданы в лабораторию для анализа.

К сожалению, результаты анализов показали низкое качество всех образцов. Из такого сырья получить субстанцию фармацевтического качества невозможно. По итогам командировки было принято решение не планировать каких-либо взаимодействий с этим производством. Однако осуществление реального аудита предприятия-поставщика сырья привело к тому, что в отделе обеспечения качества был составлен план проведения аудитов всех поставщиков субстанций и сырья для их производства.

К.С. Гузев,
Д.В. Сапожников,
начальник отдела производства

РАБОТАЮ НА СОВРЕМЕННОМ ОБОРУДОВАНИИ

Я работаю ведущим химиком-аналитиком в лаборатории ОКК уже 8 лет. Помимо анализа сырья и готовой продукции, мониторинга стабильности выпущенных лекарственных средств, занимаюсь разработкой и валидацией аналитических методик для новых препаратов (рис. 1, 2).

Наша лаборатория оснащена современным оборудованием и продолжает модернизацию имеющегося, что позволяет выполнять химические анализы быстро, качественно и надёжно. Результаты анализируемых препаратов позволяют подтвердить соответствие требованиям промышленных регламентов и фармакопейных статей. Мне нравится работать в нашей фирме из-за



Маргарита Евгеньевна Иванова
ведущий химик-аналитик

стабильности и уверенности в завтрашнем дне. Я рада, что работаю в компании, которой можно доверять. Надеюсь на взаимовыгодное и плодотворное сотрудничество в будущем. Желаю всем здоровья, финансового благополучия и осуществления самых смелых замыслов!



Рис. 1. Жидкостной хроматограф



Рис. 2. Газовый хроматограф

СТИХИ О КОМПАНИИ ОТ МЕДИЦИНСКОГО ОТДЕЛА



Анна Вячеславовна Карпова
лидер мнения



Владимир Павлович Дудоладов
*менеджер по взаимодействию
с медицинским сообществом*

Что может предложить успешно развивающаяся компания молодому специалисту? Возможности!

Возможности для реализации своего рабочего и творческого потенциала.

Возможность профессионального роста и личностного развития. Именно в таком векторе состоялись годы работы медицинского отдела АО "Ретиноиды".

* * *

Всё лучшее рождается в труде,
В крылатых мыслях, знаниях и спорах.
И нет достойней места на земле,
Где рады мы стоять в дозорах!

Свет знаний мы несём врачам,
Расскажем всё, что знаем.
Сквозь море, степь и по горам
Под флагом "Ретиноды" шагаем!

План выполнения продаж
Сплотил нас в дружном коллективе,
Командою успешно служим мы,
Активны даже в долгом карантине.

На радость людям и заботу конкурентам,
Построен собственный завод!
Ведь кто не мажет руки Радевитом,
Не сомневайтесь, тот не патриот!

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА АО "РЕТИНОИДЫ"

Меценатство и благотворительность всегда были отличительной чертой российского предпринимательства. Собственники компании "Ретиноиды" также считают правильным следовать отечественным традициям бизнеса. АО "Ретиноиды" — российский производитель лекарственных препаратов — ведёт ряд регулярных благотворительных проектов и участвует в разовых благотворительных акциях.

Так, наша компания оказывает регулярную поддержку Марьинской школе в селе Новодмитровка Орловского района Орловской области. Эта школа носит имя А.И. Бабухина, русского учёного, имя которого приобрело широкую известность в среде врачей-выпускников Орловского медицинского института благодаря благотворительной деятельности В.И. Ноздрина. Школе оказывается помощь по обустройству помещений, ремонтным работам, материально-техническому обеспечению. Детям и педагогам школы ко дню св. Николая (зимнего) вручаются подарки.

Спонсорская поддержка на регулярной основе оказывается футбольному клубу "Балашиха". Финансовая помощь используется



Ремонт здания подшефной школы



В.И. Ноздрин и В.В. Титова с учителями подшефной школы



Футбольный клуб "Балашиха"

для обеспечения спортсменов формой, инвентарём и пр.

Пандемия Covid-19 потребовала участия компании в многочисленных акциях по безвозмездному обеспечению сотрудников больничных отделений "красной зоны" лекарственными препаратами для защиты кожи. При поддержке Общественной палаты г. Балашихи АО "Ретиноиды" участвуют в акциях, проводимых командой волонтеров. В период самоизоляции для пожилых людей, жителей Балашихи, были собраны продуктовые наборы, а также средства для ухода за кожей и волосами нашего производства.

Мы также участвовали во вручении подарков ветеранам ко Дню Победы и школьникам ко "Дню знаний".

На личные средства В.И. Ноздрин выпущен альбом-каталог орловского художника Г.В. Дышленко и биографический справочник В.В. Титовой "Орловские врачи конца XVIII — начала XX веков".



Вручение подарков детям и ветеранам ко Дню Победы

На снимке: В.И. Ноздрин (сидит), В.Г. Дышленко, заслуженный работник культуры РФ, канд. историч. наук В.В. Титова, помощник директора О.В. Балакин, Е.Н. Дышленко (стоят справа налево)

К.В. Ноздрин

ЖИЗНЬ ПРОХОДИТ НЕ НАПРАСНО

Я участвую в производстве, а не в перепродаже, что само по себе — жизненное счастье, ведь создавать — уже значит — жить не напрасно, особенно, когда речь идёт о лекарствах и лекарствах качественных.

Мне приятно общаться со своими коллегами — они творческие, интеллигентные, доброжелательные люди.

Стабильность. В наше время это слово не нуждается в дополнительных разъяснениях. Словом, многие лета "Ретиноидам"!



Станислав Викторович Ползунов
заместитель директора по снабжению

ЕСТЬ, С ЧЕМ СРАВНИВАТЬ

В АО "Ретиноиды" я пришла три года назад. Мне есть, с чем сравнить условия труда и отношение руководителей к сотрудникам. Хотелось бы отметить, что несмотря на возникающие разногласия, в коллективе царит дружественная обстановка. Всегда находятся компромиссы и правильные решения. Вопросы обсуждаются на собраниях с выслушиванием всех точек зрения. На предприятии постоянно внедряются новые технологии и методы. АО "Ретиноиды" идёт в ногу со временем. По большей части, я считаю, это — заслуга директора, который грамотно ведёт бизнес-процесс. Работая здесь, уверен в завтрашнем дне — стабильная заработная плата, новые разработки, к



Наталья Михайловна Тергалинская
заместитель директора по контролю качества

сотрудникам относятся с уважением и ценят их труд. Очень приятно получать подарки на день рождения. Многие сотрудники работают в АО "Ретиноиды" по 10 и более лет. Если оценивать АО "Ретиноиды" по пятибалльной шкале, я бы поставила "5+".

ПРЕДПРИЯТИЕ — КАК СЕМЬЯ

30 лет... много это или мало? Для одного человека — это солидный стаж, этап в жизни. Для человечества — просто коротенький миг. Для сообщества, объединённого общей целью, мечтой или совместными планами — это хороший срок! Срок, чтобы подвести итоги, оглянуться на свои достижения и



Марианна Александровна Шахова
ведущий специалист по обеспечению качества

промахи. Это дата, когда можно уже спокойно рассмотреть этапы... Так ли уж плохи были неудачи, и не рано ли радовались так называемым "удачам"? И, спустя некоторое время, понимаешь, что самые главные удаchi прошли как-то незамеченными. И "проявились" лишь по прошествии какого-то времени. За моими плечами всё уже случилось — и удаchi, и достижения, и промахи, и "косяки". И уже достаточно времени, чтобы всё это оценить и понять: что иногда достижения — это просто случайность, цепь событий, которая привела к неожиданной, но долгожданной удаче. А неудачи — как раз — наоборот, давали возможность переоценить свои возможности и — опять-таки — достичь бóльших результатов, чем ожидалось. Каждое предприятие, на котором мне пришлось поработать, — это как отдельная семья. Да, именно, семья — в которой мы проводим больше времени, чем со своими домашними. Или как страны, в некоторых хочется остаться до конца своей жизни, а из некоторых хочется пораньше уехать — это явно "не твой размерчик". И так странно, что осознаёшь — страны, предприятия, люди, семьи — в каждом своё основное "начало / центр" — где-то — это просто рвачество и деньги, где-то — крепкие локти и зубы — для достижения только своей собственной цели.

Но есть такие "субъекты" — где чувствуешь себя спокойно, если не сказать — расслабленно. Но это расслабленность — не от лени, или не от желания "выключать мозги",

а от самой обстановки, людей, которые тебя окружают. И это — вопросы, которые решаются с применением, конечно, мозгового штурма, но — с основной целью — найти и принять наиболее рациональное решение вопроса. Да, конечно, бывают и шумные выяснения вопросов и даже подобие скандалов, но... В какой семье этого не бывает! А потом все мирно пьют чай и дарят друг другу подарки в день рождения. Мне сейчас очень комфортно — рядом люди, с которыми можно и поговорить, и поспорить, и пожаловаться, и поделиться радостью и огорчением. И при этом я твёрдо осознаю, что моё мнение или мои старания не будут истолкованы превратно. Рядом люди, которые готовы поддерживать меня в любом вопросе, но при этом деликатно не нарушают личностных границ. Мне нравится, что вопросы разных отделов решаются не только внутри, но и выносятся на "совет" с разными специалистами, не боясь, что упрекнут в некомпетентности и, простите, пофигизме. Мне нравится, что при "трудных" вопросах — не ищут "крайнего" (которого нужно тут же распнуть в наказание остальным), а стараются решить, как избежать неблагоприятных последствий и как впоследствии предотвратить подобные ситуации. Что сказать, — мне нравится здесь работать. Конечно, ещё 20 лет я не осилю (чтобы встретить золотой юбилей Предприятия), но надеюсь, что ещё прочитаю про этот юбилей в СМИ, а может быть, даже увижу репортаж на ЦТ!!

* * * * *

СРОЧНАЯ ПОМОЩЬ

ПОСЛЕ УКУСОВ КОМАРОВ



УКУС насекомых

АЗУДОЛ® – гель после укусов комаров

- Снимает зуд
- Успокаивает раздражённую кожу
- Обладает противовоспалительным действием
- Безопасен в применении



www.azudol.ru

АНТИМИКРОБНЫЙ ЛОСЬОН LAVRIK®

Содержит хлоргексидина биглюконат **0,3%**

- Предназначен для гигиенической обработки рук и других частей тела
- Обладает широким спектром антимикробной активности
- Оказывает благоприятное увлажняющее действие на кожу
- Очищает кожу, оставляя ощущение свежести и комфорта.
- Отсутствует чувство липкости на коже



не сушит кожу



не содержит спирта



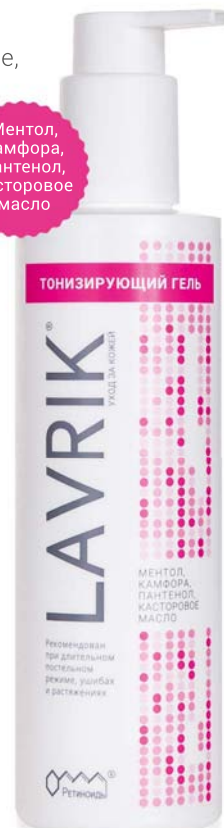
не имеет запаха

ТОНИЗИРУЮЩИЙ ГЕЛЬ LAVRIK®

Рекомендован при длительном постельном режиме, ушибах и растяжениях

- **LAVRIK® гель** обладает восстанавливающим эффектом, тонизирует и освежает кожу
- **Камфора** и **ментол** усиливают микроциркуляцию в тканях, увеличивают приток крови к коже
- **Пантенол** стимулирует регенеративные процессы кожи и снимает воспаление
- **Касторовое масло** питает и смягчает кожу

Ментол, камфора, пантенол, касторовое масло



быстро впитывается



не оставляет следов на одежде



безопасен в применении

WWW.RETINIDS.RU

КЛЕЩИ РОДА DEMODEX. ПРИЧИНА ИЛИ СОПУТСТВИЕ НЕКОТОРЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ КОЖИ

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Изучение дерматита, ассоциированного с клещами Demodex, является актуальной задачей на протяжении 170 лет. Получены сведения о строении клещей, их жизненном цикле и видовой принадлежности. Продолжаются исследования роли паразитов в дерматологических заболеваниях. Предложены методы диагностики и лечения. Изучение влияния Demodex на ГГБ кожи позволило бы объединить работы по гистологии и паразитологии, которые были бы направлены на решение частых вопросов дерматологии.

Ключевые слова: цикл развития, гистогематический барьер, диагностика, лечение

DEMODEX MITES. REASON OR COMPLIANCE OF SOME SKIN DISEASES

K.N. Pustovaya, V.I. Nozdrin

AJ.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region,

Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A

Summary

Abstract The study of dermatitis associated with Demodex mites has been an urgent task for 170 years. Information was obtained about the mites structure, their life cycle and species. Research continues on the role of parasites in dermatological diseases. Methods of diagnosis and treatment are proposed. Studying the effect of Demodex mites on skin HNB would combine histological and parasitological studies that would address common dermatological issues.

Key words: life cycle, histo-hematological barrier, diagnosis, treatment

Строение клещей рода *Demodex*

Клещи рода *Demodex* (далее клещи *Demodex*) — это мелкие паразиты, принадлежащие по таксономической классификации к типу Членистоногие (*Arthropoda*), классу Паукообразные (*Arachnida*), отряду Акариформные (*Acariformes*), семейству Железничные (*Demodicidae*), роду Железницы (*Demodex*). Описано более 140 видов клещей, обнаруженных как у человека, так и у млекопитающих (грызуны, домашние животные, мелкий и крупный рогатый скот) [1]. В настоящее время изучена морфология большинства клещей *Demodex*, а вызываемое ими генерализованное поражение для животных является потенциально опасным состоянием, при отсутствии лечения — смертельным, что связано с интенсивной пролиферацией клещей и присоединением вторичной инфекции [2, 3]. Несмотря на то, что клещи отличаются высокой видоспецифичностью, в литературе встречаются сообщения о перекрёстной инфекции клещами между людьми

и животными [4, 5]. Некоторыми авторами изучается взаимоотношение между клещами и организмом хозяина, хотя вопрос о резиденции *Demodex* продолжает оставаться неясным [6, 7]. В специальной литературе появляется описание эпидемиологических и клинических исследований, которые указывают на важную роль клещей *Demodex* при розацеа и педикулезе [8, 9], а также себорейном и периоральном дерматитах, блефаритах, алопециях и других поражениях кожи и её придатков [1–12]. Имеются наблюдения об увеличении количества клещей при розацеа в условиях применения глюкокортикостероидов [13, 14].

Таким образом, присутствие клещей *Demodex* в коже способствует развитию кожных заболеваний, что становится проблемой общественного здравоохранения [15].

Клещи *Demodex* являются актуальным объектом для изучения у паразитологов, ветеринаров и врачей-дерматологов. Впервые их выявил в ушной сере человека F. Berger в

1841 году [16]. В том же году J. Henle [11] описал клещей в коже человека, а G. Simon установил наличие клеща в волосяных фолликулах, охарактеризовал морфологические свойства, дав ему название *Acarus folliculorum* [11]. Чуть позже G. Simon (1842) и R. Owen (1843) [16] определили обнаруженных клещей как принадлежащих к роду *Demodex*. Полвека спустя, английский акаролог S. Hirst описал 21 вид и несколько подвидов этих клещей у животных [17]. А.К. Акбулатова [18] выделила две формы клеща: *Demodex folliculorum longus* и *Demodex folliculorum brevis*, отличающихся по строению и циклу развития особей. С.Е. Desch и W.B. Nutting [17] разделили клещей *Demodex* на 2 вида особей, наблюдаемых у человека.

У взрослых особей клещей *Demodex* выделяют головной отдел, грудь и брюшко. Тело клеща покрыто полупрозрачной хитиновой оболочкой и состоит из двух слившихся сегментов. Четыре пары коротких сегментированных ножек прикреплены к груди и заканчиваются коготками. Они обеспечивают движение клеща со скоростью 8–16 мм/ч, в основном, ночью. Клещ имеет круглое ротовое отверстие и колющие хелицеры. Пищеварительная система клещей редуцирована и состоит из хелицер и слабо развитого просвета среднего кармана, без задней кишки и ануса [19, 20].

Demodex folliculorum и *Demodex brevis* отличаются по строению. Так, клещ *Demodex folliculorum* имеет вытянутую, червеобразную форму тела, хорошо дифференцированный головной и поперечно исчерченный задний отделы, длину около 0,3–0,4 мм. Для *Demodex brevis* характерна длина около 0,15–0,2 мм, уплощенный головной отдел, широкое брюшко без щетинок, конусовидно заостренную заднюю часть, короткие ножки. Кутикула, покрывающая брюшко, менее прозрачна. Самцы всегда меньше самок и после оплодотворения погибают [15, 19].

Сканирующая электронная микроскопия позволила изучить поверхность паразита [21–23]. X. Jing и соавт. описали ротовой аппарат клеща, включающий круглое ротовое отверстие, острую ротовую иглу, которая способна вытягиваться вперед и назад (отсутствует у вида *Demodex brevis*), и гипостому,

похожую на продолговатый стержень. Сбоку находятся щупальца, на каждом из них по 7 крючьев (3 направлены вперед, 4 — назад), у особей *Demodex brevis* — 5 крючьев, которые помогают клещу держаться на поверхности и разрушать ткани [20]. Целью работы F.P. English и соавт. [24] стало изучение ультраструктуры клеща. Они описали поверхностный слой *D. folliculorum*, включающий 2 подслоя филаментов. Под кутикулой располагается слой, представленный множественными гранулами, а под ним — тонкий ряд мышечных клеток, организованных по типу скелетной мускулатуры. Особое внимание авторы уделили бактериям, найденным на поверхности клещей.

Жизненный цикл клещей *Demodex*

У пациентов чаще выявляют *Demodex folliculorum*, но могут быть обнаружены и оба вида клещей. *Demodex folliculorum* обычно встречается на лице и локализуется в верхнем отделе сально-волосяного фолликула. Такие клещи обнаружены также в области щёк, носа, подбородка, лба, висков, ресниц, бровей, в наружных слуховых проходах, на шее и в других себорейных зонах. Головной конец клещей *Demodex* направлен в сторону дна фолликула, где он питается клетками эпидермиса и кожным салом. Клещи *Demodex brevis* чаще встречаются в области век, на шее и груди. Клещ обычно занимает один фолликул, обнаруживается в глубоких отделах сальных желёз и их протоках, а также в мейбомиевых железах [25, 26].

Сравнительное исследование нуклеотидов разных клещей выявило их схожую последовательность, которая составила более 67%, а гомологичность последовательности нуклеотидов А/С — 99,7% [44]. Установлены генетические различия митохондриального гена CO1 у популяций клещей, обитающих на ресницах и коже человека. Генетическое сходство *Demodex folliculorum* ближе к *Demodex canis*, чем к *Demodex brevis* [45].

Размножение клещей *Demodex* — половое. У самца копулятивные органы размещаются на спине между конечностями второй пары, у самки генитальное отверстие расположено вентрально на уровне четвёртой пары ножек. Спаривание происходит в области устья

сально-волосяного канала. Самка откладывает яйца внутри волосяных фолликулов и сальных желёз. Яйца имеют веретенообразную, овальную или ромбовидную формы, размеры — 58×19 мкм. Через 2–3 дня из яиц появляются личинки размером $0,08 \times 0,035$ мм, которые характеризуются отсутствием полового диморфизма и наличием трёх пар конечностей. Через 1,5–2 суток личинка превращается в протонимфу размером $0,12 \times 0,029$ мм, которая способна к активному питанию и имеет 3 пары конечностей. Спустя 3–5 суток протонимфа переходит в дейтонимфу. Её размеры ($0,2$ – $0,3$ мм) приближаются к размерам взрослой особи; появляется 4-я пара конечностей. Еще через 1–2 дня происходит трансформация дейтонимфы в имаго (взрослую особь), возникает половой диморфизм (рис. 1) [46].



Рис. 1. Микрофотографии последовательных стадий развития клеща рода *Demodex* (слева направо): яйцо, личинка, протонимфа, дейтонимфа, имаго

После спаривания самцы погибают, а самки могут откладывать до сотен яиц [47]. Общая продолжительность жизненного цикла *Demodex* составляет 15–25 дней [15, 25].

Статистика заболеваемости дерматитом, ассоциированным с клещами *Demodex*

В Международной классификации болезней диагноз "демодекоз" отсутствует. Для официального обозначения этого состояния используется термин "дерматит, вызванный клещами *Demodex*". Заболеваемость составляет от 2% до 5% среди всех кожных болезней и по частоте выявляемости стоит на седьмом месте. В структуре акнеформных дерматозов заражение клещами составляет 10,5%.

У больных розацеа — 88,7%, а при периоральном дерматите — в 58,8% [48–50].

Клещи *Demodex* одинаково распространены среди всех рас и всех возрастных групп [25]. Описаны случаи обнаружения клеща у новорождённых. Однако из-за низкой выработки кожного сала существенная колонизация демодексом у детей не происходит [42, 51, 52].

Количество клещей увеличивается с возрастом. Так, у пациентов моложе 20 лет распространённость клещей *Demodex* составляет 13–20%, а к 70 годам она увеличивается до 95–100% [53, 54]. Опубликованы сведения, что уровень заражения клещами студентов может достигать до 90% [55]. Наибольшее количество случаев поражения кожи ассоциировано с клещами *Demodex*, отмечается у людей в возрастной группе 20–40 лет, когда салоотделение находится на высоком уровне [56, 57]. В то время как у пациентов после 45 лет активность клещей может поддерживаться возрастными изменениями кожи, гормональными перестройками, а также различной соматической патологией. Эти данные сочетаются с исследованием D. Szepta и соавт. [40]. По их мнению, клещи *Demodex* выявляются у 13% детей, у 34% взрослых (от 19 до 25 лет), у 69% — в возрасте от 31 до 50 лет, у 87% — в возрасте от 51 до 70 лет и у 95% лиц старше 70 лет. Результаты исследований по степени поражения мужчин и женщин клещами *Demodex* являются спорными. По одним данным, обсеменённость клещами преобладает у мужчин, по другим — у женщин [15, 19]. *Demodex folliculorum* выявляется чаще, чем *Demodex brevis*, соотношение их обнаружения у мужчин составляет 4:1, у женщин — 10:1 [15, 19].

Увеличение количества *Demodex* отмечают у пациентов с хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, болезнью Бехчета, онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией [58–61]. Эти данные подтверждают Z.T. Sengiz и соавт. [62]; у пациентов с сахарным диабетом выявляемость клещей составляет 18,5%, с гипертонической болезнью — 27%, раком — 25%, хронической почечной недостаточностью — 32,5%, гипотиреозом — 23,7%, гепатитом В — 22,2%.

Изменения иммунной системы при дерматите, ассоциированном с клещами *Demodex*

Клещи рода *Demodex* могут оказывать влияние на изменения иммунной системы как на местном [43], так и системном уровнях [19]. На поверхности клеща идентифицированы сывороточные иммуноглобулины (IgD), α 1-антитрипсин и α 1-антихимотрипсин, препятствующие развитию воспалительной реакции [27]. В 1984 г. Т. Ruffli [28] описал гуморальный компонент, вырабатываемый паразитом, который подавляет активность Т-лимфоцитов, способствуя развитию иммуносупрессии. Хитин, покрывающий тело паразита, может иметь связь с толл-подобными рецепторами (TLR2), которые влияют на секрецию провоспалительных цитокинов. После гибели клеща остатки его хитиновой оболочки и оболочки бактерий могут проникать в глубину кожи, вызывая ответ иммунной системы [29]. У пациентов с клещами рода *Demodex* и розацеа на поверхности паразитов обнаружены бактерии (*Bacillus oleronius* и *Bacillus cereus*), которые, вероятно, стимулируют миграцию нейтрофилов, повышая уровень продукции инозитола монофосфата (IP1), нитевидного актина (F-actin) и провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ-1b, ИЛ-6). Происходит также высвобождение металлопротеиназ (ММП-9), кателицидина, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [30, 31]. D. Litwin и соавт. [19], N. Lasey и соавт. [25] пишут о нескольких механизмах влияния паразитов на кожу, например, механическое блокирование волосяных протоков, что вызывает: (1) гиперкератоз и гиперплазию эпидермиса, (2) разрушение железистых и эпителиальных клеток ферментами, (3) выброс антигенов паразита. Передвигаясь, клещ способствует перемещению поверхностной микрофлоры вглубь кожи, например, золотистого стафилококка, вирусов, хламидий, микоплазм и грибов с образованием гранулём [32–40]. В.К. Солнцева и соавт. [41] считают, что клещи могут переносить на себе гуморальные факторы защиты (иммуноглобулины, белки системы комплимента и др.), которые в совокупности образуют специфические комплексы. Это ведёт к активации

комплемента и образованию анафилотоксинов (C3a, C5a).

Получены сведения, что продукты жизнедеятельности клещей также оказывают воздействие на иммунокомпетентные клетки [101, 102]. Структуры тела клещей были выявлены при разных патологических процессах. Нередко отмечалось перифокальное воспаление с вовлечением фолликулярного эпителия, а иногда и с его разрушением. В микроокружении клещей *Demodex* обнаружены *Staphylococcus albus*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* [31, 103, 104].

Влияние паразитов на сосуды представили Е. Воннар и соавт. [42]. Согласно этим данным движения клеща в волосяных фолликулах продукты его жизнедеятельности раздражают рецепторы кожи. Вследствие этого развивается паралич вазомоторов, что, в свою очередь, вызывает нарушение тонуса мелких сосудов, развитие спазма артериол, понижение тонуса венул, что приводит к усилению проницаемости стенок. Сосудистые изменения способствуют нарушению трофики дермы и развитию ответной воспалительной реакции с изменением коллагеновых волокон вокруг сально-волосяных фолликулов. Вопрос изменения иммунной системы при дерматите, ассоциированном с клещами *Demodex*, рассматривается в комплексе с другими патологиями. Большинство авторов [28, 48, 63–65] пишут о наличии супрессивного эффекта на показатели Т- и В- иммунных систем. Эти факторы снижают местный иммунитет. Нарушается соотношение между клетками Т- и В-звеньев, продукция иммуноактивных веществ, снижается численность клеточных популяций CD4+. При изучении изменения подтипов Т-клеточного иммунитета у пациентов с розацеа выявлен повышенный уровень Т-хелперов 9, регуляторных Т-клеток, Т-хелперов 22, Т-хелперов 1 [66]. Ю.С. Бутов и соавт. [65] установили, что паразитарные инвазии кожи вызывают активацию гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Ответные реакции зависят от вида паразита, стадии инвазии и выраженности реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Определено уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов,

Т-эффекторов, НК-клеток. Определённая роль в сдерживании клещей принадлежит цитотоксическим клеткам (CD8+, CD16+).

Супрессивный эффект клещей на иммунную систему человека отмечают и другие исследователи: происходит колонизация тканей паразитами и условно-патогенной флорой и усиление развития воспалительной реакции кожи [67]. Е.В. Дворянкова и соавт. [68] отметили снижение уровня ИЛ-4 и повышение концентрации IgE. В крови у пациентов с акне В.П. Федотов и соавт. [69] описали процесс активации Т-хелперов 1 с увеличением числа активных нейтрофилов и ростом фагоцитарного индекса в ответ на микробную колонизацию. М.А. Самгин и др. [70] установили, что в ответ на антигенную стимуляцию к протоку сально-волосяного фолликула начинается миграция моно- и полинуклеарных фагоцитов, продуцирующих ИЛ-1 α , 1 β , 8 и ФНО- α , активирующих систему комплемента. В результате усиливается выработка фермента циклооксигеназы, которая участвует в образовании лейкотриена В₄, главного медиатора воспаления. Н.Б. Метляева [71] выявила дисфункцию системы цитокинов и их взаимосвязь с уровнем гормонов: при первой и второй степени тяжести угревой болезни регистрируется обратная связь между уровнями ФНО- α и эстрадиола, а при третьей — их повышение. При средне-тяжёлой стадии угревой болезни установлено развитие иммунного ответа с активацией Т-хелперов 2 и клеток макрофагально-фагоцитарного звена на фоне гиперпродукции ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКФ), ИЛ-13 и снижение продукции интерферона (ИФН γ). При третьей степени тяжести выявлено повышение концентрации цитокинов: ИЛ-12, ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-4 и ИЛ-13 и дефицит ГМКФ [72]. Ведутся исследования иммунитета у пациентов с розацеа. Так, Н.Н. Потекаев (младший) [73] обнаружил, что при этом заболевании преобладают изменения гуморального иммунитета, в частности, повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов. Ю.С. Бутов и соавт. [65] выявили изменение в системе тромбоцитов, снижение содержания В-лимфоцитов, увеличение — С3-фракции комплемента и измене-

ние уровня IgA и IgM. М.В. Черкасова и др. [74] отметили повышение уровней IgM и IgG с преобладанием в перифолликулярном инфильтрате Т-клеток. В другом исследовании [75] было выявлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кожи лица наблюдается иммуносупрессия по классу зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов. По мнению авторов, снижение показателей цитотоксических лимфоцитов свидетельствует об истощении пролиферации этих клеток и уменьшении интенсивности киллинга микроорганизмов. Ведутся исследования по изучению роли цитокинов в генерализации демодекоза*. Так, Е.В. Мельникова и др. [76] выявили повышение продукции ФНО- α . Особо высокие значения зарегистрированы у пациентов с превалированием папуло-пустулёзных высыпаний. Значения ИЛ-10 варьировали: установлена их тенденция к снижению при невоспалительных формах акне, тогда как при конглобатных — выявлена гетерогенность величин [76]. Работа Н.В. Кусая [77] посвящена изменениям иммунного и цитокинового статуса у пациентов с демодекозом кожи*. У пациентов с первичным демодекозом зарегистрировано увеличение ФНО- α , ИЛ-13 и ИЛ-12p70 с повышением индексов соотношения ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-12p70/ИЛ-12p40. Установлено снижение показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), усиление гуморального звена иммунитета с увеличением уровня активированных В-лимфоцитов (CD22+) и дисбалансом иммуноглобулинов во всех исследуемых группах пациентов. Повышение уровня естественных киллеров (CD16+), а также экспрессии маркеров активации лимфоцитов (CD25+, HLA-DR+) зарегистрированы в группах пациентов с вторичным демодекозом*. Оценка цитокинов у этих обследуемых на фоне угревой болезни и розацеа показала повышение цитокинов ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-12p70/ИЛ-12p40. А.Д. Юцковский и соавт. [78] выявили недостаточность Т-лимфоцитов, фагоцитоза при высоком уровне естественных киллеров и В-лимфоцитов.

Таким образом, получены примеры, что иммунная система не остаётся безучастной при дерматите, ассоциированном с клещами Demodex. Однако эти данные остаются пока

* Классификация и терминология принадлежат авторам.

разрозненными, не объединёнными общей концепцией.

Влияние окружающей среды на клещей Demodex

Активность паразитов зависит от количества света и тепла. Благоприятная температура для их развития составляет 20–25 °С. В лабораторных условиях клещи устойчивы к широкому диапазону антисептических растворов, а также к 10% повидон-йоду и 4% раствору пилокарпина; в 100% спирте они гибнут в течение одной минуты [79]. Оптимальной средой *in vitro* для клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* служит температура 16–22 °С [19]. Паразиты являются фотонегативными и выживают в серокультуре или сыворотке человека [19]. Е.Н. Маслодудова и соавт. [80] пишут, что при температуре 30–40 °С и при отсутствии света клещи проявляют максимальную активность. Клещи рода *Demodex* относятся к аэробам [81]. Y.J. Tsai и соавт. [82] сообщили о наибольшей активности клещей *Demodex canis* в ночное время.

Таким образом, большинство исследований говорит о положительном влиянии кислорода и естественной питательной среды на особей *Demodex* и отрицательном влиянии света и химических веществ.

Диагностика клещей Demodex

Использование современных методов диагностики позволяет выявить клещей *Demodex* почти у 100% пациентов. Для назначения лечения руководствуются наличием более 5 взрослых особей, личинок или яиц на 1 см² поверхности кожи (больше 1 особи на ресницах и бровях) при соответствующей клинической картине [61, 83].

Биопсия кожи [85–87] с помощью панча или скальпеля выполняется по стандартной методике с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином и последующим гистологическим исследованием. Дерматоскопия [87, 88] позволяет визуализировать *Demodex* на поверхности кожи. При этом могут наблюдаться так называемые "хвосты клещей" в виде фолликулярных и перифолликулярных желтоватых нитей. В целях диагностики (редко) используются методы электронной микроскопии, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и оптической когерентной

томографии высокой чёткости, гиперспектральной голографии [89], полимеразной цепной реакции [90–92]. L. Ни и соавт. [93] разработали способ, который по определению области Д5 большой субъединицы рРНК способствует быстрому выявлению клещей.

Клинические состояния, способствующие размножению клещей Demodex

Большинство людей являются носителями *Demodex*, однако клинические симптомы у них не проявляются. Факторами перехода от клинически незаметной сапрофитной колонизации к развитию паразитарной формы могут быть: механическое воздействие, включая ежедневное скрабирование, косметическая чистка лица; защелачивание кожи за счёт применения средств очищения и ухода; возрастное изменение кожи, в т.ч. ультрафиолетовое воздействие; заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной и иммунной систем; длительное применение стероидных препаратов; генетическая предрасположенность [94–96].

Развитию патогенности клеща благоприятствуют изменения функций сальных желёз с изменением микробиоценоза. Пусковым фактором для развития заболевания является нарушение симбиоза бактерий с условно-патогенной микрофлорой [97].

Гистогематический барьер кожи

Термин "гистогематический барьер" (ГГБ) введён в практику отечественным физиологом Л.С. Штерн в 1929 году [98] — это пластичные, подвижные аппараты, принимающие участие в поддержании постоянства внутренней среды, функции которых можно регулировать с помощью физиологически активных веществ. Проникая через ГГБ, биологически активные вещества ведут к изменению физиологических и биохимических реакций. ГГБ кожи включает сально-волосяной комплекс, стенки кровеносных и лимфатических капилляров и соединительную ткань между ними (*рис. 2*).

Волосяной канал, волосяная воронка и проток сальной железы являются местами локализациями клещей. Мы предполагаем, что при повреждении ГГБ кожи происходит проникновение продуктов жизнедеятельности клещей и их антигенов в соединительную ткань, а затем в лимфо- или гемокапилляры.

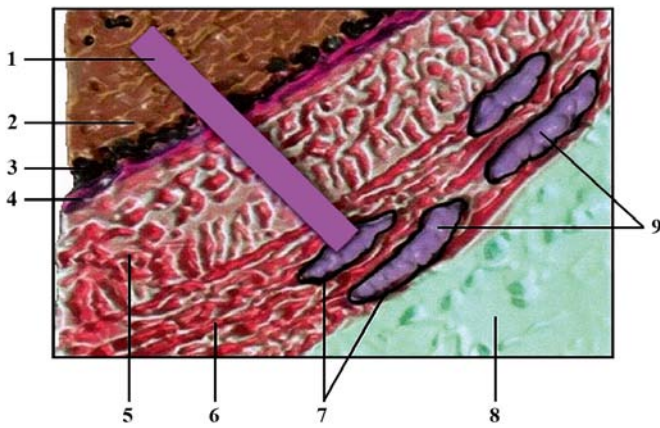


Рис. 2. Гистогематический барьер кожи

1. Мозговое вещество. 2. Кожное вещество.
3. Кутикулы внутреннего корневого эпителиального влагалища и волоса. 4. Внутреннее корневое эпителиальное влагалище. 5. Наружное корневое эпителиальное влагалище. 6. Дермальное корневое влагалище.
7. Базальная мембрана. 8. Рыхлая соединительная ткань. 9. Эритроциты в капилляре

Прослойка соединительной ткани с её клеточным составом способна затормозить развитие патологического процесса. Системное вовлечение иммунитета может быть постепенным [99, 100].

Возможная роль клещей *Demodex* в развитии угревой болезни, розацеа, периорального и себорейного дерматитов

Чаще связь *Demodex* с угревой болезнью наблюдается в постпубертатном периоде [6, 105, 106]. В исследовании U.G. Akçınar и соавт. [107] обнаружено наличие паразитов у 42,6% пациентов с акне. Присутствие у пациентов с розацеа клещей показана несколькими исследованиями. Так, плотность *D. folliculorum* была выше у обследуемых с эритематозно-телеангиэктатической и папулопустулёзной формами [61, 84, 90]. Клещи

Demodex вызывают повреждение тканей, приводя к увеличению экспрессии TLR, распознаванию медиаторами их хитиновых экзоскелетов и возникновению воспалительной реакции [108]. F.M.N. Forton и соавт. [109] провели дифференциальную диагностику между папуло-пустулёзной формой розацеа и розацеа-подобным дерматитом. Выяснено, что эти нозологии следует рассматривать как два фенотипа одного заболевания. При исследовании клинической картины периорального дерматита, ассоциированного с клещами *Demodex* и без клещей, выявлены следующие различия. У первых неприятные субъективные ощущения и течение заболевания средней тяжести наблюдались чаще, в отличие от вторых, где в клинике преобладало более лёгкое течение болезни [110]. Связь между клещами и себорейным дерматитом изучалась в работе Y. Karıncaoglu и соавт. [111]. Триггерными факторами себорейного дерматита могут являться механическая блокировка сально-волосяного комплекса клещами, антигенное влияние их хитинового экзоскелета и продуктов жизнедеятельности, воздействие микроорганизмов, обитающих на клещах.

Терапия дерматита, ассоциированного с клещами *Demodex*

Описаны различные препараты, которые применяют для удаления клещей *Demodex*. Это инсектициды, противопаразитарные, противоглистные и противомикробные средства, препараты, содержащие салициловую кислоту и серу [29, 112, 113]. Однако в инструкции по медицинскому применению только ивермектин (коммерческое название "Солантра") содержит указание его воздействия на клещей *Demodex*.

Литература

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. РМЖ "Клиническая офтальмология". 2003; 1:7. [Aznabaev M.T., Mal'khanov V.B., Gumerova E.I. Demodekoz glaz. RMZh "Klinicheskaya oftal'mologiya" 2003; 1:7 (In Russ.).]
2. Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J., Affolter V.K. Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2008; P. 937 <https://doi.org/10.1002/9780470752487>
3. Singh S.K., Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. Vet. Parasitol. 2014; 203(1–2):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.008>
4. Esenkaya Tasbent F., Dik B. A dog related Demodex spp. Infestation in a student: a rare Demodex case. Mikrobiyol. Bul. 2018; 52(2):214–220. <https://doi.org/10.5578/mb.66410>
5. Zhao Y.E., Xu J.R., Hu L., Wu L.P., Wang Z.P. Complete sequence analysis of 18S rDNA based on genomic DNA extraction from individual Demodex mites (Acari: Demodicidae). Exp. Parasitol. 2012; 132(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.02.025>
6. Lacey N., Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Demodex mites-commensals, parasites or mutualistic organisms? Dermatology 2011; 222:128–130. <https://doi.org/10.1159/000323009>

7. Schommer N.N., Gallo R.L. Structure and function of the human skin microbiome *Trends Microbiol.* 2013; 21(12):660–668. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>
8. Потеекаев Н.Н., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. и др. Акне и розацеа. М.; СПб.: БИНОМ; 2007; с. 109–190. [Potekaev N.N., Araviiskaya E.R., Sokolovskii E.V. i dr. Akne i rozatsea. M.; SPb.: BINOM; 2007; s. 109–190 (In Russ.)]
9. Hasan M., Siddiqui F.A., Naim M. Human demodicidosis. *Ann. Trop. Med. Public Health* 2008; 1:70–71. <https://doi.org/10.4103/1755-6783.50690>
10. Sędzikowska A., Osęka M., Skopiński P. The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on Demodex mite infection. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(2):353–356. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60663>
11. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170:1219–1225. <https://doi.org/10.1111/bjd.12850>
12. Bikowski J.B., Del Rosso J.Q., Demodex dermatitis: a retrospective analysis of clinical diagnosis and successful treatment with topical crotamiton. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2009; 2(1):20–25.
13. Rathi S.K., Kumrah L. Topical corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis: A clinical study of 110 cases. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(1):42–46. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74974>
14. Saraswat A., Lahiri K., Chatterjee M., Barua S., Coondoo A., Mittal A. et al. Topical corticosteroid abuse on the face: A prospective, multicenter study of dermatology outpatients. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77:160–166. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.77455>
15. Sharma Y.K., Gupta A. Human Demodex mite: The versatile mite of dermatological importance. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59(3):302. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.131416>
16. Zhao Y.E., Ma J.X., Li H., Wu L.P., De Rojas M. Discrimination between Demodex folliculorum (Acari: Demodicidae) isolates from China and Spain based on mitochondrial cox1 sequences. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2013; 14(9):829–836. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1200363>
17. Desch C.E., Nutting W.B. Morphology and functional anatomy of Demodex folliculorum (Simon) of man. *Acarologia* 1978; 19:422–462.
18. Акбулатова Л.К. Патогенетическая роль клеща Демодекс и клинической формы демодекоза у человека. *Вестн. дерматовенер.* 1963; 40:57–61. [Akbulatova L.K. Patogeneticheskaya rol' kleshcha Demodeks i klinicheskoi formy demodekoza u cheloveka. *Vestn. dermatovener.* 1963; 40:57–61 (In Russ.)]
19. Litwin D., Chen W., Dzika E., Korycinska J. Human Permanent Ectoparasites. *Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article.* *Iran. J. Parasitol.* 2017; 12(1):12–21.
20. Jing X., Shuling G., Ying L. Environmental scanning electron microscopy observation of the ultrastructure of Demodex. *Microsc. Res. Tech.* 2005; 68(5):284–289. <https://doi.org/10.1002/jemt.20253>
21. Crosti C., Menni S., Sala F., Piccinno R. Demodectic infestation of the pilosebaceous follicle. *J. Cutan. Pathol.* 1983; 10(4):257–261. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1983.tb01491.x>
22. English F.P., Zhang G.W., McManus D.P., Horne F.A. The presence of the parasite Demodex folliculorum on the skin surface of the eyelid. *Aust. N.Z.J. Ophthalmol.* 1991; 19(3):229–234. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1991.tb00666.x>
23. Kairinen E.O., Kaszynski E. Scanning electron microscopy of skin replicas showing demodectic infestation of the pilosebaceous follicle. *J. Cutan. Pathol.* 1984; 11(2):103–106. [doi:10.1111/j.1600-0560.1984.tb00359.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1984.tb00359.x)
24. English F.P., Iwamoto T Darrell R.W., DeVoe A.G. The vector potential of Demodex folliculorum. *Arch. Ophthalmol.* 1970; 84(1):83–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1984.tb00359.x>
25. Lacey N., Kavanagh K., Tseng S.C. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem. (Lond.)* 2009; 31(4):2–6. <https://doi.org/10.1042/bio03104020>
26. Forton F., Germaux M.A., Brasseur T., De Liever A., Laporte M., Mathys C., Sass U., Stene J.J., Thibaut S., Tytgat M., Seys B. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52:74–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.05.034>
27. Arzumanyan V.G., Sergeev A.Y., Shelemekh O.V., Ojovan I.M., Serdiuk O.A.: Antagonistic activity of Malassezia spp. towards other clinically significant yeast genera. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009; 148:410–415.
28. Rufli T., Buchner S.A. T-cell subsets in rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica.* 1984; 169:1–5.
29. Jarmuda S., Adamski Z., Żaba R.: Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61:1504–1510. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.048090-0>
30. Kubiak K., Sielawa H., Chen W., Dzika E. Endosymbiosis and its significance in dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32(3):347–354. <https://doi.org/10.1111/jdv.14721>
31. McMahon F., Banville N., Bergin D.A., Smedman C., Paulie S., Reeves E., Kavanagh K. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to demodex-associated bacterial proteins. *Inflammation.* 2016; 39:425–433. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0264-4>
32. Zhu M., Cheng C., Yi H., Lin L., Wu K. Quantitative analysis of the bacteria in blepharitis with Demodex Infestation. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1719. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01719>
33. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М.: Шико, 2006. С. 213. [Ivanov O.L. Kozhnye i venericheskie bolezni. M.: Shiko, 2006. С. 213 (In Russ.)]
34. Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Демодекс vs [versus — против, лат.] человек (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал.* 2019; 12(180):126–132. [Belousova N.Yu., Poltanova T.I. Demodeks vs chelovek (obzor literatury). *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2019; 12(180):126–132 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.12.26>
35. Каныуков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Демодекоз глаз: проблемы и пути решения. *Офтальмохирургия.* 2015; 1:48–52. [Kanyukov V.N., Bannikov V.K., Mal'gina E.K. Demodekoz glaz: problemy i puti resheniya. *Oftal'mokhirurgiya.* 2015; 1:48–52 (In Russ.)]
36. Гаврилова Н.А. Тромбидиформные клещи и болезни, вызываемые ими. *Vetpharma.* 2013; 1:82–5.

- [Gavrilova N.A. Trombidiformnye kleshchi i bolezni, vyzvayaemye imi. Vetpharma. 2013; 1:82-5 (In Russ.).]
37. Чупров А.Д., Мальгина Е.К. Современный взгляд зарубежных авторов на диагностику и лечение блефаритов демодекозной этиологии. Практическая медицина. 2018; 3(114):200-3. [Chuprov A.D., Mal'gina E.K. Sovremenniy vzglyad zarubezhnykh avtorov na diagnostiku i lechenie blefaritov demodekoznoi etiologii. Prakticheskaya meditsina. 2018; 3(114):200-3 (In Russ.).]
 38. Стеблюк А.Н., Колесникова Н.В., Гюнтер В.Э., Тлиш М.М., Лысых Т.В., Селюкова Л.В., Церковная А.А., Марченко Е.С. Уровень локальной продукции цитокинов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита и в условиях использования криотерапии век. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(6):129–133. [Steblyuk A.N., Kolesnikova N.V., Gyunter V.E., Tlish M.M., Lysykh T.V., Selyukova L.V., Tserkovnaya A.A., Marchenko E.S. Uroven' lokal'noi produktsii tsitokinov v klinike traditsionnogo lecheniya demodekoznoego blefarita i v usloviyakh ispol'zovaniya krioterapii vek. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2017; 24(6):129–133 (In Russ.).]
 39. Li Y., Kim G.E., Yoon K.C., Choi W. First report of palpebral conjunctival inflammatory nodule associated with Demodex species. Indian J. Ophthalmol. 2018; 66(9):1365-7. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_375_18
 40. Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Czepita M., Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007; 53(1):63–67.
 41. Солнцева В.К., Быков А.С. Особенности микробиоценоза кожи в норме и при распространённых хронических дерматозах. Альманах клинической медицины. 1999; 2:420–423. [Solnceva V.K., Bykov A.S. Osobennosti mikrobiocenoza kozhi v norme i pri rasprostranennykh khronicheskikh dermatozakh. Al'manah klinicheskoy mediciny. 1999; 2:420–423 (In Russ.).]
 42. Bonnar E., Eustace P., Powell F. The Demodex mite population in rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993; 28:443–448.
 43. Demirdağ H.G., Özcan H., Gürsoy Ş., Akbulut G.B. The effects of sebum configuration on Demodex spp. density. Turk. J. Med. Sci. 2016; 46:1415–1421. <https://doi.org/10.3906/sag-1504-77>
 44. de Rojas M., Riazzo C., Callejón R., Guevara D., Cutillas C. Morphobiometrical and molecular study of two populations of Demodex folliculorum from humans. Parasitol. Res. 2012; 110(1):227–233. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2476-3>
 45. Hu L., Zhao Y.E., Cheng J., Ma J.X. Molecular identification of four phenotypes of human Demodex in China. Exp. Parasitol. 2014; 142:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.04.003>
 46. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Арисов М.В., Ноздрин В.И. Подвижность особей и акарограмма как критерии оценки действия препаратов против клещей рода Demodex. Клиническая дерматология и венерология. 2019; Т. 18; 6:157–161. [Pustovaya K.N., Pyavchenko G.A., Arisov M.V., Nozdrin V.I. Podvizhnost' osobej i akarogramma kak kriterii ocenki dejstviya preparatov protiv kleshchej roda Demodex. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019; Т. 18; 6:157–161 (In Russ.).]
 47. Инструкция по диагностике, лечению и профилактике демодекоза. М-во здравоохранения Респ. Беларусь, М-во сел. хоз-ва и продовольствия Респ. Беларусь; [Панкратов В. Г. и др.]. Минск: Беларус. гос. мед. ун-т, 2001:18. [Instruktsiya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike demodekoza. M-vo zdравookhraneniya Resp. Belarus', M-vo sel. khoz-va i prodovol'stviya Resp. Belarus'; [Pankratov V. G. i dr.]. Minsk: Belorus. gos. med. un-t, 2001:18 (In Russ.).]
 48. Бутов Ю.С., Акилов О.Е. Факторы успешной колонизации клещами Demodex spp. кожи человека. Вестн. последипломн. мед. образ. 2002; 1:87. [Butov Yu.S., Akilov O.E. Faktory uspeshnoi kolonizatsii kleshchami Demodex spp. kozhi cheloveka. Vestn. poslediplomn. med. obraz. 2002; 1:87 (In Russ.).]
 49. Верхогляд И.В. Современные представления о демодекозе. Лечащий врач. 2011; 5:34. [Verkhoglyad I.V. Sovremennye predstavleniya o demodekoze. Lechashchii vrach. 2011; 5:34 (In Russ.).]
 50. Елистратова Л.Л. Особенности микрофлоры кожи лица при перiorальном дерматите, сочетанного с демодекозом. Современные проблемы науки и образования. 2013; 1:3. [Elistratova L.L. Osobennosti mikroflory kozhi litsa pri perioral'nom dermatite, sochetannogo s demodekozom. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013; 1:3 (In Russ.).]
 51. Delfos N.M., Collen A.F., Kroon F.P. Demodex folliculitis: a skin manifestation of immune reconstitution disease. AIDS. 2004; 18(4):701–702. <https://doi.org/10.1097/00002030-200403050-00019>
 52. Franklin C.D., Underwood J.C. Demodex infestation of oral mucosal sebaceous glands. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1986; 61(1):80–82. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(86\)90207-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(86)90207-0)
 53. Forton F. Démodex et inflammation périfolliculaire chez l'homme: revue et observation de 69 biopsies [Demodex and perifollicular inflammation in man: review and report of 69 biopsies]. Ann. Dermatol. Venereol. 1986; 113(11):1047–1058.
 54. Sengbusch H.G., Hauswirth J.W. Prevalence of hair follicle mites, Demodex folliculorum and D. brevis (Acari: Demodicidae), in a selected human population in western New York, USA. J. Med. Entomol. 1986; 23(4):384–388. <https://doi.org/10.1093/jmedent/23.4.384>
 55. Zhao Y.E., Guo N., Xun M., Wang M., Wang D.L. Sociodemographic characteristics and risk factor analysis of Demodex infestation (Acari: Demodicidae) J. Zhejiang. Univ. Sci. B. (Biomed & Biotechnol) 2011; 12(12):998–1007. <https://doi.org/10.1631/jzus. B1100079>
 56. Adaskevich V.P. Clinical efficacy and immunoregulatory and neurohumoral effects of mm therapy in patients with atopic dermatitis. Critical Reviews in Biomedical Engineering. 2000; T.28; 5–6:11–21.
 57. Zomorodian K., Geramishoar M., Saadat F., Tarazoie B., Norouzi M., Rezaie S. Facial demodicosis. Eur. J. Dermatol. 2004; 14:121–122.
 58. Karıncaoglu Y., Esrefoglu Seyhan M., Bayram N., Aycan O., Taskapan H. Incidence of Demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. Ren. Fail. 2005; 27(5):495–499. <https://doi.org/10.1080/08860220500198037>
 59. Emre S., Aycan O.M., Atambay M., Bilak S., Daldal N., Karıncaoglu Y. What is the importance of Demodex

- folliculorum in Behçet's disease? *Turkiye Parazitol. Derg.* 2009; 33(2):158–161.
60. Inci M., Kaya O.A., Inci M., Yula E., Gökçe H., Rifaioğlu M.M., Demirtaş O., Yengil E. Investigating Demodex folliculorum in patients with urological cancer. *Turkiye Parazitol. Derg.* 2012; 36(4):208–210. <https://doi.org/10.5152/tpd.2012.50>
 61. Zeytun E., Tilki E., Doğan S., Mumcuoğlu K.Y. The effect of skin moisture, pH, and temperature on the density of Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acari: Demodicidae) in students and staff of the Erzincan University, Turkey. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56(7):762–766. <https://doi.org/10.1111/ijd.13600>
 62. Tas Cengiz Z., Ozkol H.U., Beyhan Y.E., Ozturk M., Yilmaz H. Evaluation of some chronic diseases in etiopathogenesis of demodicosis. *Dermatologica Sinica.* 2017; 35(4):173–176. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2017.04.006>
 63. Nakagawa T., Sasaki M., Fujita K., Nishimoto M., Takaiwa T. Demodex folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides. *Clin. Exp. Dermatol.* 1996; 21:148–150.
 64. Gothe R. Demodicosis of dogs — a factorial disease? *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 1989; 102: 293–297.
 65. Бутов Ю.С., Акилов О.Е., Власова И.А., Казанцева С.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе демодикоза кожи. *Рос. журн. кожных и венерич. бол.* 2003; 3:65–68. [Butov Yu. S., Akilov O.E., Vlasova I.A., Kazantseva S.V. Rol' immunnykh narushenii v patogeneze demodikozha kozhi. *Ros. zhurn. kozhnykh i venerich. bol.* 2003; 3:65–68 (In Russ.)]
 66. Gazi U., Gureser A.S., Oztekin A., Karasartova D., Kosar-Acar N., Derici M. K., Taylan-Ozkan A. Skin-homing T-cell responses associated with Demodex infestation and rosacea. *Parasite Immunol.* 2019; 41:e12658. <https://doi.org/10.1111/pim.12658>
 67. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Маслова Е.В., Метляева Н.Б., Наход Е.В. Дерматозы лица: клинико-патогенетические и иммунологические аспекты. *Pacific Medical Journal.* 2008; 3:78–82. [Yutskovskii A.D., Yutskovskaya Ya.A., Kusaya N.V., Maslova E.V., Metlyayeva N.B., Nakhod E.V. Dermatolytsa: kliniko-patogeneticheskie i immunologicheskie aspekty. *Pacific Medical Journal.* 2008; 3:78–82 (In Russ.)]
 68. Дворянкова Е.В., Горностаева М.А., Горячкина М.В., Рагимова З.Э. Особенности психоэмоционального статуса у дерматологических больных. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2007; 3:52–55. [Dvoryankova E.V., Gornostaeva M.A., Goryachkina M.V., Ragimova Z.E. Osobennosti psikhoemotsional'nogo statusa u dermatologicheskikh bol'nykh Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2007; 3:52–55 (In Russ.)]
 69. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии : пособие для врачей. СПб., 2005. [Fedotov V.P., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Ocherki po immunokorreksii v dermatovenerologii : posobie dlya vrachei. SPb., 2005 (In Russ.)]
 70. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2003; 2:31–33. [Samgin M.A., Monakhov S.A. Novoe v patogeneze i mestnoi terapii ugrevoi sypi. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2003; 2:31–33 (In Russ.)]
 71. Метляева Н.Б., Маслова Е.В. К вопросу о применении ретиноидов в лечении тяжёлых форм акне. *Пробл. дерматовенерол. и мед. косметологии на современном этапе: сб. работ.* 2006; 8:121–123. [Metlyayeva N.B., Maslova E.V. K voprosu o primenenii retinoidov v lechenii tyazhelykh form akne. *Probl. dermatovenerol. i med. kosmetologii na sovremennom etape : sb. rabot.* 2006; 8:121–123 (In Russ.)]
 72. Маркелова Е.В., Юцковская Я.А., Метляева Н.Б., Ковальчук Е.В., Мельникова Е.В. Особенности цитокинового статуса при угревой болезни у женщин. *Клиническая дерматология и венерология.* 2008; 6(4):26–29. [Markelova E.V., Yutskovskaya Ya.A., Metlyayeva N.B., Koval'chuk E.V., Mel'nikova E.V. Osobennosti citokinovogo statusa pri ugrevoj bolezni u zhenshchin. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2008; 6(4):26–29 (In Russ.)]
 73. Потеев Н.Н. Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа. *Косметика и медицина.* 2001; 6:15–21. [Potekaev N.N. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii, klinike i terapii rozatsea. *Kosmetika i meditsina.* 2001; 6:15–21 (In Russ.)]
 74. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В., Редькин А.П., Баранова Н.В. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1999; 6:28–30. [Cherkasova M.V., Sergeev Yu.V., Lobanova E.V., Red'kin A.P., Baranova N.V. Sostoyanie sistemy gemostaza i pokazatelei immuniteta u bol'nykh rozatsea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 1999; 6:28–30 (In Russ.)]
 75. Долматова Л.Е., Рахманова С.Н., Юцковский А.Д. Место и роль дрожжеподобных грибов в развитии угревой болезни. *ДВ вестник дерматовенерол., дерматокосметол. и сексопатол.* 2008; 2:17–20. [Dolmatova L.E., Rakhmanova S.N., Yutskovskii A.D. Mesto i rol' drozhzhopodobnykh gribov v razvitiu ugrevoi bolezni. *DV vestnik dermatovenerol., dermatokosmetol. i seksopatol.* 2008; 2:17–20 (In Russ.)]
 76. Мельникова Е.В., Юцковская Я.А., Метляева Н.Б., Кусая Н.В., Маслова Е.В. Возможности и перспективы оценки иммунной системы кожи. *Мед. иммунол.* 2005; 7(2–3):262. [Mel'nikova E.V., Yutskovskaya Ya.A., Metlyayeva N.B., Kusaya N.V., Maslova E.V. Vozmozhnosti i perspektivy otsenki immunnoi sistemy kozhi. *Med. immunol.* 2005; 7(2–3):262 (In Russ.)]
 77. Кусая Н.В., Метляева Н.Б., Юцковская Я.А. Показатели уровня цитокинов при демодекозе. *Фундаментальные исследования.* 2006; 9:51. [Kusaya N.V., Metlyayeva N.B., Yutskovskaya Ya.A. Pokazateli urovnya citokinov pri demodekoze. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2006; 9:51 (In Russ.)]
 78. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Кусая Н.В. Особенности иммунного статуса у пациентов с демодекозом кожи. *Terra Medica.* 2011; 3-4:33–36. [Yutskovskii A.D., Yutskovskaya Ya.A., Kusaya N.V. Osobennosti immunnogo statusa u patsientov s demodekozom kozhi. *Terra Medica.* 2011; 3-4:33–36 (In Russ.)]
 79. Zhao Y.E., Guo N., Wu L.P. Influence of temperature and medium on viability of Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acari: Demodicidae). *Exp. Appl. Acarol.* 2011; 54(4):421–425. <https://doi.org/10.1007/s10493-011-9445-5>

80. Маслодудова Е.Н., Макарова Е.Н., Бурым Т.А., Семёнова Е.В. Особенности биологии *Demodex folliculorum* и его распространение среди населения городов Makeevka и Донецк. Проблемы экологии охраны природы техногенного региона. 2010; 1(10):133. [Maslodudova E.N., Makarova E.N., Buryim T.L., Semenova E.V. Osobennosti biologii *Demodex folliculorum* i ego rasprostranenie sredi naseleniya gorodov Makeevka i Donetsk. Problemi ekologii i okhoroni prirodi tekhnogennogo regionu. 2010; 1(10):133 (In Russ.).]
81. Nath A.K., Timshina D.K., Thappa D.M., Sinclair R. *Demodex* in an aerobic environment on the eyelashes. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012; 53(2):159–160. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00880.x>
82. Tsai Y.J., Chung W.C., Wang L.C., Ju Y.T., Hong C.L., Tsai Y.Y., Li Y.H., Wu Y.L. The dog mite, *Demodex canis*: prevalence, fungal co-infection, reactions to light, and hair follicle apoptosis. *Journal of insect science*. 2011; 11:76. <https://doi.org/10.1673/031.011.7601>
83. Сирмайс Н.С., Абесадзе Г.А., Устинов М.В. Демодекоз: патогенетические аспекты при различных дерматозах лица. Метод. пос. М: 2013; С. 26. [Sirmais N.S., Abesadze G.A., Ustinov M.V. Demodekoz: patogeneticheskie aspekty pri razlichnykh dermatozakh litsa. Metod. pos. M: 2013; S. 26 (In Russ.).]
84. Ríos-Yuil J.M., Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a risk factor for the diagnosis of rosacea in skin biopsies. *Mexico's General Hospital (1975–2010)*. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58(2):157. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.108069>
85. Hsu C.K., Hsu M.M., Lee J.Y. Demodicosis: a clinicopathological study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60:453–462. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.058>
86. Segal R., Mimouni D., Feuerman H. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(9):1018–1023.
87. Errichetti E., Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: a practical overview. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2016; 6(4):471–507. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0141-6>
88. Kalenkov S.G., Kalenkov G.S., Karpilova M.A., Shtanko A.E. Hyperspectral holography of the *Demodex* mite in the near infrared range. *Biomedical Engineering*. 2019; Vol.52; 6:416–418. <https://doi.org/10.1007/s10527-019-09859-3>
89. Casas C., Paul C., Lahfa M., Livideanu B., Lejeune O., Alvarez-Georges S., Saint-Martory C., Degouy A., Mengeaud V., Ginisty H., Durbise E., Schmitt A.M., Redoulès D. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp. Dermatol.* 2012; 21(12):906–910. <https://doi.org/10.1111/exd.12030>
90. Turgut E.A., Gurel M.S., Koku Aksu A.E. et al. *Demodex* mites in acne rosacea: Reflectance confocal microscopic study. *Australas. J. Dermatol.* 2017; 58(2):26–30. <https://doi.org/10.1111/ajd.12452>
91. Sattler E.C., Hoffmann V.S., Ruzicka T. et al. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of *Demodex* mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(1):69–75. <https://doi.org/10.1111/bjd.13783>
92. Li Hu, Yae Zhao, Yuanjun Yang, Dongling Niu, Rui Yang LSU rDNA D5 region: the DNA barcode for molecular classification and identification of *Demodex* Genome, 2019; 62(5):295–304 <https://doi.org/10.1139/gen-2018-0168>
93. Mumcuoglu K.Y., Akilov O.E. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology*. 2005; 210(2):109–114. <https://doi.org/10.1159/000082565>
94. O'Reilly N., Bergin D., Reeves E.P., McElvaney N.G., Kavanagh K. *Demodex*-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166:753–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x>
95. O'Reilly N., Gallagher C., Reddy Katikireddy K., Clynes M., O'Sullivan F., Kavanagh K. *Demodex*-associated *Bacillus* proteins induce an aberrant wound healing response in a corneal epithelial cell line: possible implications for corneal ulcer formation in ocular rosacea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(6):3250–3259. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9295>
96. Тренькова А.П. Роль клеща *Demodex* в развитии дерматологических заболеваний кожи лица. Материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. 2018; с. 161–162. [Tren'kova A.P. Rol' kleshcha *Demodex* v razvitií dermatologicheskikh zabolevanii kozhi litsa. Materialy 52-i ezhegodnoi Vserossiiskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchennoi 90-letiyu doktora meditsinskikh nauk, professora, zaslužennogo deyatela nauki RF Pavla Vasil'evicha Dunaeva. 2018; s. 161–162 (In Russ.).]
97. Росин Я.А. Учение Л.С. Штерн о гистогематических барьерах. Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. М.: Наука. 1981; 314 С. [Rosin Ya.A. Uchenie L.S. Shtern o gistogematicheskikh bar'erakh. Gistogematicheskie bar'ery i neurogumoral'naya regulyatsiya. M.: Nauka. 1981; 314 S. (In Russ.).]
98. Сундеева Е.А., Ягофаров Ф.Ф., Беляева Т.М. Влияние продуктов обмена клещей рода *Demodex* на функциональную активность клеток крови в опытах *in vitro*. Медицина Кыргызстана. 2014; 2-1:112–113. [Sundeeva E.A., Yagofarov F.F., Belyaeva T.M. Vliyanie produktov obmena kleshchei roda *Demodex* na funktsional'nyuyu aktivnost' kletok krovi v opytakh *in vitro*. Meditsina Kyrgyzstana. 2014; 2-1:112–113 (In Russ.).]
99. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Арисов М.В., Ноздрин В.И. Гистогематические барьеры в морфогенезе демодекоза. Современная морфология: проблемы и перспективы развития: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, профессора Петра Иосифовича Лобко. В 2 ч. 2019; Ч. 2:63–66. [Pustovaya K.N., Pyavchenko G.A., Arisov M.V., Nozdrin V.I. Gistogematicheskie bar'ery v morfogeneze demodekoza. Sovremennaya morfologiya: problemy i perspektivy razvitiya: sb. tr. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 90-letiyu so dnya rozhdeniya zaslužennogo deyatela nauki Respubliki Belarus', laureata Gosudarstvennoi premii Respubliki Belarus', professora Petra Iosifovicha Lobko. V 2 ch. 2019; Ch. 2:63–66 (In Russ.).]

100. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Костяева М.Г., Арисов М.В., Ноздрин В.И. Возможная роль гистогематического барьера в морфогенезе демодекоза кожи. Научно-теоретический медицинский журнал "Морфология", 2019; 156(6):115. [Pustovaya K.N., Pyavchenko G.A., Kostyaeva M.G., Arisov M.V., Nozdrin V.I. *Vozmozhnaya rol' gistogematischekogo bar'era v morfogeneze demodekoza kozhi*. Nauchno-teoreticheskii meditsinskii zhurnal "Morfologiya", 2019; 156(6):115 (In Russ.)]
101. Рогов Ю.И., Кузьменко-Москвина Ю.А. Присутствие демодекса в кожных биопсиях человека. В сборнике: Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века, материалы 17-й международной научной конференции. В 2 ч. 2017; с. 208–209. [Rogov Yu.I., Kuz'menko-Moskvina Yu.A. *Prisutstvie demodeksa v kozhnykh biopsiyakh cheloveka*. V sbornike: Sakharovskie chteniya 2017 goda: ekologicheskie problemy XXI veka materialy 17-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. V 2 ch. 2017; s. 208–209 (In Russ.)]
102. Murillo N., Aubert J., Raoult D. Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. *Microb. Pathog.* 2014; 71-72:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.04.002>
103. Koller B., Muller-Wiefel A.S., Rupec R., Korting H.C., Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6:1562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016594>
104. Baysal V, Aydemir M, Yorgancigil B, Yildirim M. Akne vulgaris etyopatogenezinde D. folliculorum'ların rolünün araştırılması. *Türkiye. Parazitol. Derg.* 1997; 21:265–8
105. Zhao Y.E., Hu L., Wu L.P., Ma J.X. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2012; 13:192–202. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1100285>
106. Akçınar U.G., Ünal E., Doğruman Al. F. Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35(2):174–181. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75239>
107. Moran E.M., Foley R., Powell F.C. Demodex and rosacea revisited. *Clin. Dermatol.* 2017; 35:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.014>
108. Forton F., De Maertelaer V. Rosacea-like demodicosis and papulopustular rosacea may be two phenotypes of the same disease, and pityriasis folliculorum may be their precursor: response to the comment of Tatu. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33: 47–48. <https://doi.org/10.1111/jdv.15162>
109. Елистратова Л.Л., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Акнеподобные дерматозы, осложнённые демодекозом [моногр.]. 2018; — с. 120. [Elistratova L.L., Nesterov A.S., Potaturkina-Nesterova N.I. *Aknepodobnye dermatozy, oslozhnennye demodekozom* [monogr.]. 2018; S. 120 (In Russ.)]
110. Karıncaoglu Y., Tepe B., Kalayci B., Atambay M., Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009; 34(8):516–520. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03343.x>
111. Cardwell L.A., Alinia H., Moradi Tuchayi S., Feldman S.R. New developments in the treatment of rosacea — role of once-daily ivermectin cream *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2016; 9:71–77. <https://doi.org/10.2147/CCID.S98091>
112. Abokwidir M., Feldman S.R. Rosacea management. *Skin appendage disord.* 2016; 2(1–2):26–34. <https://doi.org/10.1159/000446215>
113. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Арисов М.В., Ноздрин В.И. Изучение действия акарицидного препарата на клещей вида Demodex folliculorum в исследовании in vitro. Клиническая дерматология и венерология. 2019; Т.18; 2:157–161. [Pustovaya K.N., Pyavchenko G.A., Arisov M.V., Nozdrin V.I. *Izuchenie deistviya akaritsidnogo preparata na kleshchei vida Demodex folliculorum v issledovanii in vitro*. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019; T.18; 2:157–161 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021157>

Участие авторов

Пустовая К.Н. — сбор литературы, написание текста
Ноздрин В.И. — научное редактирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Пустовая К.Н. — врач-дерматовенеролог,
уполномоченное лицо по фармаконадзору
Ноздрин В.И. — врач-гистолог, докт. мед. наук,
проф., зам. дир. по научной работе

Автор, ответственный за переписку:

Пустовая Кристина Николаевна —
pustovaya@retinoids.ru

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕТИНОЛА И РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖИВОТНЫХ МЕТОДОМ ВЭЖХ С ПОМОЩЬЮ ГРАДИЕНТНОГО ЭЛЮИРОВАНИЯ

М.Е. Иванова

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

В статье представлены результаты валидации методики количественного определения ретинола пальмитата и ретинола в сыворотке крови крыс методом ВЭЖХ с градиентным элюированием. Методика обладает высокой чувствительностью, селективностью, точностью и может быть использована для фармакокинетических исследований.

Ключевые слова: ретинола пальмитат, ретинол, сыворотка крови, ВЭЖХ, градиентное элюирование

VALIDATION OF RETINOL AND RETINOL PALMITATE DETERMINATION IN ANIMAL BLOOD SERUM BY HPLC – METHOD USING A GRADIENT ELUTION

M.E. Ivanova

AJ.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region, Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A

Summary

The article presents the results of validation of the method for the quantitative determination of retinol palmitate and retinol in rat blood serum by HPLC with gradient elution. The technique has high sensitivity, selectivity, accuracy and can be used for pharmacokinetic studies.

Key words: retinol palmitate, retinol, blood serum, HPLC, gradient elution

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что лекарственные препараты с ретинола пальмитатом применяются уже более 60 лет, исследования его влияния на организм продолжают до сих пор. Для выявления корреляционной зависимости между дозой ретинола пальмитата и силой эффекта от его применения необходимо установление его количественного содержания в сыворотке крови. В частности, в планируемом нами эксперименте, в котором исследовалось влияние ретинола пальмитата (РП) на эритроциты, необходимо было определить концентрацию РП и ретинола (РН) в сыворотке крови крыс. В настоящее время аналитических методик для совместного определения ретинола пальмитата и ретинола в сыворотке крови животных методом ВЭЖХ не описано. Предложено достаточно большое количество методик количественного определения ретинола в крови [1–4]. Поэтому была разработана методика, позволяющая одновременно определять

концентрацию ретинола пальмитата и ретинола в биожидкости.

Целью работы является разработка и валидация аналитической методики количественного определения РП и РН в сыворотке крови крыс методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

В эксперименте использовали кровь крыс-самцов линии Wistar массой 280 ± 10 , полученных из питомника "Андреевка" ФГБУ "НЦБМТ" ФМБА РФ.

Реактивы и стандартные образцы

Для подготовки и анализа проб использовали следующие стандартные образцы и реактивы: стандартные образцы РП (Sigma-Aldrich кат. № R3375) и РН (Sigma-Aldrich кат. № R7632), изопропиловый спирт квалификации "для ВЭЖХ" (Merck, Германия), метанол квалификации "для ВЭЖХ" (Macron fine chemicals, Норвегия). Кровь из нижней полой вены крыс центрифугировали при

3000 об./мин. 10 мин и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Растворы стандартных образцов РП и РН готовили путём разведения исходных растворов РП (0,3 мг/мл) и РН (0,3 мг/мл) метанолом до соответствующей концентрации и использовали в день приготовления.

Оборудование

ВЭЖХ-анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence (Shimadzu Corporation, Япония), оснащённом градиентным насосом, термостатом колонок, дегазатором, автосамплером с системой охлаждения образцов, диодно-матричным детектором SPD-M20A. Обработку результатов проводили при помощи программного обеспечения LC Labsolution ver. 1,24 SP1 (Shimadzu Corporation, Япония). Для пробоподготовки применяли центрифугу ОПН-8 (Датсан, Россия), вибромешалку типа Вортекс VELP ZX (Scientifica, Италия).

Подготовка образцов

Образцы размораживали при комнатной температуре. Пробоподготовка образцов заключалась в осаждении белков метанолом и последующем центрифугировании. По 1,250 мл проб сыворотки крови помещали в пробирки Эппендорфа вместимостью 5 мл, добавляли 1,5 мл метанола, встряхивали на шейкере в течение 10 сек, затем центрифугировали в течение 15 мин при скорости 8000 об./мин. Супернатант переносили в виалы из светозащитного стекла и анализировали методом ВЭЖХ.

Калибровочные растворы готовили в день использования путём добавления к сыворотке крови интактных крыс растворов стандартных образцов ретинола пальмитата и ретинола до получения исследуемых концентраций.

Условия определения

Хроматографическое разделение проводили на колонке производства Phenomenex размером 150x4,6 мм, заполненной сорбентом Luna C18 с диаметром частиц 5 мкм и диаметром пор 100 Å при длине волны 325 нм (максимум поглощения РП и РН). Объём вводимой пробы — 20 мкл. Все измерения проводили при температуре $22 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перед началом анализа колонку уравнивали компонентом А подвижной фазы при

скорости потока 1 мл/мин. Элюирование проводили по градиентному режиму, указанному в табл. 1.

Таблица 1. Условия градиентного режима элюирования

Подвижная фаза	Компонент А	Смесь метанола и 0,3% водного раствора фосфорной кислоты в объёмном соотношении 9:1	
	Компонент Б	Метанол	
<i>Условия градиентного элюирования</i>			
Время, мин	Компонент А, %	Компонент Б, %	Скорость элюирования, мл/мин
0,01	100	0	1,0
10,00	100	0	1,0
10,01	0	100	2,0
28,00	0	100	2,0
28,01	100	0	1,0
35,00	100	0	1,0

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа валидации методики была спланирована в соответствии с требованиями руководства для предприятий U. S. FDA (2001) и драфт-руководства Европейского медицинского агентства (ЕМА) 2009 г. [5, 6]. Валидацию методики проводили по следующим характеристикам: специфичность/селективность, эффект переноса, линейность, предел количественного определения, прецизионность, правильность, степень извлечения и стабильность.

Специфичность/селективность

Для подтверждения специфичности/селективности методики анализировали образцы сыворотки крови интактных крыс, образцы сыворотки крови интактных крыс с добавлением стандартного раствора РП, образцы сыворотки крови интактных крыс с добавлением стандартного раствора РН, образцы сыворотки крови интактных крыс с добавлением стандартных растворов РП и РН. На соответствующих хроматограммах, приведённых на рис. 1–4, подтверждена способность однозначно определять РП и РН в присутствии растворяющихся

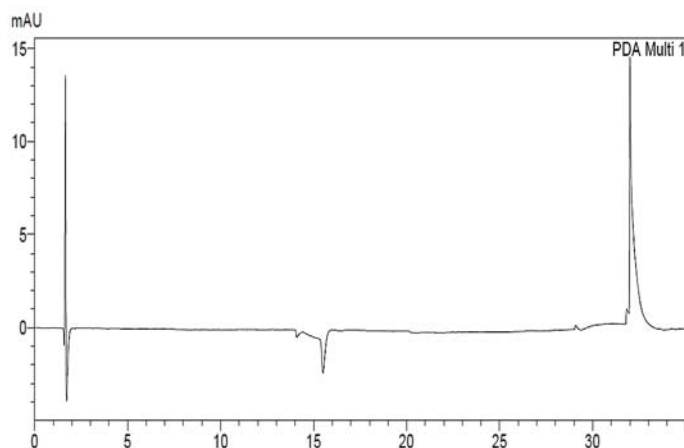


Рис. 1. Хроматограмма сыворотки крови интактных крыс

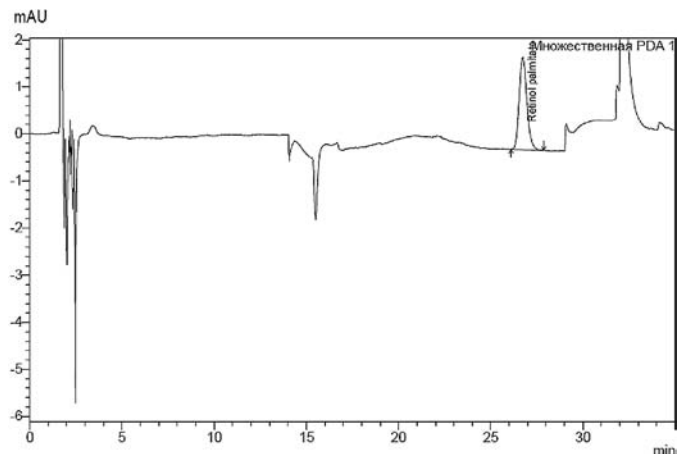


Рис. 2. Хроматограмма раствора стандартного образца РП, добавленного к сыворотке крови интактных крыс

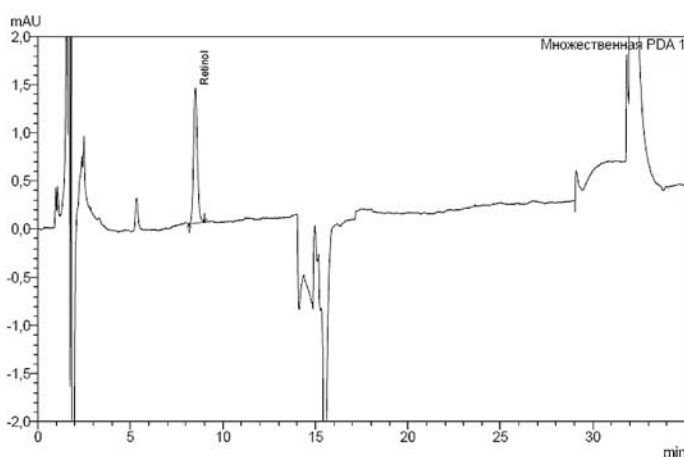


Рис. 3. Хроматограмма раствора стандартного образца РН, добавленного к сыворотке крови интактных крыс

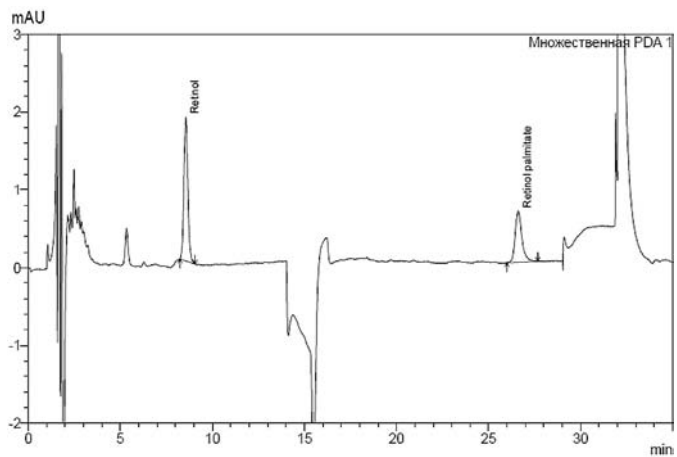


Рис. 4. Хроматограмма раствора стандартных образцов РН и РП, добавленного к сыворотке крови интактных крыс

компонентов сыворотки крови. На хроматограммах видно, что пики РН и РП отделены друг от друга, разрешение между ними более 30 (табл. 2).

Таблица 2. Основные параметры пиков

Определяемый параметр	РН		РП	
	Значение параметра	Относительное стандартное отклонение, %	Значение параметра	Относительное стандартное отклонение, %
Время удерживания, мин	8,53±0,05	0,24	26,65±0,29	0,42
Эффективность колонки (N×10 ³)	0,73±0,07	3,5	3,55±0,05	0,5
Асимметрия пиков	1,17±0,04	1,47	1,27±0,04	1,34
Разрешение пиков	34,76±0,43			

Основные параметры хроматографического разделения пиков

Эффект переноса

Эффект переноса изучен путём хроматографирования сыворотки крови интактных крыс после образца крови с содержанием РП 60 мкг/мл и РН 30 мкг/мл. На хроматограмме сыворотки крови присутствовал пик со временем удерживания РН. Оценка количества ретинола, находящегося в пробе сыворотки крови интактных крыс, показала, что он составляет 3% от нижнего предела количественного определения ретинола, что не превышает 20% нижнего предела количественного определения (НПКО) ретинола и соответствует рекомендации ЕМА [6, 7]. Отсутствие пика РП на хроматограмме

"холостого" образца сыворотки крови доказывает отсутствие эффекта переноса РП.

Линейность

В качестве критерия линейности рассматривали коэффициент корреляции r , значения которого должны быть не ниже 0,99 [7]. Для оценки линейности проводили анализ серии из 6 образцов сыворотки крови с добавлением растворов стандартных образцов РП и РН с концентрацией от 0,15 до 60 мкг/мл для РН и от 0,087 до 8,72 мкг/мл для РП. Каждый раствор был проанализирован в 3 повторностях. Калибровочный график зависимости среднего значения площади пиков РН и РП от их концентрации в сыворотке крови приведены на рис. 5–6. Коэффициенты регрессионного уравнения калибровочной прямой для РП $S = aC + b$ имели значение: $a = 53837$, $b = 4867$; коэффициент корреляции $r = 0,9999$, а для РН: $a = 119222$, $b = -900$; коэффициент корреляции $r = 0,9988$.

Зависимость между концентрацией РП и величиной площади его пика в области исследуемых концентраций — линейная.

Таблица 3. Зависимость площади пика РП от его концентрации

Концентрация РП в, мкг/мл	Площадь пика РП, μ AU			Площадь пика РП, среднее	Относительное стандартное отклонение, %
	1	2	3		
0,087	9847	8748	8124	8906	9,79
0,174	12903	11696	13104	12567	6,06
0,872	50405	49584	48297	49428	2,15
1,744	101373	101558	101641	101524	0,14
3,488	193460	198021	194138	195206	1,26
8,72	473342	474477	471103	472974	0,36

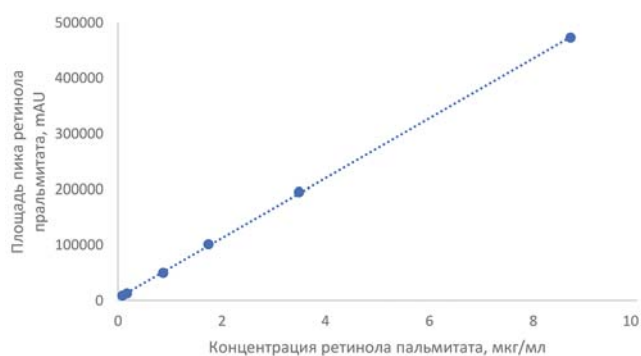


Рис. 5. Калибровочный график зависимости площади пика РП от его концентрации в диапазоне от 0,087 до 8,7 мкг/мл.; mAU — единица измерения площади хроматографического пика

Таблица 4. Зависимость площади пика РН от его концентрации

Концентрация РН в, мкг/мл	Площадь пика РН, μ AU			Площадь пика РН, среднее	Относительное стандартное отклонение, %
	1	2	3		
0,155	20903	20616	21704	21074,3	2,68
0,31	39008	38467	38698	38724,3	0,70
1,55	195178	194558	195641	195126	0,28
3,1	380342	379477	377103	378974	0,44
7,75	870445	876878	875445	874256	0,39
15,5	1872304	1857401	1874853	1868186	0,50

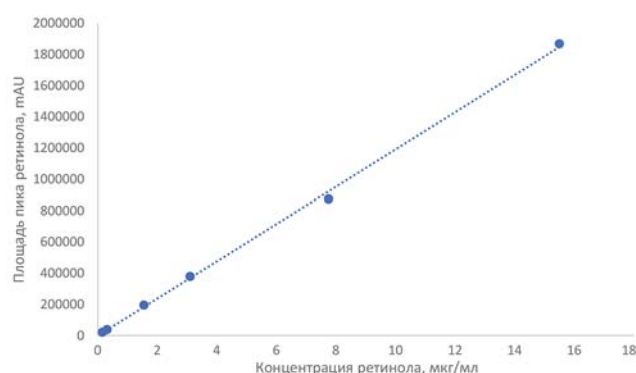


Рис. 6. Калибровочный график зависимости площади пика РН от его концентрации в диапазоне от 0,15 до 15,5 мкг/мл

Рассчитанное значение коэффициента корреляции $r = 0,9999$, что соответствует критерию приемлемости. Зависимость между концентрацией РН и величиной площади его пика в области исследуемых концентраций — линейная. Рассчитанное значение коэффициента корреляции $r = 0,9988$, что соответствует критерию приемлемости. По полученным графикам проводили обратный расчёт концентраций градуировочных растворов. Отклонения концентраций этих растворов, рассчитанных по графику, от фактических значений приведены в табл. 5–6.

Таблица 5. Отклонения концентраций градуировочных растворов от фактических значений для РН

С, факт., мкг/мл	0,155	0,31	1,55	3,1	7,75	15,5
С, рассч., мкг/мл	0,184	0,33	1,64	3,19	7,34	15,67
Отклонение от фактического значения, %	-18,71	-6,45	-5,81	-2,90	5,29	-1,10
Норма	Не более 20%		Не более 15%			

Таблица 6. Отклонения концентраций градуировочных растворов от фактических значений для РП

С, факт., мкг/мл	0,087	0,174	0,872	1,744	3,488	8,72
С, рассч., мкг/мл	0,075	0,180	0,870	1,795	3,535	8,7
Отклонение от фактического значения, %	13,79	-3,45	0,23	-2,92	-1,35	0,23
Норма	Не более 20%	Не более 15%				

Нижний предел количественного определения

Нижний предел количественного определения методики определили на основании данных линейности, точности и прецизионности. НПКО определили как минимальную концентрацию РП/РН в сыворотке крови, для которой величины относительного стандартного отклонения и отклонения от истинного значения не превышают 20% [6, 7]. Установлено, что нижний предел количественного определения методики составил для РП и РН — 0,05 мкг/мл.

Прецизионность, правильность

Для определения прецизионности и правильности методики проводили анализ образцов сыворотки крови с добавлением стандартного раствора РП и РН до получения концентраций 0,05, 0,872 и 8,72 мкг/мл для РП и 0,155, 1,55 и 3,1 мкг/мл для РН (по 3 образца каждой концентрации). Количественное содержание рассчитывали по градуировочному графику. Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения и относительной погрешности, характеризующие прецизионность и правильность методики (табл. 7, 8). Полученные величины прецизионности и правильности методики соответствуют нормам: не более 20% для минимальной концентрации, не более 15% для остальных концентраций.

Степень извлечения

Степень извлечения рассчитывали по соотношению площадей пиков РП/РН, полученных при хроматографировании сыворотки крови после добавления в неё определённого количества РП/РН и стандартного

Таблица 7. Правильность и прецизионность для РП

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	Среднее значение рассчитанной концентрации, мкг/мл	Относительное стандартное отклонение, %	Отклонение от истинного значения, %
0,05	0,0628	0,0594	5,81	18,8
	0,0559			
	0,0595			
0,872	0,846	0,828	2,38	5,08
	0,831			
	0,807			
8,72	8,702	8,695	0,37	0,29
	8,723			
	8,660			

Таблица 8. Правильность и прецизионность для РН

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	Среднее значение рассчитанной концентрации, мкг/мл	Относительное стандартное отклонение, %	Отклонение от истинного значения, %
0,155	0,183	0,184	2,57	18,91
	0,180			
	0,190			
1,55	1,645	1,644	0,28	0,184
	1,639			
	1,649			
3,1	3,198	3,186	0,44	2,78
	3,190			
	3,171			

раствора РП/РН в метаноле такой же концентрации. Степень извлечения составила 85%, 90% и 82% для РП и 92%, 102% и 103% для РН для исследуемых уровней концентраций.

Стабильность растворов

Проведено изучение кратковременной стабильности приготовленных проб при температуре -20°C в течение 24 ч. Для определения стабильности РП и РН в сыворотке крови проводили анализ 3 проб, к каждой из которых предварительно добавляли стандартный раствор РП и РН до получения концентраций 0,05, 0,872 и 8,72 мкг/мл для РП и 0,155, 1,55 и 3,1 мкг/мл для РН соответственно. Площади пиков РН и РП не менялись более чем на 15%. Величины относительной погрешности рассчитанных значений концентраций РП и РН от фактических не превышала 15%, что подтверждает стабильность РП и РН в сыворотке крови в течение 24 ч. при хранении проб при температуре -20°C .

ЖИРНЫЕ ВОЛОСЫ?

Ваши волосы выглядят жирными уже к концу дня?



шампунь С НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТЬЮ

- Снижает активность сальных желёз
- Нормализует жирность кожи головы
- Избавляет от перхоти и препятствует её появлению
- Устраняет шелушение и зуд



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

ВЫВОДЫ

Разработана и валидирована методика определения РП и РН в сыворотке крови крыс методом ВЭЖХ на колонке с УФ-детектированием. Методика показала высокую чувствительность, селективность, специфичность, точность и воспроизводимость. Может быть использована для фармакокинетических исследований.

Литература

1. Karppi J., Nurmi T., Olmedilla-Alonso B., Granado-Lorencio F., Nyyssönen K. Simultaneous measurement of retinol, alpha-tocopherol and six carotenoids in human plasma by using an isocratic reversed-phase HPLC method. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2008; 867(2):226-232. doi:10.1016/j.jchromb.2008.04.007
2. Karpińska J., Mikołuc B., Motkowski R., Piotrowska-Jastrzebska J. HPLC method for simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and coenzyme Q10 in human plasma. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006; 42(2):232-236. doi:10.1016/j.jpba.2006.03.037
3. Ihara H., Ishigaki H., Shino Yhashizume N., Takase M., Nagao J., Sumiyama Y. Clinical and analytical evaluation of the simultaneous HPLC assay of retinol and alpha-tocopherol. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2000; 46(5):257-262. doi:10.3177/jnsv.46.257
4. Lunetta J.M., Zulim R.A., Dueker S.R., Lin Y., Flaig V., Schneider P.D., Wolfe B.M., Cliffordet A.J. Method for the simultaneous determination of retinol and beta-carotene concentrations in human tissues and plasma. *Anal. Biochem.* 2002; 304(1):100-109. doi:10.1006/abio.2001.5556
5. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2001.
6. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2009.
7. Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods, Center for Drug Evaluation and Research, November 1994.

Сведения об авторе и адрес для переписки:

Иванова Маргарита Евгеньевна —
ведущий химик-аналитик АО "Ретиноиды",
ivanovaM@retinoids.ru

Благодарность

Благодарю Гузева К.С. — докт. фармац. наук,
за консультации при выполнении работы.

КОЖА КРЫС С МОДЕЛЬЮ ПСОРИАЗА ПОД ДЕЙСТВИЕМ СРЕДСТВА НАФТАДЕРМ®, ЭМУЛЬСИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВАНН

В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, М.Г. Костяева, С.Л. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева,
Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская
АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Цель исследования — на модели псориаза кожи у крыс линии Wistar изучить морфологические проявления действия средства Нафтадерм®, эмульсия для ванн.

Материалы и методы. В работу были включены 35 крыс-самцов линии Wistar. На 1 этапе исследования для создания модели псориаза в качестве индуктора использовали крем для наружного применения Вартоцид®, содержащий 5% имихимода. Крем наносили на предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины в количестве 0,04 г, однократно в сутки. На 2 этапе исследования проводили "купание" крыс в воде со средством Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн. Концентрация эмульсии — 0,3 мл на 1 литр воды.

Результаты. Оптимальным временем "купания" в воде со средством Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн можно считать 15 мин. В это время отмечен хороший восстанавливающий эффект на эпидермис и дерму при экспериментальной модели псориаза.

Вывод. При "купании" крыс в воде с эмульсией Нафтадерм® наблюдается наибольший "лечебный" эффект у животных 3 группы ("купание" 15 мин). По результатам проведённого гистологического исследования у животных именно этой группы отмечается наилучший восстанавливающий эффект на эпидермис и дерму после повреждений, вызванных моделью псориаза.

Ключевые слова: кожа крыс, имихимод 5%, эмульсия Нафтадерм® для приготовления ванн

SKIN OF RATS WITH A PSORIASIS MODEL AFTER THE NAPHTADERM® EFFECT, EMULSION FOR PREPARING BATH

V.I. Nozdrin, K.S. Guzev, M.G. Kostyaeva, S.L. Krot, V.V. Borodin E.N. Skrebneva,
N.I. Avanesova, T.V. Arkhipova, N.S. Kryuchkova, N.N. Starokoltseva, N.A. Khochunskaya
AJ.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region,
Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A

Summary

The aim of the study was to study the morphological manifestations of the Naphtaderm® bath emulsion action, using a psoriasis model of skin in Wistar rats. **Materials and methods.** The work included 35 male Wistar rats. At the first stage of the study, a cream for external use Vartocid® containing 5% imiquimod was used as an inductor for creating a psoriasis model. The cream was applied to the previously depilated skin on the interscapular region of the back in the amount of 0.04 g, once a day. At the 2nd stage of the study, rats were "bathed" in water with Naphtaderm®, an emulsion for preparing baths. The concentration of the emulsion is 0.3 ml per 1 liter of water.

Results. The optimal time for "bathing" in water with Naphtaderm®, an emulsion for preparing baths can be considered 15 minutes. At this time, a good regenerating effect on the epidermis and dermis was noted in an experimental psoriasis model.

Conclusion. When "bathing" rats in water with Naphtaderm® emulsion, the greatest "therapeutic" effect is observed in animals of group 3 ("bathing" for 15 minutes). According to the results of the histological study in animals of this group, the best regenerating effect on the epidermis and dermis after damage caused by the psoriasis model is noted.

Key words: rat skin, imiquimod 5%, Naphtaderm® emulsion for bath preparation

Введение

В условиях, когда патогенез псориаза продолжает оставаться неясным, и каузальные лекарственные средства отсутствуют, поиск паллиативных воздействий, направленных на поддержание кожи в состоянии ремиссии, является актуальной задачей.

Цель исследования — изучить морфологическими методами влияние средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн на кожу крыс-самцов линии Wistar с экспериментальной моделью псориаза

(вызвана кожным нанесением крема с содержанием 5% имихимода).

Материалы и методы. Все условия поставки и содержания крыс остались прежними [1] и здесь не рассматриваются. Дизайн исследования представлен в табл. 1 и 3. Предполагаемый состав эмульсии Нафтадерм® и показатели её качества приведены в табл. 2 и 4. Подготовительный день: взвесить и рассадить животных в клетки, клетки пронумеровать: № 1, № 2, № 3, № 4, № 5 (по 7 животных в группе/клетке).

Таблица 1. Имихимод-индуцированное псориазоформное повреждение кожи

Группа	Нанесение крема (кратность/ количество)	День опыта					Перерыв, 6, 7 дни
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
1	однократно/0,04 г	+	–	–	–	–	–
2	однократно/0,04 г	+	+	–	–	–	–
3	однократно/0,04 г	+	+	+	–	–	–
4	однократно/0,04 г	+	+	+	+	–	–
5	однократно/0,04 г	+	+	+	+	+	–

Таблица 2. Рекомендуемый состав средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн

Вещество	Количество, г
Субстанция	50,0
Твин-80	10,0
Феноксизетанол	1,0
Вода очищенная	до 100,0

Таблица 3. "Купание" крыс в воде со средством Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн. Концентрация эмульсии — 0,3 мл на 1 литр воды

Группа животных	День опыта					Перерыв, 13,14 дни	15-й день
	Вода + эмульсия Нафтадерм®	Вода + эмульсия Нафтадерм®	Вода + эмульсия Нафтадерм®	Вода + эмульсия Нафтадерм®	Вода + эмульсия Нафтадерм®		
	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й		
1	купание 5 мин	купание 5 мин	купание 5 мин	купание 5 мин	купание 5 мин	–	некропия
2	купание 10 мин	купание 10 мин	купание 10 мин	купание 10 мин	купание 10 мин	–	некропия
3	купание 15 мин	купание 15 мин	купание 15 мин	купание 15 мин	купание 15 мин	–	некропия
4	купание 20 мин	купание 20 мин	купание 20 мин	купание 20 мин	купание 20 мин	–	некропия
5	купание 25 мин	купание 25 мин	купание 25 мин	купание 25 мин	купание 25 мин	–	некропия

Таблица 4. Показатели качества средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн

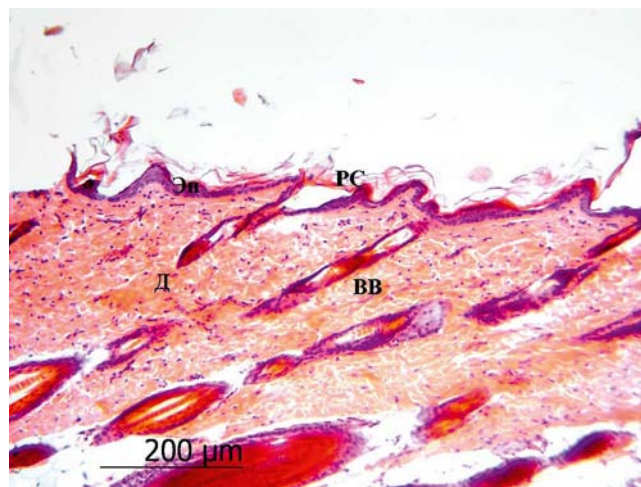
1	Описание	Однородная эмульсия коричневого цвета со специфическим запахом
2	pH	От 6,0 до 8,0
3	Дисперсность эмульсии	Частиц диаметром до 20 мкм должно быть не менее 70%
4	Количественное содержание субстанции	От 45 до 55%

Полученные результаты

Результаты исследования представлены на микрофото 1–5.

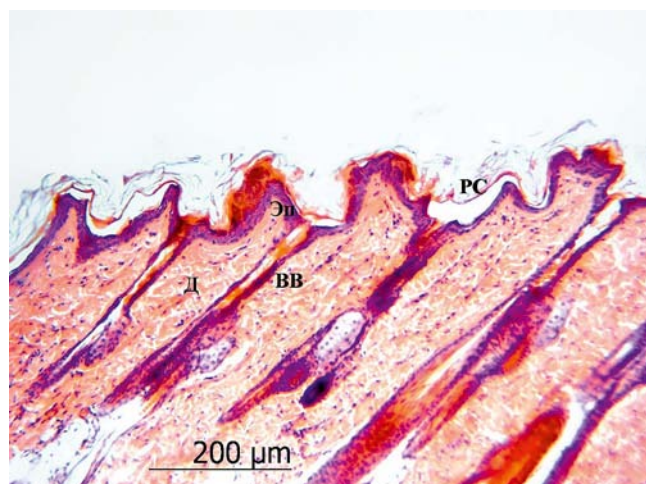
Обсуждение

По результатам исследования можно сделать заключение, что оптимальным временем для "купания", при котором наблюдался "лечебный" эффект эмульсии Нафтадерм®, можно считать 15 минут, поскольку у животных этой группы был отмечен наилучший восстанавливающий эффект на эпидермис и дерму после повреждений, вызванных моделью псориаза.

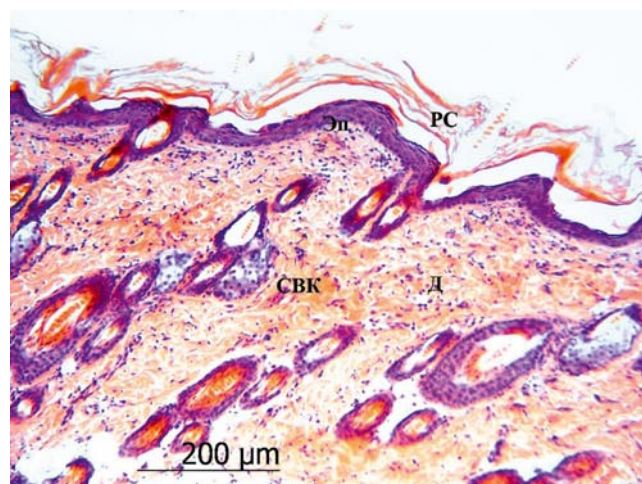


Микрофото 1. Группа № 1, животное № 4 (модель псориаза + "купание" 5 мин). Обозначения: Эп — эпидермис, Д — дерма, РС — роговой слой, ВВ — волосяное влагалище.
Microphoto 1. Group № 1, animal № 4 (psoriasis model + 5 min "bathing"). Designations: Ep — epidermis, D — dermis, SC — stratum corneum, HS — hair sheath.

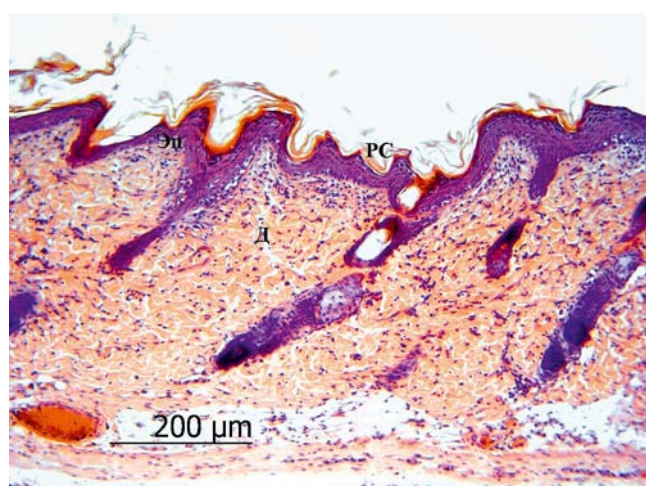
У животных группы № 1 наблюдалась повышенная десквамация рогового слоя эпидермиса, отсутствие его зернистого слоя, нередко эрозии (микрофото 1). У одного животного 2-й группы были выявлены очаговые скопления чешуек. Зернистый слой у всех крыс этой группы был слабо выражен (микрофото 2). У животных 3-й группы заметно утолщался эпидермис, был выражен зернистый слой, что свидетельствует об активных репаративных процессах в эпидермисе. У одного животного 3-й группы в дерме наблюдалось повышение "клеточности", преимущественно за счёт фибробластов (микрофото 3). В 4-й группе у 3 крыс было значительное повышение "клеточности" (тучные клетки, эозинофилы, макрофаги) (микрофото 4). В 5-й группе у 4 животных был выявлен дерматит (микрофото 5).



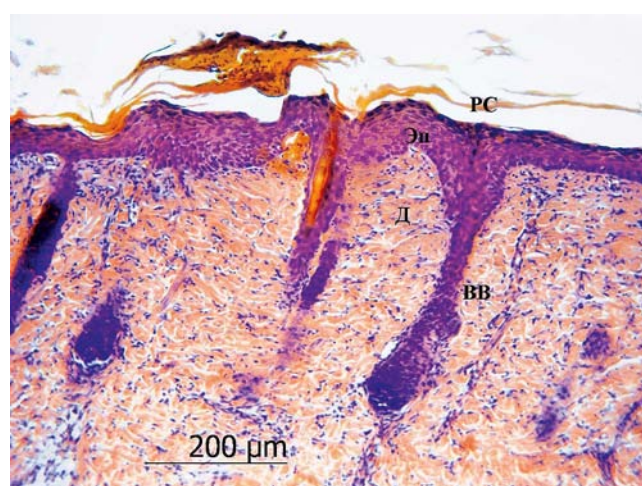
Микрофото 2. Группа № 2, животное № 13 (модель псориаза + "купание" 10 мин). Обозначения: Эп — эпидермис, Д — дерма, РС — роговой слой, ВВ — волосяное влагалище.
Microphoto 2. Group № 2, animal № 13 (psoriasis model + 10 min "bathing"). Designations: Ep — epidermis, D — dermis, SC — stratum corneum, HS — hair sheath.



Микрофото 3. Группа № 3, животное № 19 (модель псориаза + "купание" 15 мин). Обозначения: Эп — эпидермис, Д — дерма, РС — роговой слой, СВК — сально-волосяной комплекс.
Microphoto 3. Group № 3, animal № 19 (psoriasis model + 15 min "bathing"). Designations: Ep — epidermis, D — dermis, SC — stratum corneum, SFC — sebaceous-follicular complex.



Микрофото 4. Группа № 4, животное № 24 (модель псориаза + "купание" 20 мин). Обозначения: Эп — эпидермис, Д — дерма, РС — роговой слой.
Microphoto 4. Group № 4, animal № 24 (psoriasis model + 20 min "bathing"). Designations: Ep — epidermis, D — dermis, SC — stratum corneum.



Микрофото 5. Группа № 5, животное № 34 (модель псориаза + "купание" 25 мин). Обозначения: Эп — эпидермис, Д — дерма, РС — роговой слой, ВВ — волосяное влагалище.
Microphoto 5. Group № 5, animal № 34 (psoriasis model + 25 min "bathing"). Designations: Ep — epidermis, D — dermis, SC — stratum corneum, HS — hair sheath.

Вывод

Оптимальным временем для "купания", при котором наблюдался "лечебный" эффект эмульсии Нафтадерм®, можно считать 15 минут, поскольку у животных этой группы был отмечен наилучший восстанавливающий эффект эпидермиса и дермы, что подтверждено гистологически.

Литература

1. Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Крот С.А. и соавт. Модель псориаза у крыс линии Wistar. В сб.: Ретиноиды. Альманах № 36. М.: АО "Ретиноиды", — С. 52–58. [Nozdrin V.I., Kostyaeva M.G., Krot S.L. i soavt. Model' psoriaza u krys linii Wistar. V sb.: Retinoidy. Al'manah № 36. M.: АО "Retinoidy", — S. 52–58.]

Сведения об авторах

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) — заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684–84–34

Гузов Константин Сергеевич (Guzev) — уполномоченное лицо по выпуску в гражданский оборот лекарственных средств производства АО "Ретиноиды", 8 (916) 922–15–78

Костяева Маргарита Гурьевна (Kostyaeva) — научный сотрудник, 8 (916) 206–83–69

Крот Сергей Леонидович (Krot) — технолог по разработке лекарственных и косметических средств, 8 (980) 658–67–63

Бородин Валерий Викторович (Borodin) — руководитель Экспериментальной биологической клиники, 8 (920) 811–23–98

Скребнева Елена Николаевна (Skrebneva) — специалист по обеспечению качества доклинических исследований, 8 (953) 617–42–58

Аванесова Наталья Ивановна (Avanesova) — заведующая гистологической лабораторией, 8 (953) 615–96–13

Архипова Татьяна Викторовна (Arkhipova) — старший лаборант-гистолог, архивариус, 8 (953) 616–80–71

Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova) — провизор, 8 (920) 285–29–69

Старокольцева Наталья Николаевна (Starokoltseva) — специалист по работе с тест-системами, 8 (953) 613–57–60

Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) — заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (996) 162–51–64

Участие авторов

Ноздрин В.И. — дизайн исследования, написание и редактирование статьи

Гузов К.С. — приготовление препарата

Костяева М.Г. — просмотр гистологических препаратов

Крот С.А. — подбор модели псориаза

Бородин В.В. — проведение эксперимента

Скребнева Е.Н. — контроль за качеством постановки эксперимента

Аванесова Н.И. — изготовление морфологических препаратов

Архипова Т.В. — ведение архивной документации

Крючкова Н.С. — хранение, выдача и уничтожение препаратов

Старокольцева Н.Н. — уход за тест-моделями

Хочунская Н.А. — документирование состояния животных

Конфликт интересов

М.Г. Костяева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в Российском университете дружбы народов. Е.Н. Скребнева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева. Н.С. Крючкова работает провизором в фирме ООО "Фарм + Мед" г. Орла. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа утверждена Комиссией по биоэтике АО "Ретиноиды" (протокол № 006–19 — БЭК от 09.10.2019)

Автор, ответственный за переписку —

Ноздрин Владимир Иванович, АО "Ретиноиды", e-mail: balakin@retinoids.ru

МОДЕЛЬ ПСОРИАЗА У КРЫС ЛИНИИ W1STAR

В.И. Ноздрин, М.Г. Костяева, С.Л. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева,
Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская
АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Цель исследования — разработать модель имихимод-индуцированного псориазоформного повреждения кожи у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. В работу были включены 35 крыс-самцов линии Wistar. Для создания модели псориаза в качестве индуктора использовали крем для наружного применения Вартоцид[®], содержащий 5% имихимода. Крем наносили на предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины в количестве 0,04 г, однократно в сутки.

Результаты. Накожное нанесение крема, содержащего 5% имихимода, начиная с 3-го дня, вызывало в эпидермисе и дерме крыс-самцов линии Wistar изменения, сходные с клиническими проявлениями псориаза. "Купание" крыс в воде такими изменениями не сопровождалось.

Вывод. Нанесение крема с 5% имихимода на кожу межлопаточной области спины вызывает у крыс изменения, близкие к псориазу у человека. Псориазоподобные изменения кожи животных в зоне выраженного воспаления, с утолщением и разрыхлением эпидермиса, выраженным акантозом, а также формированием внутрикожных полиморфноклеточных инфильтратов, были подтверждены гистологически.

Ключевые слова: экспериментальная модель псориаза, имихимод, акантоз, гиперкератоз, эрозии, воспаление

PSORIASIS MODEL IN WISTAR RATS

V.I. Nozdrin, M.G. Kostyaeva, S.L. Krot, V.V. Borodin, E.N. Skrebneva,
N.I. Avanesova, T.V. Arkhipova, N.S. Kryuchkova, N.N. Starokoltseva, N.A. Khochunskaya
*J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region,
Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A*

Summary

The aim of the study was to develop a model of imiquimod-induced psoriasiform skin damage in Wistar rats.

Materials and methods. The work included 35 male Wistar rats. To create a psoriasis model, a cream for external use called Vartocid® containing 5% imiquimod was used as an inducer. The cream was applied to the previously depilated skin on the interscapular region of the back in the amount of 0.04 g, once a day.

Results. The skin application of a cream containing 5% imiquimod, starting from the 3rd day, caused changes in the epidermis and dermis of male Wistar rats similar to the clinical psoriasis manifestations. "Bathing" of rats in water was not accompanied by such changes.

Conclusion. The application of a cream with 5% imiquimod to the skin on the interscapular region of the back causes changes in rats, close to psoriasis in humans. Psoriasiform changes in the skin of animals in the zone of pronounced inflammation, with thickening and loosening of the epidermis, pronounced acanthosis, as well as the formation of intradermal polymorphic cell infiltrates, were histologically confirmed.

Key words: experimental psoriasis model, imiquimod, acanthosis, hyperkeratosis, erosion, inflammation

Введение

Псориаз — хроническое иммунопосредованное воспалительное заболевание кожи, проявляющееся повышенной скоростью деления кератиноцитов. Высокий уровень заболеваемости этим дерматозом, частые психоэмоциональные нарушения и коморбидная патология, а также вероятность инвалидизации определяют актуальность изучения патогенеза заболевания. Чтобы подтвердить эффективность новых препаратов, необходимо исследование на

лабораторной модели заболевания. Однако перечень моделей кожных болезней ограничен, это — контактно-аллергический и атопический дерматит у мышей, крыс, морских свинок, а также модели, разработанные на генетически модифицированных животных. Определённый вклад в изучение псориаза поможет внести разработанная лабораторная модель псориазоформного повреждения кожи у крыс.

Цель исследования — разработка модели имихимодиндуцированного

псориазоформного повреждения кожи у крыс с подтверждёнными гистологически псориазоподобными изменениями кожи животных.

Материалы и методы. Все процедуры в исследовании выполнены согласно утвержденному письменному плану и стандартным операционным процедурам [1]. Манипуляции с животными, условия их содержания утверждены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО "Ретиноиды" (протокол № 005-19-БЭК от 27.09.2019). Для исследования были выбраны крысы-самцы линии Wistar как вид, общепринятый для доклинических исследований [2]. В работу были включены 35 крыс-самцов, полученные из питомника "Андреевка" филиал ФГБУН "НЦБМТ" ФМБА России, весом 180–200 г. Крысы находились в отдельных помещениях для содержания лабораторных животных при температуре 20–26 °С и относительной влажности 30–70% по 7 особей в стандартных поликарбонатных клетках с индивидуальными кормушками и поилками. Кормление животных осуществляли с использованием гранулированного комбикорма ПК-120 (ООО "Лабораторкорм", Россия) соответствии с ГОСТ 55453-2013 для мышей, крыс, хомяков. Корм и фильтрованная водопроводная вода давались *ad libitum* [3].

До начала эксперимента животных содержали в карантине в течение 14 дней, во время которого ветеринарный врач ежедневно осматривала животных с соответствующими отметками в Журнале наблюдения за животными. По окончании карантина на основании заявки на исследование ветеринарный врач передавала животных для опыта [4].

В исследование были отобраны крысы без признаков отклонений в состоянии здоровья. Группы сформированы методом случайного отбора с учётом отклонения массы тела от среднего значения не более 10%. Каждому животному присваивали индивидуальный номер. Способ маркировки — метка эозином. На этикетке клетки указывали код исследования, вид/линия, пол, номер группы, клетки и ФИО руководителя исследования.

Оборудование: весы ВЛТЭ-2200, ФГУП "Завод Госметр", Россия, № А697; микроскоп Axiostar plus, Zeiss, Германия, № 3109001506; весы электронные Shimadzu AX120, Shimadzu, Япония, № D439400184; весы аналитические CE224-C3, САРТО-ГОСМ, Россия, № 323225006; шпатель металлический; установка для эвтаназии животных АЕ0904, ООО "НПК Открытая наука", Россия, без номера; ёмкость для купания крыс. Сведения об индукторе псориазоформного повреждения представлены в табл. 1. Все манипуляции выполнялись в соответствии с СОП Центра доклинических исследований. Приёмка, учёт и регистрация препарата осуществлялись провизорской службой ЭБК ЦДИ АО "Ретиноиды". Образцы хранились в провизорской комнате с ограниченным доступом и контролируемые условиями производственной среды. Манипуляции с индуктором модели псориаза выполняли с использованием одноразовых стерильных перчаток, маски, халата, шапочки и бахил.

Таблица 1. Сведения об индукторе псориазоформного повреждения кожи крыс. Препарат произведён ЗАО "МБНПК "Цитомед®" (г. Санкт-Петербург, Россия) и использовался в заводских тубах по 5 г

Описание	Вартоцид®, крем для наружного применения с содержанием 5% имихимода
Состав	
<i>Количество в 1 г</i>	
Имихимод	50 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
– феноксиэтанол	2 мг
– метилпарагидроксибензоат	2 мг
– пропилпарагидроксибензоат	1 мг
– олеиновая кислота	350 мг
– диэтиленгликоля моноэтиловый эфир	35 мг
– карбомер (карбомер интерполимер)	1,5 мг
– карбомер (карбомер кополимер)	2,5 мг
– полисорбат 20	2,5 мг
– троламин	2 мг
– вода очищенная	до 1000 мг

Накожное воздействие имихимодом осуществляли путём нанесения крема на предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины. Рассчитанное

количество препарата отвешивалось на аналитических весах. По окончании исследования неиспользованные остатки препарата были утилизированы. Количество крема, наносимое на кожу, — 0,04 мг, однократно в сутки.

Итоговый дизайн (план) исследования представлен в табл. 2 и 3. Подготовительный день: взвешивание животных; распределение животных по клеткам. Клетки были пронумерованы: № 1, № 2, № 3, № 4, № 5 — группы животных (по 7 животных в группе).

Таблица 2. Имихимод-индуцированное псориазоформное повреждение кожи

Группа животных	Количество крема, мг/сут/животное	День опыта					Перерыв, 6, 7 дни
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
1-я	0,04	+	–	–	–	–	–
2-я	0,04	+	+	–	–	–	–
3-я	0,04	+	+	+	–	–	–
4-я	0,04	+	+	+	+	–	–
5-я	0,04	+	+	+	+	+	–

Таблица 3. "Купание" крыс в воде (основа косметического препарата Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн)

Группа животных	День опыта					Перерыв, 13,14 дни	15-й день
	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода		
	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й		
1	5 мин	5 мин	5 мин	5 мин	5 мин	–	некропсия
2	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин	–	некропсия
3	15 мин	15 мин	15 мин	15 мин	15 мин	–	некропсия
4	20 мин	20 мин	20 мин	20 мин	20 мин	–	некропсия
5	25 мин	25 мин	25 мин	25 мин	25 мин	–	некропсия

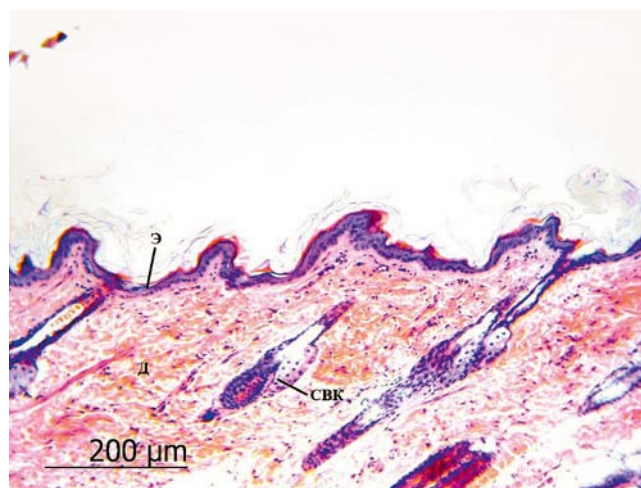
В качестве индуктора в начале исследования использовался Вартоцид®, крем для наружного применения, содержащий 5% имихимода, который наносили в количестве 0,04 мг, однократно, на предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины. В течение 5 суток (с понедельника по пятницу) наносили крем по схеме:

1 группа — только 1-й день; 2 группа — 1-й, 2-й день; 3 группа — 1-й, 2-й, 3-й день; 4 группа — 1-й, 2-й, 3-й, 4-й день; 5 группа — 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й день. В следующие 5 суток (с понедельника по пятницу) крыс "купали" в воде. "Купание" производили в 2 ёмкостях, снабжённых терморегуляторами, поддерживающими температуру воды 37 °С. Для этой цели помещали в ёмкости крыс-самцов из каждой группы по 7 животных (3 животных в первую ёмкость и 4 животных во вторую ёмкость) соответственно на 5, 10, 15, 20, 25 минут.

На 15-е сутки производили эвтаназию животных и забирали гистологический материал (кожу межлопаточной области спины) на исследование.

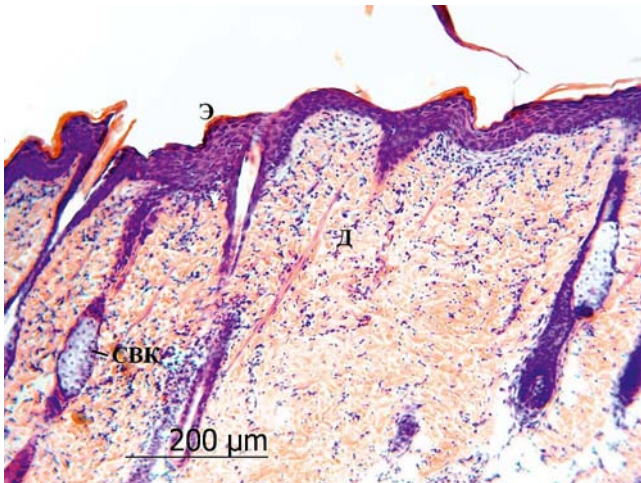
Полученные результаты

На микрофотографиях 1–5 представлены гистологические срезы кожи межлопаточной области спины крыс-самцов линии Wistar, получавших крем с 5% имихимодом, с последующим "купанием" животных в воде (табл. 2 и 3). "Купавшиеся" крысы служили группой сравнения для исследования II.



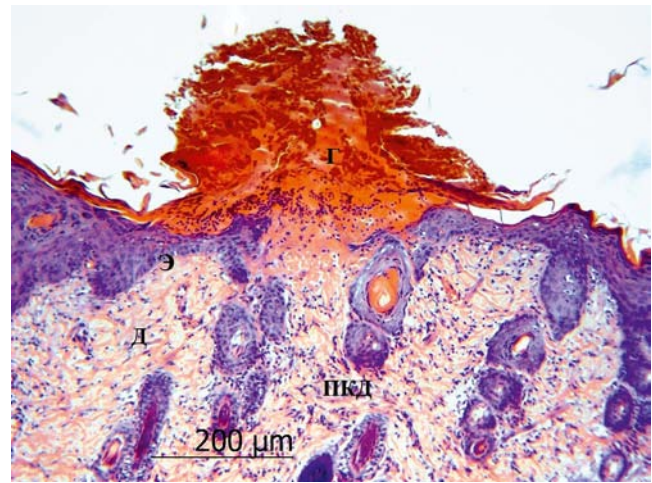
Микрофото 1. Животное получало однократно крем с 5% имихимодом и "купание" в воде ежедневно по 5 мин в течение 5 дней. Крыса № 1. Кожа межлопаточной области спины. 15-й день опыта. Окр.: ГЭ. Эпидермис и дерма не изменены. Обозначения: Э — эпидермис, Д — дерма, СВК — сальено-волосяной комплекс.

Microphoto 1. The animal received cream with 5% imiquimod and "bathing" in water every day for 5 minutes for 5 days once. Rat № 1. The skin of the interscapular region of the back. 15th day of experience. Staining: HE. The epidermis and dermis are not changed. Designations: E — epidermis, D — dermis, SFC — sebaceous-follicular complex.



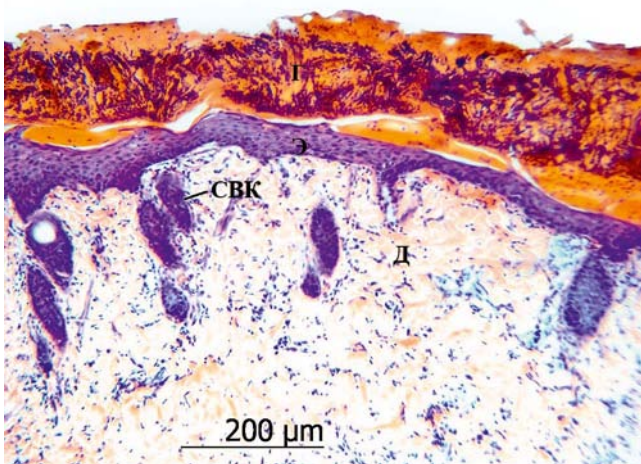
Микрофото 2. Животное получало двукратно крем с 5% имихимодом и "купание" в воде ежедневно по 10 мин в течение 5 дней. Крыса № 9. Кожа межлопаточной области спины. 15-й день опыта. Окр.: ГЭ. В дерме — повышение "клеточности" (тучные клетки, макрофаги, эозинофилы). В эпидермисе изменения не выявлены.

Microphoto 2. The animal received cream with 5% imiquimod and "bathing" in water every day for 10 minutes for 5 days twice. Rat № 9. The skin of the interscapular region of the back. 15th day of experience. Staining: HE. In the dermis — an increase in "cellularity" (mast cells, macrophages, eosinophils). No changes were found in the epidermis.

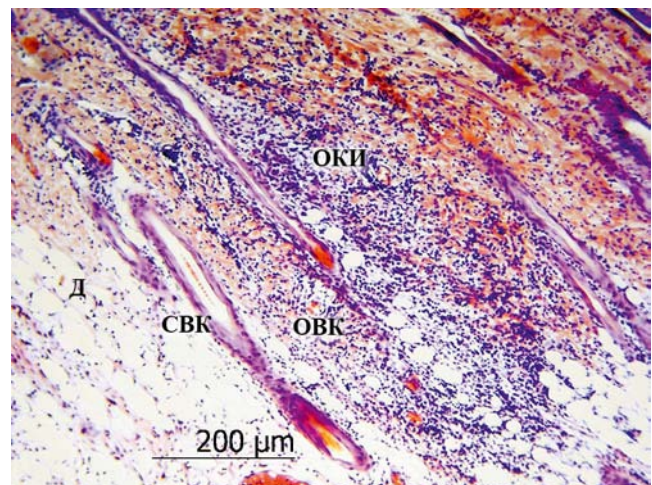


Микрофото 3. Животное получало трёхкратно крем с 5% имихимодом и "купание" в воде ежедневно по 15 мин в течение 5 дней. Крыса № 15. Кожа межлопаточной области спины. 15-й день опыта. Окр.: ГЭ. Картина острого дерматита во всех слоях эпидермиса, гиперемия и повышенная "клеточность" в дерме.

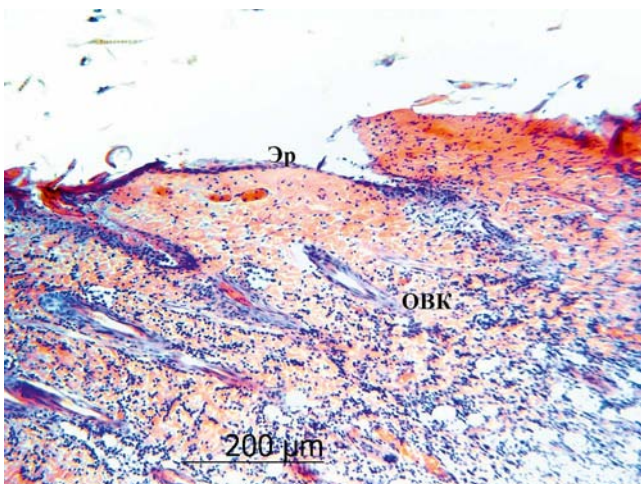
Microphoto 3. The animal received cream with 5% imiquimod and "bathing" in water every day for 15 minutes for 5 days three times. Rat № 15. The skin of the interscapular region of the back. 15th day of experience. Staining: HE. A picture with exacerbation of dermatitis in all layers of the epidermis, hyperemia and increased "cellularity" in the dermis.



А



Б



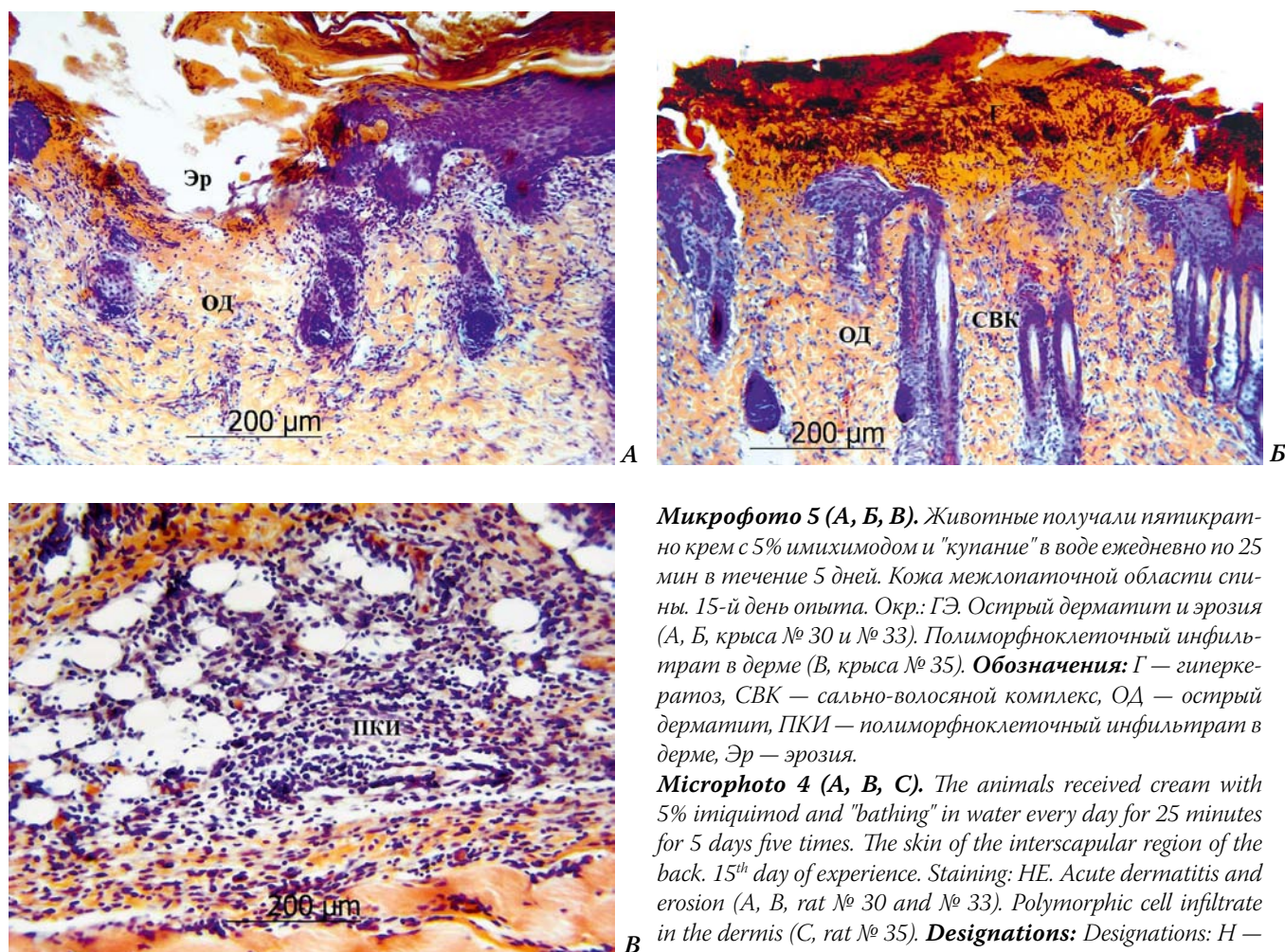
В

Микрофото 4 (А, Б, В). Животные получали четырёхкратно крем с 5% имихимодом и "купание" в воде ежедневно по 20 мин в течение 5 дней. Кожа межлопаточной области спины. 15-й день опыта. Окр.: ГЭ. Утолщение всех слоёв эпидермиса (А, крыса № 25). Обильная клеточная инфильтрация дермы (Б, крыса № 22). Эрозия эпидермиса (В, крыса № 28).

Microphoto 4 (A, B, C). The animals received cream with 5% imiquimod and "bathing" in water every day for 20 minutes for 5 days four times. The skin of the interscapular region of the back. 15th day of experience. Staining: HE. Thickening of all epidermis layers (A, rat № 25). Abundant cellular infiltration of dermis (B, rat № 22). Erosion of epidermis (C, rat № 28).

Обозначения: Г — гиперкератоз, Э — эпидермис, Д — дерма, СВК — салноволосной комплекс, ПКД — повышенная "клеточность" дермы, ОКИ — обильная клеточная инфильтрация, Эр — эрозия.

Designations: H — hyperkeratosis, E — epidermis, D — dermis, SFC — sebaceous-follicular complex, ICD — increased "cellularity" of dermis, ACI — abundant cellular infiltration, Er — erosion.



Микрофото 5 (А, Б, В). Животные получали пятикратно крем с 5% имихимодом и "купание" в воде ежедневно по 25 мин в течение 5 дней. Кожа межлопаточной области спины. 15-й день опыта. Окр.: ГЭ. Острый дерматит и эрозия (А, Б, крыса № 30 и № 33). Полиморфноклеточный инфильтрат в дерме (В, крыса № 35). **Обозначения:** Г — гиперкератоз, СВК — сально-волосяной комплекс, ОД — острый дерматит, ПКИ — полиморфноклеточный инфильтрат в дерме, Эр — эрозия.

Microphoto 4 (A, B, C). The animals received cream with 5% imiquimod and "bathing" in water every day for 25 minutes for 5 days five times. The skin of the interscapular region of the back. 15th day of experience. Staining: HE. Acute dermatitis and erosion (A, B, rat № 30 and № 33). Polymorphic cell infiltrate in the dermis (C, rat № 35). **Designations:** Designations: H — hyperkeratosis, SFC — sebaceous-follicular complex, AD — acute dermatitis, PCI — polymorphic cell infiltrate in dermis, Er — erosion.

Обсуждение

Проведённое исследование позволяет допускать, что накожное нанесение крема с 5% имихимодом уже после третьего нанесения на кожу межлопаточной области спины вызывает у крыс изменения, близкие к псориазу у человека: гиперкератоз, воспаление, неравномерное утолщение эпидермиса, разрастание его гребешков и сально-волосяных комплексов. Это соответствует существующим представлениям о моделях псориаза на лабораторных животных [4], на которых можно исследовать действие антипсориазных средств в эксперименте. "Купание" в

воде не влияет на развитие модели псориаза у крыс линии Wistar.

Вывод

Нанесение крема с 5% имихимодом на кожу межлопаточной области спины вызывает у крыс изменения, близкие к псориазу у человека. Псориазоподобные изменения кожи животных в зоне выраженного воспаления, с утолщением и разрыхлением эпидермиса, выраженным акантозом, а также формированием внутрикожных полиморфноклеточных инфильтратов, были подтверждены гистологически.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. — В двух частях. — М.: Гриф и К, 2012; 1:51–63. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. Pod red. A.N. Mironova. — V dvuh chastyakh. — M.: Grif i K, 2012; 1:51–63.]
2. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные. — Киев: Вища школа, 1983. — 383 с. [Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A. i dr. Laboratornye zhivotnye. — Kiev: Vishcha shkola, 1983. — 383 s.]
3. Стекольников А.А., Щербakov Г.Г., Яшин А.В., Шараськина О.Г. Лабораторные животные. —

- СПб.: Лань, 2017. — 316 с. [Stekol'nikov A.A., Shcherbakov G.G., Yashin A.V., Sharas'kina O.G. *Laboratornye zhivotnye*. — SPb.: Lan', 2017. — 316 s.]
4. Жуков А.С., Лавров Н.В., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Модели псориаза на лабораторных живот-

ных: современное состояние проблемы. *Иммунология*. 2019; 40(2): 64–69. [Zhukov A.S., Lavrov N.V., Hajrutdinov V.R., Samcov A.V. *Modeli psoriaza na laboratornyh zhivotnyh: sovremennoe sostoyanie problemy*. *Immunologiya*. 2019; 40(2): 64–69.]

Сведения об авторах

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) — заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684–84–34

Костяева Маргарита Гурьевна (Kostyaeva) — научный сотрудник, 8 (916) 206–83–69

Крот Сергей Леонидович (Krot) — технолог по разработке лекарственных и косметических средств, 8 (980) 658–67–63

Бородин Валерий Викторович (Borodin) — руководитель Экспериментальной биологической клиники, 8 (920) 811–23–98

Скребнева Елена Николаевна (Skrebneva) — специалист по обеспечению качества доклинических исследований, 8 (953) 617–42–58

Аванесова Наталья Ивановна (Avanesova) — заведующая гистологической лабораторией, 8 (953) 615–96–13

Архипова Татьяна Викторовна (Arkhipova) — старший лаборант-гистолог, архивариус, 8 (953) 616–80–71

Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova) — провизор, 8 (920) 285–29–69

Старокольцева Наталья Николаевна (Starokoltseva) — специалист по работе с тест-системами, 8 (953) 613–57–60

Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) — заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (996) 162–51–64

Участие авторов

Ноздрин В.И. — дизайн исследования, написание и редактирование статьи

Костяева М.Г. — просмотр гистологических препаратов

Крот С.А. — работа с литературой, подбор модели псориаза

Бородин В.В. — проведение эксперимента

Скребнева Е.Н. — контроль за качеством постановки эксперимента

Аванесова Н.И. — изготовление морфологических препаратов

Архипова Т.В. — ведение архивной документации

Крючкова Н.С. — хранение, выдача и уничтожение препаратов

Старокольцева Н.Н. — уход за тест-моделями

Хочунская Н.А. — документирование состояния животных

Конфликт интересов

М.Г. Костяева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в Российском университете дружбы народов. Е.Н. Скребнева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева. Н.С. Крючкова работает провизором в фирме ООО "Фарм + Мед" г. Орла. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа утверждена Комиссией по биоэтике АО "Ретиноиды" (протокол № 006-19 — БЭК от 09.10.2019).

Автор, ответственный за переписку —

Ноздрин Владимир Иванович, АО "Ретиноиды", e-mail: balakin@retinoids.ru

ВЛИЯНИЕ СМЕСИ ГЛС (РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ + МЕТИЛУРАЦИЛ + ДЕКСПАНТЕНОЛ + ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТ) НА ОЖОГОВЫЕ РАНЫ У КРЫС

К.В. Ноздрин, М.Г. Костяева, С.Л. Крот, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова,
Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская, В.И. Ноздрин
АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Цель исследования — изучить влияние смеси ГЛС (готовые лек. средства) Ретинола пальмитат + метилурацил + декспантенол + хлоргексидина биглюконат и препаратов сравнения Редецил[®], Видестим[®] и Стизамет[®] на скорость заживления термических ожоговых ран у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. В работу были включены 40 крыс-самцов линии Wistar. Для создания термической ожоговой раны на предварительно выбритой коже межлопаточной области спины крыс использовали медный куб, предварительно нагретый в кипящей воде. Манипуляции проводили под эфирным наркозом. Количество исследуемой смеси и препаратов сравнения для нанесения на ожоговую рану составляет 0,05 г, 1 раз в день ежедневно в утренние часы.

Результаты. Смесь ГЛС, включающая в себя ретинола пальмитат, метилурацил, декспантенол и хлоргексидина биглюконат, в условиях настоящего опыта не показала преимуществ во влиянии на скорость заживления ожоговых ран.

Вывод. Смесь ГЛС в своём действии на скорость заживления ожоговых ран у крыс-самцов линии Wistar не показала преимуществ перед препаратами сравнения, в особенности перед мазью Стизамет[®].

Ключевые слова: ожоговые раны, кожа крыс, смесь ГЛС

A MIXTURE OF DRUGS INFLUENCE (RETINOL PALMITATE + METHYLURACIL + DEXPANTHENOL + CHLORHEXIDINE BIGLUCONATE) ON BURN WOUNDS IN RATS

K.V. Nozdrin, M.G. Kostyaeva, S.L. Krot, V.V. Borodin, E.N. Skrebneva, N.I. Avanesova,
T.V. Arkhipova, N.S. Kryuchkova, N.N. Starokoltseva, N.A. Khochunskaya, V.I. Nozdrin
*J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region,
Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A*

Summary

The aim of the study was to study the effect of a mixture of drugs Retinol palmitate + methyluracil + dexpanthenol + chlorhexidine bigluconate and comparison drugs Redecil[®], Videstim[®] and Stizamet[®] on the rate of healing of thermal burn wounds in Wistar rats.

Materials and methods. The work included 40 male Wistar rats. To create a thermal burn wound on the pre-shaved skin on the interscapular region of the back of the rats, a copper cube preheated in boiling water was used. The manipulations were performed under ether anesthesia. The amount of the test mixture and comparison drugs for application to the burn wound is 0.05 g, once a day, every day in the morning.

Results. A mixture of drugs, including retinol palmitate, methyluracil, dexpanthenol and chlorhexidine bigluconate, under the conditions of this experiment, did not show any advantages in influencing the rate of healing of burn wounds.

Conclusion. The mixture of drugs in its effect on the rate of healing of burn wounds in male Wistar rats did not show any advantages over comparison drugs, especially over Stizamet[®] ointment.

Key words: burn wounds, rat skin, mixture of drugs

Введение

Поиск композиций, которые обладали бы ранозаживляющим и антисептическим действием на ожоговые раны, поскольку они в медицинской практике встречаются довольно часто, является актуальной задачей [1, 2].

Цель исследования — изучить влияние ГЛС ретинола пальмитат + метилурацил + декспантенол + хлоргексидина биглюконат и препаратов сравнения Редecil[®], Видестим[®] и Стизамет[®] на скорость

заживления термических ожоговых ран у крыс линии Wistar.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 100 ± 10 г. Их доставка, карантинирование, содержание и проч. осуществляли, как описано ранее [3]. Исследование было одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (протокол № 004-19-БЭК от 18.09.2019).

Оборудование: весы ВЛТЭ-2200, ФГУП Завод Госметр, Россия, № А697; весы электронные Shimadzu AX120, Shimadzu, Япония, № D439400184; весы аналитические CE224-S3, САРТОГОСМ, Россия, № 323225006; установка для эвтаназии животных АЕ0904, ООО НПК Открытая наука, Россия, без номера; комплекс микроскопический цифровой Микмед-2-1600-3, НПК ТелеМедТехника, Россия, № 741711374; микроскоп Axiostar plus, Zeiss, Германия, № 3109001506.

Сведения об исследуемой смеси ГЛС и препаратах сравнения приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Сведения об исследуемой основной композиции

Препарат	Ретинола пальмитат + метилурацил + декспантенол + хлоргексидина биглюконат
Описание	Однородная мазь белого цвета
Состав	
<i>Количество в 100,0 г</i>	
<i>Действующие вещества</i>	
Ретинола пальмитат	0,5 г
Метилурацил	3,0 г
Декспантенол	5,0 г
Хлоргексидина биглюконат 20% раствор в пересчёте на хлоргексидин биглюконат	0,776 г
<i>Вспомогательные вещества</i>	
бутилгидрокситолуол — 0,05 г; бутилгидроксианизол — 0,05 г; воск эмульсионный — 8,0 г; масло вазелиновое — 7,0 г; глицерин — 2,9 г; этанол 95% — 10,0 г; вода очищенная — до 100,0 г	
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия). Серийный выпуск.	

Таблица 2. Сведения о препаратах сравнения

Препарат	Редецил®
Описание	Однородная мазь от белого до светло-жёлтого цвета
Состав	
<i>Количество в 100,0 г</i>	
<i>Действующие вещества</i>	
Ретинола пальмитат	0,5 г
Метилурацил	3,0 г
<i>Вспомогательные вещества</i>	
бутилгидрокситолуол — 0,05 г; бутилгидроксианизол — 0,05 г; воск эмульсионный — 8,0 г; масло вазелиновое — 8,0 г; глицерин — 10,0 г; этанол 95% — 10,0 г; вода очищенная — до 100,0 г	
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия) для доклинических исследований.	
Препарат	Видестим®
Описание	Однородная мазь от белого до светло-жёлтого цвета
Состав	
<i>Количество в 1,0 г</i>	
<i>Действующее вещество</i>	
Ретинола пальмитат	5,0 г
<i>Вспомогательные вещества</i>	
бутилгидрокситолуол — 0,5 мг; бутилгидроксианизол — 0,25 мг; воск эмульсионный — 80,0 мг; масло вазелиновое — 80,0 мг; глицерин — 100,0 мг; этанол 95% — 100,0 мг; вода очищенная — до 1,0 г	
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия). Серийный выпуск.	

Препарат	Стизамет®
Описание	Однородная мазь белого или почти белого цвета
Состав	
<i>Количество в 100,0 г</i>	
<i>Действующее вещество</i>	
Метилурацил	3,0 г
<i>Вспомогательные вещества</i>	
воск эмульсионный — 8,0 г; масло вазелиновое — 8,0 г; глицерин — 10,0 г; этанол 95% — 10,0 г; вода очищенная — до 100,0 г	
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия). Серийный выпуск.	

Количество исследуемой смеси и препаратов сравнения для местного нанесения — 0,05 г. Общий наркоз — эфирный. Строение металлического куба для создания термического ожога указано на рис. 1.

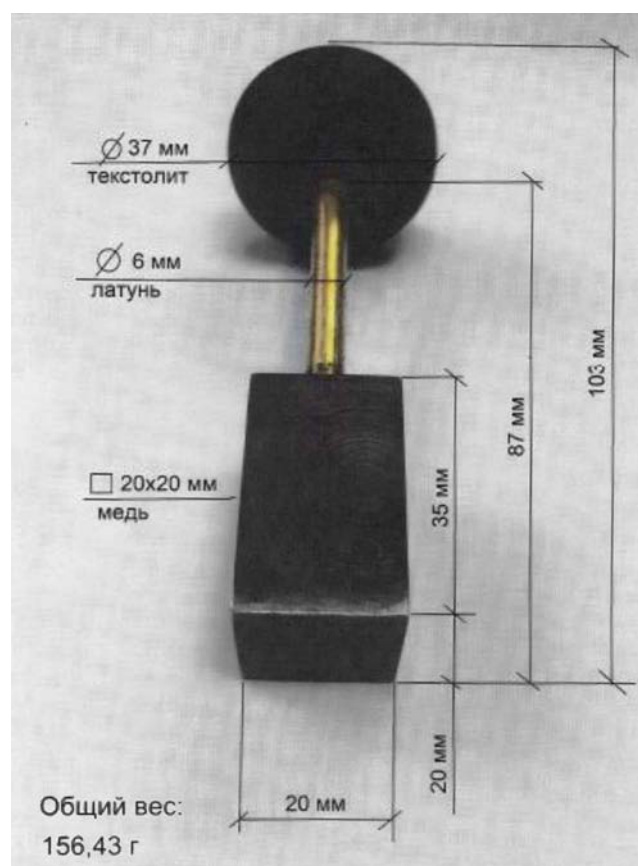


Рис. 1. Медный куб для создания термического ожога. Фото — Г.А. Ноздрин. **Fig. 1.** Copper cube for creating thermal burn. Photo — G.A. Nozdrin.

План исследования приведён в табл. 3. Подготовительный день: взвешивание животных; распределение животных по клеткам. Клетки с животными были пронумерованы: № 1, № 2, № 3, № 4, № 5. 1 группа — интактные — W 8♂; 2 группа — ожог + исследуемая композиция — W 8♂; 3 группа — ожог + Редецил® — W 8♂; 4 группа — ожог + Видестим® — W 8♂; 5 группа — ожог + Стизамет® — W 8♂.

Таблица 2. Имхимод-индуцированное псориазоформное повреждение кожи

Группа животных	Пол	День опыта		Аутопсия
		2-й день создание термического ожога кожи под эфирным наркозом	3-й день и до полного заживления ожога в одной из групп нанесение исследуемого препарата и препаратов сравнения, 0,05 г, 1 раз в день, ежедневно, в утренние часы	
1	♂	–	–	–
2		+	+	–
3		+	+	–
4		+	+	–
5		+	+	+

Полученные результаты

В табл. 4 приведены средние величины полудиаметров ожоговых ран исследуемого препарата и 3 препаратов группы сравнения, полученные в результате 26 измерений. В табл. 5 показано значение t-критерия Стьюдента для изучаемой смеси и мази Стизамет® с наиболее выраженным раностимулирующим эффектом. Показатель различия был статистически незначимым. О том же говорят и результаты определения толщины клеточного эпидермиса (табл. 6).

Таблица 3. Средние значения полудиаметра раны

Дата	Группа № 2 Экспериментальный препарат	Группа № 3 Редецил®	Группа № 4 Видестим®	Группа № 5 Стизамет®
18.02.20	2,31±0,06	2,26±0,03	2,24±0,04	2,22±0,03
19.02.20	2,29±0,06	2,26±0,03	2,24±0,04	2,22±0,03
20.02.20	2,19±0,03	2,21±0,03	2,23±0,03	2,20±0,02
21.02.20	2,13±0,03	2,11±0,06	2,10±0,03	2,12±0,01
25.02.20	2,06±0,03	2,05±0,05	2,03±0,03	2,05±0,02
26.02.20	2,04±0,03	2,05±0,05	2,01±0,02	2,00±0,02
27.02.20	1,99±0,04	2,03±0,05	1,96±0,01	1,93±0,04
28.02.20	1,93±0,05	2,03±0,05	1,94±0,02	1,84±0,04
02.03.20	1,75±0,05	1,83±0,07	1,75±0,05	1,55±0,09
03.03.20	1,69±0,05	1,71±0,09	1,64±0,06	1,45±0,11
04.03.20	1,58±0,07	1,56±0,09	1,52±0,04	1,37±0,12
05.03.20	1,51±0,08	1,50±0,09	1,41±0,03	1,28±0,12
06.03.20	1,38±0,09	1,46±0,09	1,30±0,04	1,18±0,13
10.03.20	1,19±0,08	1,24±0,14	1,04±0,05	0,98±0,17
11.03.20	1,09±0,07	1,16±0,14	0,94±0,05	0,83±0,17
12.03.20	0,99±0,07	1,11±0,15	1,02±0,14	0,76±0,17
13.03.20	0,89±0,07	1,03±0,15	0,81±0,07	0,77±0,19
16.03.20	0,74±0,07	0,85±0,14	0,68±0,09	0,68±0,17
17.03.20	0,63±0,06	0,88±0,11	0,58±0,10	0,61±0,20
18.03.20	0,53±0,07	0,78±0,10	0,52±0,11	0,64±0,20

Таблица 4. Средние значения полудиаметра раны

Дата	Группа № 2 Экспериментальный препарат	Группа № 3 Редецил®	Группа № 4 Видестим®	Группа № 5 Стизамет®
19.03.20	0,46±0,03	0,70±0,11	0,51±0,10	0,51±0,17
20.03.20	0,34±0,05	0,73±0,10	0,53±0,11	0,41±0,15
23.03.20	0,23±0,06	0,55±0,12	0,51±0,09	0,35±0,15
24.03.20	0,26±0,09	0,52±0,15	0,39±0,12	0,32±0,12
25.03.20	0,25±0,15	0,45±0,14	0,31±0,13	0,30±0
26.03.20	0,25±0,15	0,62±0,12	0,30±0,15	0,28±0,10

Таблица 5. Динамика значения полудиаметра раны по Стьюденту. Сравнимые группы: № 2 Экспериментальный препарат и № 5 Стизамет®

Дата эксперимента	Значение t-критерия Стьюдента	Показатель различия
18.02.20	1,34	Не значимы
19.02.20	1,04	Не значимы
20.02.20	0,28	Не значимы
21.02.20	0,32	Не значимы
25.02.20	0,28	Не значимы
26.02.20	1,11	Не значимы
27.02.20	1,06	Не значимы
28.02.20	1,41	Не значимы
02.03.20	1,94	Не значимы
03.03.20	1,99	Не значимы
04.03.20	1,51	Не значимы
05.03.20	1,59	Не значимы
06.03.20	1,26	Не значимы
10.03.20	1,12	Не значимы
11.03.20	1,41	Не значимы
12.03.20	1,25	Не значимы
13.03.20	0,59	Не значимы
16.03.20	0,33	Не значимы
17.03.20	0,1	Не значимы
18.03.20	0,52	Не значимы
19.03.20	0,29	Не значимы
20.03.20	0,44	Не значимы
23.03.20	0,74	Не значимы
24.03.20	0,4	Не значимы
25.03.20	0,33	Не значимы

Таблица 6. Толщина клеточного эпидермиса кожи заживающей ожоговой раны межлопаточной области спины крыс-самцов линии Wistar, 15–20 измерений, 26-й день опыта, n = 8♂ в группе

Воздействие	M ± m
Исследуемая смесь	11,85 ± 1,65
Редецил®	10,6 ± 3,27
Видестим®	8,51 ± 4,19
Стизамет®	9,33 ± 2,35

Результаты гистологических исследований препаратов заживающей кожи межлопаточной области спины крыс-самцов линии Wistar (окр.: ГЭ) показали, что нанесение испытуемой смеси сопровождалось обширным воспалением всех слоёв кожи, включая гиподерму. У одного животного был обнаружен абсцесс в дерме. Количество метафазных пластинок — 1–4 на 10 полей зрения при увеличении 40x15. У животных, получавших на заживающие раны Редecil® и Видестим® (мази с ретинола пальмитатом), развивалось несколько менее выраженное воспаление, однако количество метафазных пластинок не увеличивалось (1–4 на 10 полей зрения). Результаты гистологического исследования восстанавливающейся кожи после термического ожога под действием мази Стизамет® положительно отличались от других

меньшим воспалением (у 5 крыс из 8 признаки воспаления отсутствовали) и увеличением количества делящихся клеток до 7 на 10 полей зрения.

Обсуждение

В результате исследования установлено, что смесь ГЛС, используемых для приготовления готовых лекарственных средств, в своём действии на скорость заживления ожоговых ран у крыс-самцов линии Wistar не имеет преимуществ перед препаратами сравнения, в особенности перед мазью Стизамет®. Требуется фармацевтическая разработка, и такие документы нами уже разработаны [4, 5, 6].

Вывод

Из всех мазей и смеси ГЛС умеренное заживляющее действие оказывала только мазь Стизамет®.

Литература

1. Рева И.В., Одинцова И.А., Усов В.В., Обыденникова Т.Н., Рева Г.В. Оптимизация хирургической тактики лечения больных с глубокими термическими ожогами. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2017; 176(2):45–50. [Reva I.V., Odincova I.A., Usov V.V., Obydennikova T.N., Reva G.V. Optimizaciya hirurgicheskoy taktiki lecheniya bol'nyh s glubokimi termicheskimi ozhogami. Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova. — 2017; 176(2):45–50.]
2. Кобелев К.С., Мидленко В.И. Современное состояние проблемы местного консервативного лечения поверхностных и пограничных ожогов. Ульяновский медико-биологический журнал. — 2017; 172(4):8–19. [Kobelev K.S., Midlenko V.I. Sovremennoe sostoyanie problemy mestnogo konservativnogo lecheniya poverhnostnyh i pogranichnyh ozhogov. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. — 2017; 172(4):8–19.]
3. Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Крот С.А. и соавт. Модель псориаза у крыс линии Wistar. В сб.: Ретиноиды. Альманах № 36. М.: АО "Ретиноиды", — С. 52–58. [Nozdrin V.I., Kostyaeva M.G., Krot S.L. i soavt. Model' psoriaza u krys linii Wistar. V sb.: Retinoidy. Al'manah № 36. M.: AO "Retinoidy", — S. 52–58.]
4. Документированная процедура ДП-09-00125-2. Положение о фармацевтической разработке лекарственного препарата АО "Ретиноиды" (мазь, крем, гель, паста). [Dokumentirovannaya procedura DP-09-00125-2. Polozhenie o farmaceuticheskoy razrabotke lekarstvennogo preparata AO "Retinoidy" (maz', krem, gel', pasta).]
5. Документированная процедура ДП-09-01005-1. Положение о фармацевтической разработке лекарственного препарата АО "Ретиноиды" (стерильная эмульсия для наружного применения). [Dokumentirovannaya procedura DP-09-01005-1. Polozhenie o farmaceuticheskoy razrabotke lekarstvennogo preparata AO "Retinoidy" (nesteril'naya emul'siya dlya naruzhnogo primeneniya).]
6. Документированная процедура ДП-09-01004-1. Положение о фармацевтической разработке лекарственного препарата АО "Ретиноиды" (стерильный раствор). [Dokumentirovannaya procedura DP-09-01004-1. Polozhenie o farmaceuticheskoy razrabotke lekarstvennogo preparata AO "Retinoidy" (nesteril'nyy rastvor).]

Сведения об авторах

Ноздрин Константин Владимирович (Nozdrin) — директор, 8 (910) 400–01–42

Костяева Маргарита Гурьевна (Kostyaeva) — научный сотрудник, 8 (916) 206–83–69

Крот Сергей Леонидович (Krot) — технолог по разработке лекарственных и косметических средств, 8 (980) 658–67–63

Бородин Валерий Викторович (Borodin) — руководитель Экспериментальной биологической клиники, 8 (920) 811–23–98

Скребнева Елена Николаевна (Skrebneva) — специалист по обеспечению качества доклинических исследований, 8 (953) 617–42–58

Аванесова Наталья Ивановна (Avanesova) — заведующая гистологической лабораторией, 8 (953) 615–96–13



ШАМПУНЬ ДЕГТЯРНЫЙ БЕРЕСТИН®

- Помогает избавиться от зуда и успокоить кожу головы
- Оказывает противовоспалительное, антисептическое, регенерирующее действие
- Борется с причинами возникновения перхоти
- Бережно ухаживает за волосами и кожей головы
- Способствует укреплению и росту волос

Архипова Татьяна Викторовна (Arkhipova) — старший лаборант-гистолог, архивариус, 8 (953) 616–80–71

Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova) — провизор, 8 (920) 285–29–69

Старокольцева Наталья Николаевна (Starokoltseva) — специалист по работе с тест-системами, 8 (953) 613–57–60

Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) — заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (996) 162–51–64

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) — заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684–84–34

Участие авторов

Ноздрин К.В. — дизайн исследования

Костяева М.Г. — морфологическое исследование

Крот С.А. — приготовление исследуемой смеси и основы

Бородин В.В. — проведение эксперимента

Скребнева Е.Н. — контроль за качеством постановки эксперимента

Аванесова Н.И. — морфометрия ожоговых ран

Архипова Т.В. — ведение архивной документации

Крючкова Н.С. — хранение, выдача и уничтожение препаратов

Старокольцева Н.Н. — уход за тест-моделями

Хочунская Н.А. — документирование состояния животных

Ноздрин В.И. — написание и редактирование статьи

Конфликт интересов

Е.Н. Скребнева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева. Н.С. Крючкова работает провизором в фирме ООО "Фарм + Мед" г. Орла. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа утверждена Комиссией по биоэтике АО "Ретиноиды" (протокол № 008-19 — БЭЖ от 30.12.2019).

Автор, ответственный за переписку —

Ноздрин Константин Владимирович,
АО "Ретиноиды", e-mail: kvn@retinoids.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИНИМЕНТА НАФТАДЕРМ® В ЛЕЧЕНИИ АРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У МЫШЕЙ

В.И. Ноздрин, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова,
Н.С. Крючкова, Е.Н. Скребнева, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская, Е.С. Черныш
АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Цель исследования — изучить действие линимента Нафтадерм® на течение артрита коленного сустава, вызванного внутрисуставным введением раствора коллагеназы у мышей C57BL/6.

Материалы и методы. Шестьдесят мышей линии C57BL/6 были разделены на 6 групп: контрольная группа без лечения (n = 10), введение в сустав физиологического раствора (n = 10), нанесение на поверхность сустава мазевой основы (n = 10), введение в сустав однопроцентного раствора коллагеназы (n = 10), введение в сустав однопроцентного раствора коллагеназы и нанесение на поверхность сустава мазевой основы (n = 10), введение в сустав однопроцентного раствора коллагеназы и нанесение на поверхность сустава линимента Нафтадерм® (n = 10). На 11 день эксперимента всех животных подвергали аутопсии, коленный сустав изучали морфологически в световых микроскопах Primo Star и Axioskope 2 (Zeiss, Германия).

Результаты. Накожное нанесение линимента Нафтадерм® сопровождается снижением способности раствора коллагеназы повреждать структуры коленного сустава у мышей и уменьшать признаки их воспаления.

Вывод. Линимент Нафтадерм® при местном нанесении снижает способность внутрисуставного введения коллагеназы вызывать артрит у мышей.

Ключевые слова: коленный сустав, мыши C57BL/6, коллагеназа, линимент Нафтадерм®

EFFICACY OF NAPHTADERM® LINIMENT IN THE TREATMENT OF KNEE ARTHRITIS IN MICE

V.I. Nozdrin, M.G. Kostyaeva, V.V. Borodin, N.I. Avanesova, T.V. Arkhipova,
N.S. Kryuchkova, E.N. Skrebneva, N.N. Starokoltseva, N.A. Khochunskaya, E.S. Chernysh
J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region,
Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A

Summary

Objective. To study the effect of Naphtaderm® liniment on the course of arthritis of the knee joint caused by intraarticular injection of collagenase solution in C57BL/6 mice.

Materials and methods. Sixty C57BL / 6 mice were divided into 6 groups: no treatment control group (n = 10), injection of a saline solution into the joint (n = 10), application of an ointment base to the joint surface (n = 10), injection of a 1% collagenase solution into the joint (n = 10), injection of a 1% collagenase solution into the joint and application of an ointment base to the joint surface (n = 10), injection of a 1% collagenase solution into the joint and application of Naphtaderm® liniment to the joint surface (n = 10). Autopsy was performed in all mice on the eleventh day. The knee joints were examined morphologically by means of light microscopy (Zeiss, Germany).

Results. Application of Naphtaderm® liniment to the skin reduces the ability of collagenase solution to damage knee joint structures in mice and reduces the signs of inflammation.

Conclusion. Liniment Naphtaderm® applied topically reduces the ability of collagenase to induce arthritis in mice.

Key words: knee joint, C57BL/6 mice, collagenase, Naphtaderm® liniment

Актуальность темы

Изучение средств нестероидной природы, которые обладали бы не только обезболивающим, но и лечебным действием при артритах, является актуальной задачей, поскольку эта патология часто встречается у пожилых людей [1].

Целью настоящего исследования стало воссоздание на мышах модели артрита, вызванного внутрисуставным введением раствора коллагеназы с одновременным местным применением линимента Нафтадерм®.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 60 мышах линии C57BL/6 массой 16–18 г.

Животные получены из питомника "Андреевка" ФГБУН "НЦБМТ" ФМБА России. Содержание животных было таким же, как описанное ранее [2]. Все процедуры выполнены согласно утвержденному плану, утверждены Комиссией по этике (протокол № 005-20-БЭК от 28.05.2020 АО "Ретиноиды"). Животные были распределены по группам случайным образом: 6 групп по 10 мышей. Характеристика мазовой основы и линимента Нафтадерм® представлены в табл. 1 и 2, дизайн исследования — в описании и в табл. 3. Коллагеназа произведена компанией Biochemical Corporation (Вашингтон, США).

Таблица 1. Состав мазевой основы

Описание	Белая водноэмульсионная основа без активного компонента
Состав	
<i>Количество в 100,0 г</i>	
<i>Действующие вещества</i>	
Воск эмульсионный	8,0
Спирт этиловый 95%	10,0
Вода очищенная	до 100,0
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия) для доклинических исследований	

Таблица 2. Состав линимента Нафтадерм®

Лекарственный препарат	Линимент Нафтадерм®
Описание	Линимент коричневого цвета с характерным запахом
Состав	
<i>Количество в 100,0 г</i>	
Нефть нафталанская рафинированная	10,0
Воск эмульсионный	8,0
Спирт этиловый 95%	10,0
Вода очищенная	до 100,0
Препарат произведён АО "Ретиноиды" (г. Москва, Россия). Серийный выпуск.	

Таблица 3. Дизайн исследования

Группа, воздействие	n	Дни исследования											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1 Интактные	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Физ. раствор (Ф)	10	Ф	-	Ф	-	Ф	Ф	-	Ф	-	Ф	Э	
3 Мазевая основа (О)	10	-	О	-	О	-	-	О	-	О	-	Э	
4 Коллагеназа (К)	10	К	-	К	-	К	К	-	К	-	К	Э	
5 Коллагеназа + мазевая основа	10	К	О	К	О	К	К	О	К	О	К	Э	
6 Коллагеназа + Нафтадерм® (Н)	10	К	Н	К	Н	К	К	Н	К	Н	К	Э	

Обозначение: Э. — этаназия

Первая группа — интактные животные (без воздействия).

Вторая группа — группа мышей, которым в правый коленный сустав вводили

физиологический раствор. Разовая доза раствора (24 мкл) была равна дозе в группе номер четыре "Коллагеназа". Дни введения: 1-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й и 10-й.

Третья группа получала на поверхность правого коленного сустава 0,02 г мазевой основы. Дни нанесения: 2-й, 4-й, 7-й и 9-й.

Четвёртая группа получала в правый коленный сустав по 24 мкл 1% раствора коллагеназы. Дни введения: 1-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й и 10-й.

Пятая группа — мыши, которым наносили местно основу 0,02 г. Дни нанесения: 2-й, 4-й, 7-й и 9-й. 1% раствор коллагеназы вводили в правый коленный сустав на 1-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й и 10-й дни эксперимента.

Шестая группа — коллагеназа и Нафтадерм®. 1% раствор коллагеназы вводили на 1-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й и 10-й дни эксперимента в правый коленный сустав. Нафтадерм® наносили по 0,02 г на 2-й, 4-й, 7-й и 9-й дни.

На 11 день эксперимента всех животных подвергали аутопсии. Для морфологического исследования забирали правый коленный сустав. Фиксировали в 10% нейтральном формалине, вырезали, обезвоживали, декальцинировали, пропитывали парафином, срезы окрашивали гематоксилином и эозином (по стандартным методикам) и анализировали в световых микроскопах Primo Star и Axioskope 2 (Zeiss, Германия).

Полученные результаты

При проведении ежедневных осмотров коленные суставы справа и слева у интактных мышей и у животных, получавших в сустав физиологический раствор (или на сустав мазевую основу), в течение всего периода наблюдения не отличались друг от друга.

У животных из групп, получавших коллагеназу, развивалась хромота на правую заднюю конечность. После 4-го дня наблюдения к хромоте присоединялись отёчность и гиперемия, которые сохранялись до завершения наблюдения.

При морфологическом исследовании суставов от интактных мышей суставные поверхности были хорошо видны, не изменены, представлены гиалиновым хрящом.

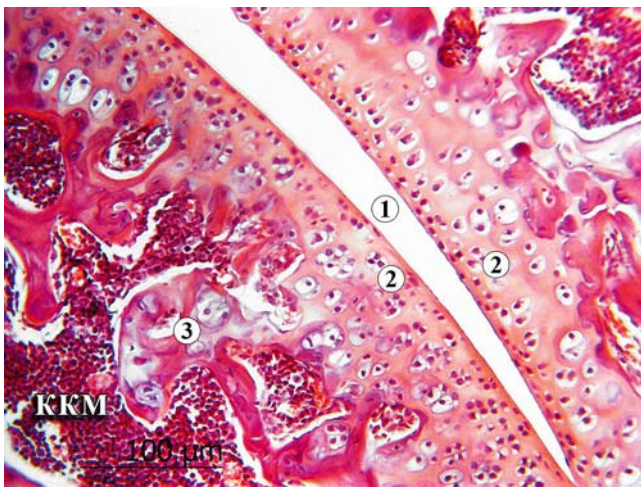
Хондроциты сформированы в изогенные группы. Территориальный и интертерриториальный матрикс хорошо визуализирован, синовиальные пространства — без изменений. Губчатая кость образует костномозговые полости (*микрофото 1*).

Животным, которым наносили мазевую основу, коленный сустав также не имел признаков морфологических изменений. У 5 из 6 мышей, получавших в коленный сустав по 24 мкл 1% раствора коллагеназы, были видны дегенеративные изменения суставной по-

верхности хряща, эрозии и другие проявления действия фермента (*микрофото 2*).

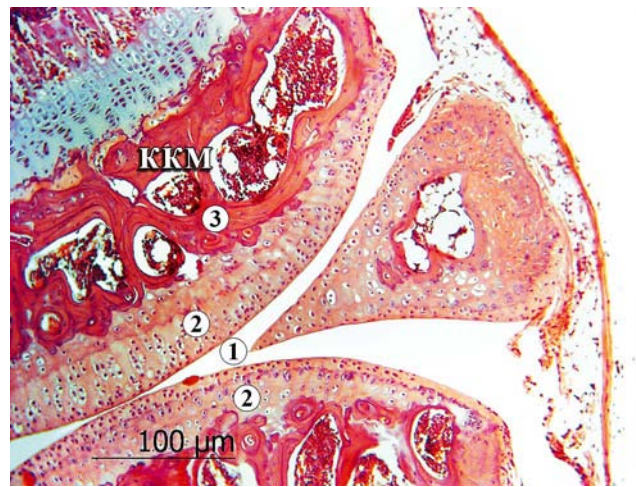
У мышей, получавших коллагеназу и основу, последняя не отменяла ферментативной активности фермента (*микрофото 3, 4*).

У 3 животных из 6, которым вводили коллагеназу и наносили линимент Нафтадерм®, изменения в суставе либо отсутствовали, либо отмечалось повреждение менисков, но отёк и повреждения окружающих тканей были менее выраженными (*микрофото 5*).



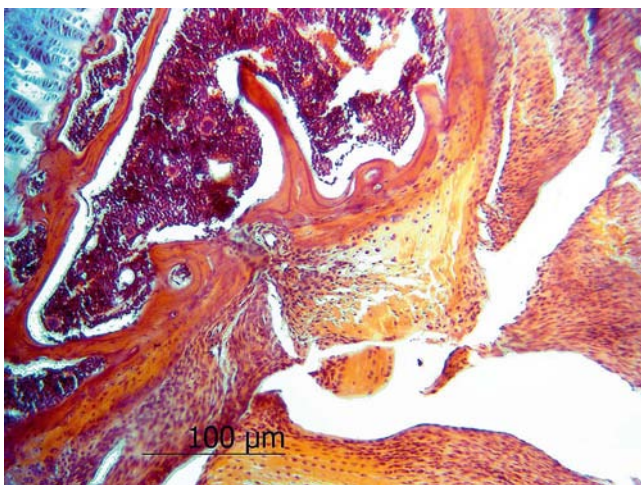
Микрофото 1. Коленный сустав интактного животного. Окр.: ГЭ. Обозначения: 1 – полость сустава, 2 – гиалиновый хрящ, 3 – костная ткань, КKM – красный костный мозг.

Figure 1. The knee joint of an intact animal. HE stain. Designation: 1 – joint cavity, 2 – hyaline cartilage, 3 – bone tissue, KKM (RBM) – red bone marrow.



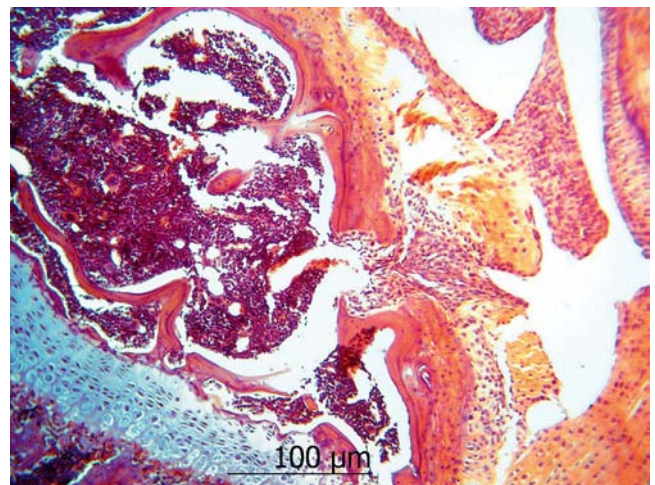
Микрофото 2. Коленный сустав животного, получавшего мазевую основу. Окр.: ГЭ. Обозначения — как на микрофото 1.

Figure 2. The knee joint of an animal applied with an ointment base to the joint surface. HE stain. Designation — as on Figure 1.



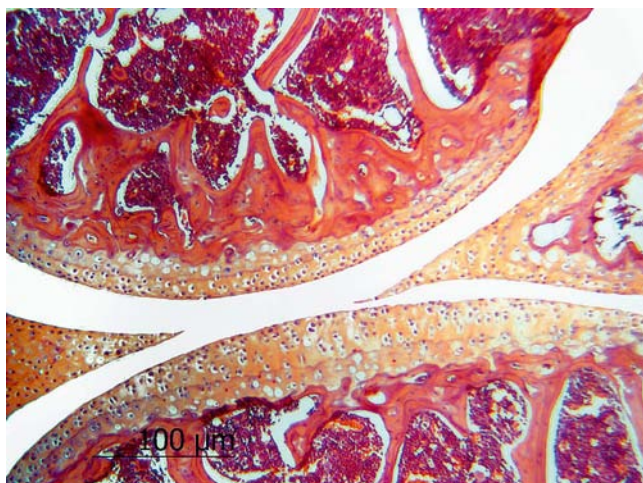
Микрофото 3. Коленный сустав мыши, получавшей в полость сустава раствор коллагеназы. Окр.: ГЭ. Дегенеративные изменения.

Figure 3. The knee joint of an animal injected with a 1% collagenase solution into the joint. HE stain. Degeneration.



Микрофото 4. Коленный сустав мыши, получавшей в полость сустава раствор коллагеназы и наочно — мазевую основу. Окр.: ГЭ. Дегенеративные изменения.

Figure 4. The knee joint of an animal injected with a 1% collagenase solution into the joint and applied with an ointment base to the joint surface. HE stain. Degeneration.



Микрофото 5. Коленный сустав мыши, которой в суставную полость вводили раствор коллагеназы и на кожу — линимент Нафтадерм®. Окр.: ГЭ. Небольшие изменения внутрисуставных структур.

Figure 5. The knee joint of an animal injected with a 1% collagenase solution into the joint and applied with Naphthaderm® liniment. HE stain. Small changes in intraarticular structures.

Обсуждение полученных данных

Остеоартроз и ревматоидный артрит — наиболее часто встречающиеся заболевания суставов стареющего человека, которые сопровождаются поражением хрящевой и

костной ткани, синовиальных оболочек, появлением анкилозов и деформаций [1]. Избранная модель артрита коленного сустава у мышей, вызванного внутрисосудистым введением раствора коллагеназы, напоминает это заболевание у человека.

Линимент Нафтадерм® предупреждает, либо уменьшает признаки воспаления при экспериментальном артрите.

Вывод

Линимент Нафтадерм® уменьшает признаки воспаления при артрите, вызванным внутрисуставным введением раствора коллагеназы.

Литература

1. В.Н. Анохин. В кн. Руководство по геронтологии и гериатрии. Т. 3. М.: Геотар–Медиа, — 2010. — С. 817–829 и 857–866. [V.N. Anohin. V kn. Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii. T. 3. M.: Geotar–Media, — 2010. — S. 817–829, 857–866. (In Russ.)]
2. Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Крот С.А. и соавт. Модель псориаза у крыс линии Wistar. В сб.: Ретиноиды. Альманах № 36. М.: АО "Ретиноиды", — С. 52–58. [Nozdrin V.I., Kostyaeva M.G., Krot S.L. i soavt. Model' psoriaza u krys linii Wistar. V sb.: Retinoidy. Al'manah № 36. M.: AO "Retinoidy", — S. 52–58.]

Сведения об авторах

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) — докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе

Костяева Маргарита Гурьевна (Kostyaeva) — научный сотрудник

Бородин Валерий Викторович (Borodin) — руководитель Экспериментальной биологической клиники

Аванесова Наталья Ивановна (Avanesova) — заведующая гистологической лабораторией

Архипова Татьяна Викторовна (Arkipova) — старший лаборант-гистолог, архивариус

Крючкова Наталья Сергеевна (Kryuchkova) — провизор

Скребнева Елена Николаевна (Skrebneva) — специалист по обеспечению качества доклинических исследований

Старокольева Наталия Николаевна (Starokoltseva) — специалист по работе с тест-системами

Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) — ветеринарный врач, заведующая биологической лабораторией

Черныш Екатерина Сергеевна (Chernysh) — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Участие авторов

Ноздрин В.И. — дизайн исследования, текст

Костяева М.Г. — морфологическое исследование

Бородин В.В. — постановка эксперимента

Аванесова Н.И. — изготовление гистологических препаратов

Архипова Т.В. — ведение архивной документации

Крючкова Н.С. — хранение выдача и уничтожение остатков препаратов

Скребнева Е.Н. — контроль качества

Старокольева Н.Н. — уход за животными

Хочунская Н.А. — макронаблюдение за животными

Черныш Е.С. — подготовка текста к публикации

Конфликт интересов

Костяева М.Г. и Скребнева Е.Н. преподают гистологию, цитологию и эмбриологию в РУДН (г. Москва) и ФГБОУ ВО "ОГУ имени И.С. Тургенева" (г. Орёл), Крючкова Н.С. работает провизором в компании ООО "Фарм+Мед" (г. Орёл). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа утверждена на Совете по этике АО "Ретиноиды" (протокол № 005-20-БЭК от 28.05.2020).

Автор, ответственный за переписку —

Ноздрин Владимир Иванович, АО "Ретиноиды", e-mail: balakin@retinoids.ru

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ДЕРМАТОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАЦИАЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Резюме

Цель исследования — изучить возможность использования метода дерматоскопии для оценки эффективности лечения некоторых фациальных дерматозов.

Материалы и методы. Дерматоскопию поражённых участков кожи на аппарате РДС-2 проводили до и после 30 дней терапии пациентам обоего пола, возрастом 18–65 лет с диагнозами "угревая болезнь", "розацеа", "периоральный дерматит", "себорейный дерматит", осложнёнными или неосложнёнными дерматитом, ассоциированным с клещами рода *Demodex*.

Результаты. Показана оценка эффективности лечения акнеподобных дерматозов с помощью метода дерматоскопии.

Вывод. Метод дерматоскопии позволяет вести фотопротоколирование динамики течения угревой болезни, розацеа, периорального дерматита, себорейного дерматита.

Ключевые слова: дерматоскопия, акне, розацеа, лечение дерматитов

TREATMENT OF SOME FACIAL DERMATOSIS EFFECTIVENESS EVALUATION BY THE DERMATOSCOPY METHOD

K.N. Pustovaya, V.I. Nozdrin

J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow Region, Balashikha (md. Ceramic), st. Svobody, 1A

Summary

The aim of the study was to study the possibility of using the dermatoscopy method to assess the effectiveness of some facial dermatoses treatment.

Materials and methods. Dermatoscopy of the affected skin areas using the RDS-2 machine was performed before and after 30 days of therapy in patients of both sexes, aged 18–65 years with diagnoses of acne, rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis, complicated or uncomplicated by dermatitis associated with Demodex mites.

Results. The effectiveness of the treatment of acne-like dermatoses using dermatoscopy was demonstrated.

Conclusion. The dermatoscopy method makes it possible to record the dynamics of acne, rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis.

Key words: dermatoscopy, acne, rosacea, dermatitis treatment

Введение

Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия) — неинвазивный метод оптической диагностики заболеваний кожи, позволяющий увеличить изучаемый объект в 6–40 раз. Первое упоминание о микроскопии кожи относится к 1663 году [1]. J.C. Kolhaus исследовал кровеносные сосуды ногтей. В 1893 г. Р. Унна обнаружил, что роговой слой эпидермиса препятствует проникновению света в глубокие слои кожи и ввёл термин "диаскопия" [2]. В 1920 году Saphier [3] описал микроскопию кожи пациентов с сифилисом, туберкулёзом и ввёл термин "дерматоскопия".

В настоящее время этот метод применяется для диагностики пигментных, сосудистых, соединительнотканых и др. поражений кожи. Происходит разработка технически более совершенного оборудования

и новых алгоритмов диагностики опухолевых и неопухолевых элементов [4].

Целью настоящей работы стала оценка эффективности лечения некоторых фациальных дерматозов с помощью дерматоскопии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 пациентов обоего пола, в возрасте 18–65 лет с установленными диагнозами "угревая болезнь", "розацеа", "периоральный дерматит", "себорейный дерматит", осложнёнными или неосложнёнными дерматитом, ассоциированным с клещами рода Demodex. Диагнозы поставлены на основании анамнеза и клинической картины обследуемых, а также результатов соскобов, взятых с поражённых участков кожи. Дерматоскопию поверхностей кожных покровов осуществляли до начала и через 30 дней терапии, проводимой согласно клиническим рекомендациям [5], на аппарате

РДС-2 по ТУ 26.60.12-001-18849919-2017 (Россия). Результаты оценивали визуально по наличию первичных воспалительных элементов, изменению их окраски и размеров, а также появлению вторичных элементов (эксфолиации, трещины, рубцы и т.д.).

Полученные результаты

С помощью дерматоскопа ($\times 10$) получены изображения кожи лица пациентов с угревой болезнью, розацеа, периоральным дерматитом, себорейным дерматитом, осложнёнными

или неосложнёнными дерматитом, ассоциированным с клещами рода *Demodex* (рис. 1–8). Выявлено уменьшение эритемы, количества воспалительных элементов, компонентов сосудистого характера (телеангиэктазий), а также появление вторичных морфологических элементов кожи (пигментации, корочки, чешуйки, рубцы).

Обсуждение

Durdu M. и соавт. [5] с помощью дерматоскопии подтвердили паразитарную,



Рис. 1. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозом "угревая болезнь" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 1. Dermatoscopic images skin of a patient with acne before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 2. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозами "угревая болезнь" и "дерматит, ассоциированный с клещами *Demodex*" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 2. Dermatoscopic images skin of a patient with acne and dermatitis associated with *Demodex* mites before (left) and after 30 days of treatment (right).

бактериальную или вирусную этиологию фолликулитов у 240 пациентов. Точность результатов дерматоскопии составила 73,7%. Целью исследования R. Segal и соавт. [6] стало выявление клещей рода *Demodex* с использованием метода дерматоскопии у пациентов с различными поражениями кожи лица. Точность обнаружения паразитов составила 95%. Эти данные говорят о высокой эффективности метода дерматоскопии в дерматологической практике, в частности, при

распознавании клещей рода *Demodex*. Преимуществом метода является возможность фотопротokolирования динамики лечения некоторых фациальных дерматозов.

Вывод

Метод дерматоскопии позволяет вести фотопротokolирование динамики течения угревой болезни, розацеа, периорального и себорейного дерматитов.



Рис. 3. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозом "периоральный дерматит" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 3. Dermatoscopic images skin of a patient with perioral dermatitis before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 4. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозами "периоральный дерматит" и "дерматит, ассоциированный с клещами *Demodex*" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 4. Dermatoscopic images skin of a patient with perioral dermatitis and dermatitis associated with *Demodex* mites before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 5. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозом "розацеа" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 5. Dermatoscopic images skin of a patient with rosacea before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 6. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозами "розацеа" и "дерматит, ассоциированный с клещами Demodex" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 6. Dermatoscopic images skin of a patient with rosacea and dermatitis associated with Demodex mites before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 7. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозом "себорейный дерматит" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).

Fig. 7. Dermatoscopic images skin of a patient with seborrheic dermatitis before (left) and after 30 days of treatment (right).



Рис. 8. Дерматоскопические изображения кожи пациента с диагнозами "себорейный дерматит" и "дерматит, ассоциированный с клещами *Demodex*" до начала (слева) и после 30 дней лечения (справа).
Fig. 8. Dermatoscopic images skin of a patient with seborrheic dermatitis and dermatitis associated with *Demodex* mites before (left) and after 30 days of treatment (right).

Литература

1. Gilje O., O'Leary P.A., Baldes E.Y. Capillary microscopic examination in skin disease // Arch. Dermatol. — 1958; 68: 136–145.
2. Unna P. Die Diaskopie der Hautkrankheiten // Berl. Klein. Wochenschr. — 1893; 42: 1016–1021.
3. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung // Arch. Dermatol. Syphilol. — 1920; 128: 1–19.
4. В.Ю. Сергеев, Ю.Ю. Сергеев. Применение дерматоскопии в практической дерматологии // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. — 2018. № 1. — С. 8–15. [V.YU. Sergeev, YU.YU. Sergeev Primenenie dermatoskopii v prakticheskoy dermatologii // Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik. — 2018. № 1. — P. 8–15. (In Russ.)]
5. Кубанова А.А. (ред.). Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём // 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, — 2016. — С. 768. [Kubanova A.A. (red.) Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem // 5-e izd., pererab. i dop. — M.: Delovoj ekspress, — 2016. — P. 768. (In Russ.)]
6. Durdu M., Errichetti E., Eskiocak A. H., Ilkit, M. (). High accuracy of recognition of common forms of folliculitis by dermoscopy: an observational study. Journal of the American Academy of Dermatology. — 2019; 81(2): 463–471. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.054
7. Segal R., Mimouni D., Feuerman H., Pagovitz O., David M. Report: Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. International Journal of Dermatology. — 2010; 49(9):1018–1023. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04495.x

Сведения об авторах

Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya K.N.) — врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", г. Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-6108-8902>

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin V.I.) — врач-гистолог, докт. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе АО "Ретиноиды", г. Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8488-0778>

Участие авторов

Пустовая К.Н. — дизайн исследования, фотопротоколирование материалов, текст работы
Ноздрин В.И. — научное редактирование работы

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор, ответственный за переписку —

Пустовая Кристина Николаевна, АО "Ретиноиды",
 e-mail: pustovaya@retinoids.ru

ПОДВИЖНОСТЬ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX ПРИ ДОБАВЛЕНИИ ЩЁЛОЧИ IN VITRO

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Целью исследования явилось изучение подвижности клещей рода Demodex в условиях нахождения в щёлочной среде и без неё in vitro.

Материалы и методы

Для исследования была взята щёлочь NaOH, 0,1%, присутствующая в большинстве очищающих средств для кожи. Исследование выполнено на клещах рода Demodex, полученных от добровольцев, у которых методом соскоба осуществляли взятие содержимого сально-волосяных комплексов. Под микроскопом оценивали подвижность клещей рода Demodex при нахождении их в условиях щелочной среды и при её отсутствии. 0,1–0,2 мл раствора NaOH, 0,1% мерной пипеткой наносили на предметное стекло, затем препаровальной иглой смешивали раствор щёлочи с содержимым соскоба. После подсыхания процедуру повторяли. В опыты отбирали особей с выраженной двигательной активностью. Изучение проводили в условиях температуры +22–24 °С, в присутствии воздуха, в темноте. Подвижность оценивали по двигательной активности ротового аппарата, конечностей и перемещению клещей в пространстве каждые 3 часа под микроскопом Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). При обнаружении двигательной активности у клеща результат оценивали как положительный "+", в ином случае — как "-".

Результаты исследования

Результаты исследования подвижности клещей рода Demodex в условиях нахождения в щелочной среде и её отсутствии in vitro представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1 и 2, при отсутствии щелочной среды жизнеспособность особей

составляла до 7 суток, в щелочной среде — до 6 часов.

Таблица 1. Подвижность клещей рода Demodex при добавлении NaOH, 0,1% in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч			
		0	3	6	9
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	-	-
	№ 2	+	+	-	-
	№ 3	+	+	-	-
	№ 4	+	+	-	-
	№ 5	+	+	-	-
Конечности	№ 1	+	+	-	-
	№ 2	+	+	-	-
	№ 3	+	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	-	-
	№ 2	+	-	-	-
	№ 3	+	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-

Таблица 2. Подвижность клещей рода Demodex в естественной питательной среде in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-	-

Представленные данные показывают, что подвижность клещей рода *Demodex* в условиях щелочной среды составляет до 6 часов, а в её отсутствии — до 7 суток.

Вывод

При наличии щелочной среды жизнеспособность клещей сохраняется до 6 ч., а при её отсутствии — до 7 сут.

ПОДВИЖНОСТЬ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX В УСЛОВИЯХ СВЕТОВОГО РАЗДРАЖИТЕЛЯ IN VITRO

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Целью исследования явилось изучение подвижности клещей рода *Demodex* в условиях действия светового раздражителя in vitro.

В задачи исследования входило:

1. Определение подвижности клещей рода *Demodex* в условиях отсутствия действия светового раздражителя.

2. Определение подвижности клещей рода *Demodex* при нахождении в условиях действия светового раздражителя.

Материалы и методы

Для исследования была выбрана светодиодная лампа, 25 led, 220V, 8W, D213, white, имеющая усреднённые характеристики освещения. Исследование выполнено на клещах рода *Demodex*, полученных от добровольцев, у которых методом соскоба осуществляли взятие содержимого сально-волосяных комплексов. Оценивали подвижность клещей рода *Demodex* при нахождении их в условиях действия света и без него. В исследование отбирали особей с выраженной двигательной активностью. Изучение проводили в условиях температуры +22–24 °С, в присутствии воздуха, в естественной питательной среде. Жизнеспособность клещей оценивали по двигательной активности ротового аппарата, конечностей и перемещению клещей в материале каждые 3 часа на микроскопе Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). При обнаружении двигательной активности у клеща результат оценивали как положительный "+", в ином случае — как "-".

Результаты исследования

Результаты исследования подвижности клещей рода *Demodex* в условиях действия светового раздражителя in vitro представлены в табл. 1. Сравнение проводили на клещах, полученных и содержавшихся в тех же условиях, но без света (табл. 2).

Таблица 1. Подвижность клещей рода *Demodex* на свету in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		0	3	6	9	12	15	18	21
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-

Как видно из таблиц, на момент начала эксперимента в материалах соскобов были выявлены клещи *Demodex*. Нахождение паразитов в условиях действия светового раздражителя, в естественной питательной среде, при температуре +22–24 °С, в присутствии воздуха сохраняет жизнеспособность клещей рода *Demodex* до 20 ± 0,4 ч. При отсутствии светового раздражителя — до 144 ± 4 ч.

Таблица 2. Подвижность клещей рода *Demodex* в отсутствии света *in vitro*

Вид подвижности	№ клещи	Время нахождения в термостате, ч						
		24	48	72	96	120	144	168
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-

Таким образом, на свету подвижность клещей рода *Demodex* меньше, чем в темноте. Первым прекращается движение тела в пространстве — наиболее сложный вид движения. Возможно, по этой причине паразиты наиболее активны ночью.

Выводы

При наличии светового раздражителя двигательная активность клещей сохраняется до $20 \pm 0,4$ ч; при отсутствии светового раздражителя двигательная активность клещей сохраняется до 144 ± 4 ч.

ПОДВИЖНОСТЬ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX В АНАЭРОБНЫХ УСЛОВИЯХ IN VITRO

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Целью исследования явилось изучение подвижности клещей рода *Demodex* в анаэробных условиях *in vitro*.

В задачи исследования входило:

1. Определение подвижности клещей рода *Demodex* при нахождении их в анаэробных условиях *in vitro*.

2. Определение подвижности клещей рода *Demodex* при нахождении их в аэробных условиях *in vitro*.

Материалы и методы

Для исследования была выбрана анаэробная среда обитания клещей рода *Demodex* (газогенераторная система для инкубации в анаэробной атмосфере Anaerocult A mini, Merck, Germany). Валидацию анаэробных условий проводили с помощью тест-полосок (Anaerotest, Merck, Germany). Исследование выполнено на клещах рода *Demodex*, взятых от 3 добровольцев, у которых методом соскоба осуществляли взятие содержимого сально-волосяных комплексов. Под микроскопом

оценивали состояние подвижности клещей рода *Demodex* в анаэробных и аэробных условиях среды. В опыты отбирали особей с выраженной двигательной активностью. Сравнение проводили в условиях температуры $+22-24$ °С, в присутствии воздуха, в темноте. Жизнеспособность клещей оценивали по двигательной активности ротового аппарата, конечностей и перемещению клещей в материале каждые 3 часа на микроскопе Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). При обнаружении двигательной активности у клеща результат оценивали как положительный "+" и как отрицательный "-" при отсутствии подвижности каждого из изученных видов движений.

Результаты исследования

Результаты исследования продолжительности жизни клещей рода *Demodex* в анаэробных и аэробных условиях среды представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Подвижность клещей рода *Demodex* в анаэробных условиях *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч									
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Как видно из таблиц, на момент начала эксперимента в материалах соскобов были выявлены клещи *Demodex*. Нахождение паразитов в анаэробных условиях, в естественной питательной среде, при температуре +22–24 °С, в темноте сохраняет их жизнеспособность до 22 часов. В аэробных условиях жизнеспособность особей составляет до 168 ч.

Таким образом, в анаэробных условиях среды подвижность клещей рода *Demodex* меньше, чем в аэробных. Первым прекраща-

Таблица 2. Подвижность клещей рода *Demodex* в аэробных условиях *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 5	+	+	+	+	+	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-	-

ется движение тела в пространстве — наиболее сложный вид движения, требующий больших энергетических затрат, которые невозможны в отсутствии кислорода.

Вывод

При нахождении в аэробной среде двигательная активность клещей сохраняется до 168 ч; при нахождении в анаэробной среде двигательная активность клещей сохраняется до 24 ч.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX IN VITRO

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Целью исследования явилось изучение влияния температуры на продолжительность жизни клещей рода *Demodex in vitro*.

В задачи исследования входило:

1. Определение подвижности клещей рода *Demodex* при температуре от +18 °С до +26 °С.

2. Определение подвижности клещей рода *Demodex* в условиях нахождения при температуре +41 °С и +47 °С.

Материалы и методы

Клещи получены от 10 добровольцев, в возрасте от 30 до 60 лет, у которых с помощью скальпеля осуществляли взятие содержимого сально-волосяных комплексов. В исследование были отобраны 35 живых активных клещей (по 5 особей в группе) на стадии имаго. Для опыты отбирали особей с выраженной двигательной активностью. Изучение проводили в аэробных условиях

естественной питательной среды паразитов, в темноте. Жизнеспособность особей оценивали по подвижности их ротового аппарата, конечностей и перемещению клещей в пространстве каждые 24 часа на микроскопе Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия).

Работу проводили в термостате (ТС-1/20 СПУ термостат электрический суховоздушный). Исследование выполнено в аэробных условиях, естественной среде паразитов, в темноте. Под микроскопом оценивали подвижность клещей рода Demodex при нахождении их в термостате в выбранном температурном диапазоне.

Жизнеспособность клещей оценивали по двигательной активности ротового аппарата, конечностей и активного перемещения клещей в материале каждые 24 часа. При обнаружении двигательной активности клеща результат оценивали как положительный "+", в ином случае — как отрицательный "-".

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 1–7.

Как видно из таблиц, на момент начала эксперимента у всех добровольцев в материалах соскобов были выявлены клещи Demodex. Нахождение паразитов в аэробных условиях, в их естественной среде и при температуре +22–26 °С, в темноте клещи сохраняют подвижность до 192 часов. При нахождении их

Таблица 2. Подвижность клещей рода Demodex в условиях +20 °C in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч						
		24	48	72	96	120	144	168
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-
	№ 4	+	+	+	+	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Подвижность клещей рода Demodex в условиях +22 °C in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-

Таблица 1. Подвижность клещей рода Demodex в условиях +18 °C in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч						
		24	48	72	96	120	144	168
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-
	№ 3	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-

Таблица 4. Подвижность клещей рода Demodex в условиях +24 °C in vitro

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 5	+	+	+	+	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-

Таблица 5. Подвижность клещей рода *Demodex* в условиях +26 °C *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	-	-	-	-	-	-

Таблица 6. Подвижность клещей рода *Demodex* в условиях +41 °C *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч		
		0,1	0,5	1
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	-
	№ 2	+	+	-
	№ 3	+	+	-
	№ 4	+	+	-
	№ 5	+	-	-
Конечности	№ 1	+	+	-
	№ 2	+	+	-
	№ 3	+	-	-
	№ 4	+	-	-
	№ 5	+	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	-	-
	№ 2	+	-	-
	№ 3	+	-	-
	№ 4	+	-	-
	№ 5	+	-	-

Таблица 7. Подвижность клещей рода *Demodex* в условиях +47 °C *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч		
		0,1	0,25	0,5
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	-
	№ 2	+	+	-
	№ 3	+	+	-
	№ 4	+	-	-
	№ 5	+	-	-
Конечности	№ 1	+	+	-
	№ 2	+	-	-
	№ 3	+	-	-
	№ 4	+	-	-
	№ 5	+	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	-	-
	№ 2	+	-	-
	№ 3	+	-	-
	№ 4	+	-	-
	№ 5	+	-	-

в +18–20 °C — до 168 часов. При нахождении паразитов в аэробных условиях, в их естественной среде и при температуре +41 °C — подвижность сохраняется до 1 часа. При нахождении их в +47 °C — до 30 мин. Под действием (высокой) температуры первым прекращается наиболее сложный вид движения — перемещение в пространстве. Последним — двигательная активность ротового аппарата.

Вывод

В условиях нахождения в пределах температуры +22–26 °C подвижность клещей рода *Demodex* сохраняется до 192 ± 12 ч, при +18–20 °C — до 168 ± 11 ч, при +41 °C — до 1 ч ± 10 мин, при +47 °C — до 30 мин ± 3 мин.

ПОДВИЖНОСТЬ КЛЕЩЕЙ РОДА DEMODEX В ЕСТЕСТВЕННОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ IN VITRO

К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

АО "Ретиноиды", Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А

Целью исследования явилось изучение подвижности жизни клещей рода *Demodex* при нахождении в естественной питательной среде (содержимое сально-волосяных комплексов) *in vitro*.

В задачи исследования входило:

1. Определение подвижности клещей при нахождении в условиях естественной питательной среды (содержимое сально-волосяных комплексов) *in vitro*.

2. Определение подвижности клещей при нахождении без естественной питательной среды *in vitro*.

Материалы и методы

Для исследования была выбрана естественная питательная среда клещей рода *Demodex* (содержимое сально-волосяных комплексов). Исследование выполнено на 10 клещах от 3 добровольцев, у которых методом соскоба осуществляли взятие содержимого сально-волосяных комплексов. Под микроскопом оценивали подвижность клещей при нахождении их в условиях естественной среды и без неё. Для выделения особей из питательной среды использовали препаровальную иглу, перемещая её паразитов на свободную сторону предметного стекла. В опыты отбирали особей с выраженной двигательной активностью. Изучение проводили при температуре +22–24 °С, в аэробных условиях, в темноте. Жизнеспособность клещей оценивали по наличию подвижного ротового аппарата, конечностей и перемещению клещей в материале каждые 3 часа (при отсутствии питательной среды) и каждые 24 часа — при нахождении клеща в среде обитания. Подвижность оценивали под микроскопом Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). Двигательную активность оценивали как положительную "+" или как отрицательную "-" при её отсутствии.

Результаты исследования

Результаты исследования подвижности клещей рода *Demodex* в условиях нахождения в естественной питательной среде и без неё *in vitro* представлены в табл. 1 и 2.

На момент начала эксперимента в материалах соскобов были выявлены клещи *Demodex*. Паразиты, находившиеся в условиях естественной питательной среды, при температуре +22–24 °С, в присутствии воздуха и в темноте сохраняли подвижность до 168 ± 6 ч. При отсутствии среды подвижность особей составляла до 21 ± 1 ч.

Таким образом, при нахождении в условиях естественной питательной среды подвижность клещей рода *Demodex* сохраняется дольше, чем при её отсутствии. Первым прекращается движение тела в пространстве.

Таблица 1. Подвижность клещей рода *Demodex* в естественной питательной среде *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч							
		24	48	72	96	120	144	168	192
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 5	+	+	+	+	+	+	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	+	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-

Таблица 2. Подвижность клещей рода *Demodex* без естественной питательной среды *in vitro*

Вид подвижности	№ клеща	Время нахождения в термостате, ч								
		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Ротовой аппарат	№ 1	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	№ 2	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	№ 3	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	№ 4	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Конечности	№ 1	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	№ 3	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	№ 4	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Перемещение в пространстве	№ 1	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 2	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	№ 3	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	№ 4	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	№ 5	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Вывод

При наличии естественной питательной среды подвижность клещей сохраняется до 168 ± 6 ч, без неё — до 23 ± 1 ч.

Участие авторов — см. обзор "Клещи рода Demodex. Причина или сопутствие некоторым заболеваниям кожи" в настоящем альманахе (стр. 27).

ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРВИТАМИНОЗЕ А

Н.И. Аванесова¹, В.В. Бородин¹, К.С. Гузев¹, М.Е. Иванова¹, Н.С. Крючкова¹, Т.А. Ломановская²,
Е.Н. Скребнева¹, О.Е. Хорошаев², Е. Е. Цуканов², В.И. Ноздрин¹

¹ АО "Ретиноиды", Балашиха, Московская обл., Россия;

² ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова"
Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
Москва, Россия

Целью — проанализировать изменения морфологии эритроцитов при передозировке ретинола пальмитата и сопоставить их с динамикой изменения его концентрации в крови.

Материал и методы

Работа проведена на 70 крысах-самцах линии Wistar с изначальной массой 280 ± 10 г, полученных из питомника "Андревка" ФГБУ "НЦБМТ" ФМБА РФ. Содержание и уход за животными соответствовали нормативам, изложенным в Приказе Минздравсоцразвития России № 199н от 15 августа 2016 г. Процедуры утверждены комиссией по этике АО "Ретиноиды" (протокол № 007-18 БЭК экспериментальной биологической клиники АО "Ретиноиды" от 03.12.2018 г.). Животные разделены на 2 группы по 35 голов. Распределение было случайным. Для моделирования гипервитаминоза А ежедневно в течение 6 дней в утренние часы каждой крысе мягким зондом (Metris, Netherlands) в желудок вводили раствор витамина А (55% масляный раствор РП) в объеме, соответствующим дозе 0.64 мг/г. Препарат готовили в лаборатории АО "Ретиноиды" и хранили в холодильнике. Перед введением каждое животное взвешивали. Группа сравнения получала растворитель — рапсовое масло. У крыс экспериментальной группы ежедневно оценивали наличие и характер внешних признаков гипервитаминоза А. Животных выводили из эксперимента в CO₂ — камере. Кровь для исследования забирали ежедневно из нижней полой вены от 5 крыс каждой группы. После изготовления мазков кровь центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин и хранили в холодильнике. Содер-

жание РП в сыворотке крови определяли методом ВЭЖХ с применением градиентного элюирования. Программа валидации была спланирована в соответствии с драфт-руководством Европейского медицинского агентства*. Использовали хроматографическую систему Shimadzu LC — 20 Prominence (Japan), оснащённую термостатом для колонок, дегазатором, автосамплером с системой охлаждения образцов и диодно-матричным детектором SPD — M20A. Пробоподготовку проводили путём осаждения белков метанолом с последующим центрифугированием. Для этого к 1.25 мл сыворотки добавляли 1.3 мл метанола и 0.25 мл метанольного раствора стандартных образцов бутилгидроксанизола и бутилгидрокситолуола в качестве антиоксидантов для стабилизации исследуемых образцов (по 6 мкг/мл), встряхивали на шейкере в течение 10 сек, центрифугировали в течение 15 мин при 8000 об/мин, надосадочную прозрачную жидкость переносили в виалы из светозащитного стекла для инъектирования. Калибровочные растворы готовили путём добавления растворов стандартных образцов ретинола пальмитата к сыворотке интактных животных. Хроматографическое разделение проводили на колонке Phenomenex Luna размером 4.6×150 мм, заполненной октадецилсиланом с диаметром частиц 5 мкм и диаметром пор 100 А. Элюирование осуществляли по градиентному режиму. В качестве элюента А использовали смесь метанола, воды и фосфорной кислоты в объемном соотношении 90:10:3, в качестве элюента Б — метанол. Колонку термостатировали при 23 ± 0.1 °С.

* Guideline on validation of bioanalytical methods (draft), London (2009).

Температура автосамплера составляла 22 ± 0.1 °С. Объем вводимой пробы — 20 мкл. Время удерживания ретинола пальмитата — около 27 мин. Элюирующиеся с колонки пики ретинола пальмитата детектировали в УФ- спектре при длине волны 325 нм с последующей фиксацией результатов и их компьютерной обработкой. Содержание РП в сыворотке крови определяли по общепринятой формуле с учётом разбавления исходного образца в мкг/мл. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения LCsolution ver. 1,24 SP1 (Shimadzu Corporation, Japan).

Для изучения эритроцитов мазки крови высушивали, фиксировали в 96% этаноле и окрашивали эозин-метиленовым синим. Перед этим предметные стекла выдерживали в смеси этанола и этилового эфира (поровну), высушивали и прокаливали на огне. Используя иммерсионный объектив ($\times 90$), у каждого животного анализировали не менее 60 дискоцитов, находящихся в соседних полях зрения центрального участка мазка. Для статистического анализа использовали пакет IBM PASW Statistics 18. Соответствие характера распределения переменных нормальному распределению проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова для одной выборки. Различия количественных признаков между группами устанавливали по результатам однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони и тестом Дункана. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описывали средним арифметическим, его стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом. За критический уровень доверительной вероятности различий между группами принято $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Начиная с 3 дня эксперимента, у крыс появились и быстро нарастали признаки гипервитаминоза, что приводило к увеличению соответствующего индекса и сопровождалось снижением массы тела животных. При этом концентрация РП в крови также увеличилась, достигая к 6 дню 0.304 мкг/мл.

Введение РП вызвало изменение морфологии дискоцитов. Так, среднее значение их радиуса и площади снижались на 25%, наблюдался рост оптической плотности цитоплазмы, отклонение кривизны ее вогнутой, восходящей и нисходящей частей периферии дискоцита, длины по линии сканирования, а также показателя асимметрии цитоплазмы. Некоторые из параметров изменения дискоцитов, средние значения которых начинали отличаться от контрольных накануне или одновременно с появлением признаков гипервитаминоза А. Остальные — не достоверно менялись в сторону увеличения, снижения или не изменялись совсем.

Эритроциты в теле человека составляют около 83% всех клеток [12], изменяются при ряде заболеваний, под действием лекарств [8] и могут служить тестом для оценки передозировки витамина А.

Изложение методики использования паральдегид-фуксина для окрашивания гистологических структур в русскоязычной литературе сделано Э. Пирсом [4]. Методика окраски паральдегид-фуксином эритроцитов в мазке крови содержится в работе Л.И. Сандуляка [6]. Ю.В. Постнов и К.А. Фофанова применили этот краситель для изучения гликопротеидов мембраны эритроцитов [5]. В целом, эти изменения, так считают многие авторы, могут говорить о нарушении состояния эритроцитарной мембраны [3, 7–9, 11, 12].

Наиболее полное описание снижения денситометрических параметров дискоцитов при гипервитаминозе А сделал А.Н. Яцковский с соавт. [2]. Это — показатели контрастности, длины линии профиля, площади поверхности, объема, градиента оптической плотности и кривизны нисходящей части их тора и пелора.

Заключение

Токсические проявления гипервитаминоза А у крыс появляются одновременно с увеличением содержания РП в крови. При этом выявляются изменения геометрических и оптических параметров дискоцитов (увеличение радиуса и площади, кривизны центральных участков, изменения симметрии цитоплазмы).

Литература

1. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Фофанова К.А. и др. Изменения эритроцитов при введении избыточных доз ретиноидов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – № 12. – С. 20–22 [Afanas'ev YU.I., Nozdrin V.I., Fofanova K.A. et al. Izmeneniya eritrocitov pri vvedenii izbytochnyh doz retinoidov // Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. – 1982. – № 12. – P. 20–22].
2. Ломановская Т.А., Боронихина Т.В., Яцковский А.Н. Прогноз передозировки ретинола пальмитата // Морфология. – 2017. – № 3. – С. 84 [Lomanovskaya T.A., Boronihina T.V., Yacovskij A.N. Prognoz peredozirovki retinola pal'mitata // Morfologiya. – 2017. – № 3 – P. 84].
3. Минашкина Т.А. Морфологическая характеристика эритроцитов при экспериментальном гипервитаминозе А // Морфология. – 2011. – № 2. – С. 41–44 [Minashkina T.A. Morfologicheskaya harakteristika eritrocitov pri eksperimental'nom gipervitamineze A // Morfologiya. – 2011. – № 2. – P. 41–44].
4. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. Издательство ино-странной литературы. – 1962. – 962 с [Pearse E. Gistohimiya teoreticheskaya i prikladnaya. Izdatel'stvo inostrannoj literatury. – 1962. – 962 p].
5. Постнов Ю.В., Фофанова К.А. Гетерогенность эритроцитов по данным гистохимического выявления гликопротеидов. Особенности ее при гипертонической болезни и экспериментальных гипертониях // Терапевтический архив. 1979. – № 5. – С. 29–34 [Postnov YU.V., Fofanova K.A. Geterogennost' eritrocitov po dannym gistohimicheskogo vyavleniya glikoproteidov. Osobennosti eyo pri gipertonicheskoy bolezni i eksperimental'nyh gipertenziyah // Terapevticheskij arhiv. – 1979. – № 5. – P. 29–34].
6. Сандуляк Л.И. Эритроциты как депо и система транспорта инсулина // Доклады академии наук. – 1974. – № 4. – С. 1020–1021 [Sandulyak L.I. Eritrocitovity kak depo i sistema transporta insulina // Doklady akademii nauk. – 1974. – № 4. – P. 1020–1021].
7. Agrawal R., Sherwood J., Chhablani J., Ricchhariya A., Kim S., Jones P., Balabani S., Shima D.. Red blood cells in retinal vascular disorders // Blood Cells, Molecules, and Diseases. – 2016. – V. 56, № 1. – P. 53–61.
8. Bizjak D.A., Brinkmann C., Bloch W., Grau M. Increase in Red Blood Cell-Nitric Oxide Synthase Dependent Nitric Oxide Production during Red Blood Cell Aging in Health and Disease: A Study on Age Dependent Changes of Rheologic and Enzymatic Properties in Red Blood Cells // PLOS ONE. – 2015. – V. 10, № 4.
9. Chico V., Puente-Marin S., Nombela I., Ciordia S., Mena M.C., Carracedo B., Villena A., Mercado L., Coll J., Ortega-Villaizan M.D.M. Shape-Shifted Red Blood Cells: A Novel Red Blood Cell Stage? // Cells. – 2018. – V. 4, № 7, – P. 31–53.
10. Hoffman J.F. Determinants of red-blood-cell biconcave shape // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – V. 113, № 51. – P. 14847–14851.
11. Li H., Papageorgiou D.P., Chang H.-Y., Lu L., Yang J., Deng Y. Synergistic Integration of Laboratory and Numerical Approaches in Studies of the Biomechanics of Diseased Red Blood Cells // Biosensors. – 2018. – V. 15, – № 8. – P. 76–103.
12. Nemkov T., Reisz J., Xia Y., Zimring J., D'Alessandro A. Red blood cells as an organ? How deep omics characterization of the most abundant cell in the human body highlights other systemic metabolic functions beyond oxygen transport // Expert Review of Proteomics. – 2018. – V. 15, № 11. – P. 855–864.

Конфликт интересов

Н.С. Крючкова работает провизором в ООО "Фарм+Мед" (г. Орел), Т.А. Ломановская и Е.Н. Скребнева являются преподавателями в^{2,1}. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки:

Ноздрин Владимир Иванович
 АО "Ретиноиды", ул. Плеханова, 4, г. Москва, 111123,
 Россия
 e-mail: pustovaya@retinoids.ru
 телефон: 8 (915) 114–41–05

Хроника

ДОЛГОЖДАННАЯ НАХОДКА

Компания "Ретиноиды" чтит имя русского учёного Александра Ивановича Бабухина, профессора, заведующего кафедрой гистологии Императорского Московского университета (1854–1891) — основоположника Московской школы гистологов. А.И. Бабухину посвящены книги и памятники, его именем названа средняя школа в Орловском районе Орловской области и мемориальный сад, расположенный вокруг учебного корпуса медицинского института в г. Орле. Сотрудники Предприятия во главе с проф. В.И. Ноздриным многие годы собирали экспонаты для "Гистологического музея", который внесён в Реестр учебных медицинских музеев МЗ РФ.

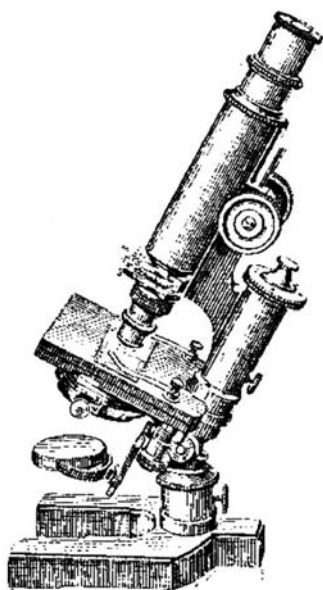


Рис. 1. Микроскоп-штатив А.И. Бабухина (XIX в.). Рис. из книги А.И. Метёлкина и соавт.

В экспозиции Музея имеется коллекция микроскопов, и собиралась она с расчётом на то, что её венцом станут экземпляры микроскопов, которые были сделаны по проекту А.И. Бабухина. Один такой микроскоп, предназначенный для научных исследований представлен. Однако на протяжении длительного времени нам не удавалось найти микроскоп, который был предназначен для работы студентов и соответствовал бы описанию и рисунку, помещённому в монографии А.И. Метёлкина и др. И вот в конце 2020 г. мы всё-таки нашли и приобрели оригинальный микроскоп, который соответствует нужному описанию (рис. 2).



Рис. 2. Фотография микроскопа, изготовленного по чертежам А.И. Бабухина (1880-е годы XIX в.).

Основное отличие штатива микроскопа Бабухина от конструкций других микроскопов заключается в особой практичности и, главным образом, удобстве регулировки освещения. Штатив имеет зеркало и столик, пригодный как для гистологических, так и для микробиологических исследований. Раздвижная в высоту колонка штатива позволяет менять увеличение и использовать футляр небольшого размера для хранения и транспортировки микроскопа. Описанная модель выпускалась в продажу недолго вследствие ликвидации фирмы Э. Гартнака. Позже микроскоп Бабухина был выпущен германской фирмой Карл Цейсс. Различия — лишь в ракурсах зарисовки и фотосъёмки.

Этот экспонат займёт достойное место в создающемся на базе Предприятия Музее истории фармации.

Литература

Метёлкин А.И., Алов И.А., Хесин Я.Е. А.И. Бабухин — основоположник Московской школы гистологов и бактериологов (1827–1891). — Издательство Медицинской литературы. — М.: — 1955. — С. 306.

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ ЗА 2019–2020 ГГ.

1. Найден один из первых микроскопов А.И. Бабухина, выпущенный в 1880-е годы XIX в.
2. Введён в эксплуатацию, поставлен на кадастровый учёт и оснащён оборудованием Корпус по производству готовых лекарственных средств в г. Балашихе Московской области. Получена лицензия на право выпуска лекарственных перпаратов. Земельный участок под зданием оформлен в собственность.
3. Предприятие перенесло адрес государственной регистрации в собственный корпус в г. Балашихе Московской области.
4. Приобретён земельный участок рядом с Корпусом под строительство административно-складского здания. Разработан его концептуальный проект.
5. Налажено производство косметических продуктов: шампунь Берестин[®], эмульсия для приготовления ванн Нафтадерм[®], антимикробный лосьон и тонирующий гель Lavrik[®], крем для сухой кожи с содержанием мочевины 5 и 10% Урокр Эм[®].
6. Освоен выпуск раствора формалина 10% нейтрального забуференного.
7. Получен патент на промышленный образец № 120631
— *Макет гистогематического барьера кожи.*
Дата публикации: 20.07.2020.
Промышленные образцы. Бюллетень Федеральной службы Роспатент, № 8, 2020.
8. Получен патент на изобретение № 2732602
— *Способ сохранения жизнедеятельности клещей рода Demodex для проведения акарограммы и оценки подвижности взрослых особей.*
Дата публикации: 21.09.2020.
Роспатент № 27, 2020.
9. Получены свидетельства на товарные знаки (знаки обслуживания):
— *Изображение ящерицы.*
Дата публикации: 08.02.2019.
Товарные знаки, знаки обслуживания и наименования мест происхождения товаров. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент), № 3, 2019.
— *Lavrik.*
Дата публикации: 06.11.2019.
Там же, № 21, 2019.
— *Риклав.*
Дата публикации: 06.11.2019.
Там же, № 21, 2019.
— *Riklav.*
Дата публикации: 06.11.2019.
Там же, № 21, 2019.
— *Берестин.*
Дата публикации: 06.11.2019.
Там же, № 21, 2019.
— *Лаврик.*
Дата публикации: 13.01.2020.
Там же, № 2, 2020.
— *Урокр Эм.*
Дата публикации: 16.04.2020.
Там же, № 8, 2020.
— *Изображение микроскопа.*
Дата публикации: 14.07.2020.
Там же, № 14, 2020.
10. Приобретено и введено в эксплуатацию оборудование для сериализации и агрегации лекарственных средств.
11. АО "Ретиноиды" принято в Союз "Балашихинская торгово-промышленная палата".
12. Компания подтвердила соответствие своих производственных площадок требованиям надлежащей производственной практики (GMP).
13. Отделы производства и контроля качества оснащены производительным и высокоточным производственным и аналитическим оборудованием (дозатор для фасовки сыпучих субстанций, трёхреакторная установка для производства эмульсионных мазей, картонатор для упаковки мазей, линия мойки и сушки флаконов, жидкостный хроматограф, анализатор общего органического углерода).
14. Вышло в свет учебное пособие В.И. Ноздрина и соавт. "Гистология в кратком изложении (под ред. проф. В.И. Ноздрина и проф. Ю.Т. Волкова, текст и атлас; учебное

- пособие; авторы: В.И. Ноздрин, Т.А. Белоусова, Г.А. Пьявченко, Ю.Т. Волков). — М.: ЗАО "Ретиноиды", 2019. — С. 376. ил." — издание, содержащее фотографии с оригинальных гистологических микропрепаратов, а также текст на русском и английском языках. Получен дополнительный тираж.
15. Вышла в свет монография К.С. Гузева "Очерки по истории фармации", в которой представлена точка зрения автора на историю разработки и внедрения в медицинскую практику некоторых лекарственных средств. В книге изложены факты из истории фармации Древнего Египта, Древней Греции, Европы и России.
 16. Завершены доклинические исследования препаратов Дакарцид и ПАСДэн. Клинические исследования находятся на завершающих этапах.
 17. Марьинской школе, которой много лет Предприятие оказываем материальную помощь, восстановлено имя Александра Ивановича Бабухина.
 18. На средства В.И. Ноздрина издан альбом-каталог орловского художника Г.В. Дышленко (1915–1994).
 18. АО "Ретиноиды" вошло в Единый реестр субъектов малого и среднего предпринимательства как Среднее предприятие.

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗА 2019–2020 ГГ.

2019 г.

1. Ананько Т.В., Карпова А.В., Калинина О.В. Эффективность препарата Берестин® в сочетании с мазью Видестим® в комплексной терапии псориаза // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 32–36.
2. Белоусова Т.А., Трунова Г.А. Гузев К.С. Действие нефти, приготовленной из различных субстанций, на структуры эпидермиса и дермы у мышей // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 43–44.
3. Гузев К.С. Обзор корпоративной прессы фармацевтического сообщества в конце XIX — начале XX вв. // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. Москва, РУДН, 14 ноября 2019 г. — М.: РУДН, — 2019. — С. 105–108.
4. Гузев К.С. Реальные условия работы фармацевтов, служащих в начале XX в. (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2019. — № 4. — С. 32–37.
5. Гузев К.С. Состояние фармацевтической науки и практики в России второй половины XIX — начала XX веков // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 81–88.
6. Дутта П., Пьявченко Г.А., Гузев К.С. Влияние средства с нафталанской нефтью на сальные железы крыс // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 45–46.
7. Иванова М.Е., Гузев К.С., Пронина Г.А., Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л. Валидация методики количественного определения фенола в составе пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фр. // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — С. 17–22.
8. Калинина О.В., Крот С.Л. Средство от последствий укусов комаров // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — С. 23–28.
9. Калинина О.В., Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Клещи DEMODEX у человека // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 9–16.
10. Ключарёва С.В., Ноздрин В.И., Гузев К.С., Карпова А.В. Применение препаратов Формгель® и Уродерм у пациентов с микозом стоп в сочетании с гипергидрозом // Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология. — 2019. — № 1. — С. 39–51.
11. Костяева М.Г., Андреева В.В., Быкова Е.В., Хочунская Н.А., Скребнева Е.Н., Пьявченко Г.А., Ноздрин В.И. Модель атрофии кожи, вызванной глюкокортикостероидами // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — М.: — 2019. — С. 40.

12. Костяева М.Г., Быкова Е.В., Андреева В.В., Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л., Ноздрин В.И. Влияние препарата Радевит®Актив на атрофические изменения кожи, вызванные нанесением мази с глюкокортикостероидами // *Морфология*. — 2019. — № 6. — С. 103–104.
 13. Мамедов И.С., Юрасов В.В., Лифанцева Н.В., Ноздрин К.В., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Содержание свободного ретинола в крови у пациентов г. Москвы // *Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология*. — 2019. — № 3 — С. 9–13.
 14. Ноздрин В.И., Костяева М.Г. Эффект дерматотропного препарата группы ретиноидов на регенерацию кожи после её атрофии, вызванной клобетазола пропионатом // *Морфология*. — 2019. — № 2. — С. 217.
 15. Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Андреева В.В., Быкова Е.В., Дутта Пранаб, Скребнева Е.Н., Хочунская Н.А. Эффект мази Радевит®Актив на глюкокортикоидную атрофию кожи у мышей // *Морфология*. — 2019. — № 2. — С. 218.
 16. Ноздрин В.И., Пьявченко Г.А., Иванова М.Е., Гузев К.С., Кузнецов В.Л. Изучение некоторых параметров фармакокинетики фенола, входящего в состав пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фракции // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. — 2019. — № 3. — С. 57–61.
 17. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Аристов М.В., Ноздрин В.И. Гистогематические барьеры в морфогенезе демодекоза. / *Сборник трудов научно-практической конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения засл. деятеля науки Республики Беларусь проф. П.И. Лобко / 3–4 октября 2019*. — Минск: — 2019. — С. 63–66.
 18. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Аристов М.В., Ноздрин В.И. Подвижность особей и акарограмма как критерии оценки действия препаратов против клещей рода *Demodex*. // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2019. — № 6. — С. 710–714.
 19. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Аристов М.В., Ноздрин В.И. Изучение действия акарицидного препарата на клещей вида *Demodex folliculorum* в исследования in vitro // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2019. — № 2. — С. 160–164.
 20. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Костяева М.Г., Аристов М.В., Ноздрин В.И. Возможная роль гистогематического барьера в морфогенезе демодекоза кожи // *Морфология*. — 2019. — № 6. — С. 115.
 21. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Ноздрин В.И. Сравнительное исследование акарицидного влияния препарата Д-18 на клещей *Demodex canis* и *Demodex folliculorum* in vitro // *Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология*. — 2019. — № 2. — С. 25–29.
 22. Пьявченко Г.А., Алексеев А.Г., Серёгина Е.С., Стельмащук О.А., Жеребцов Е.А., Дунаев А.В., Кузнецов С.Л. Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс // *Сеченовский вестник*. — Т. 10. — № 2. — 2019. — С. 29–35.
 23. Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л., Ноздрин В.И. Оценка местнораздражающего и аллергизирующего действия препарата с 5% АСД 3 фракции. // *Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды"*. — М.: — 2019. — С. 29–31.
 24. Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л., Ноздрин В.И. Оценка местнораздражающего и аллергизирующего действия препарата с 5% АСД 3 фракции // *Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды"*. — М.: — 2019. — С. 29–31.
 25. Сень Е.В., Гузев Е.К., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Стабильность ретинола пальмитата под действием азота // *Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды"*, — М.: — 2019. — С. 47.
- 2020 г.**
1. Гузев К.С. Очерки по истории фармации. — М.: АО "Ретиноиды", 2020. — С. 180.
 2. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Сморочков М.М., Ноздрин В.И. Состояние Т-системы иммунитета у пациентов с диагнозом "розацеа", "угревая болезнь" и "периоральный дерматит" / *Сборник тезисов XXXVII Научно-практической конференции с международным участием (Рахмановские чтения "Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи"*. — 30–31 января 2020 года. М.: — 2020. — С. 64–66.

3. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Материалы VII Международной научно-практической конференции "Психолого-педагогическое сопровождение образовательного процесса: проблемы, перспективы, технологии". г. Орёл: — 2020 г., — С. 300–301.
4. Силина Л.В., Харахордина Ю.Е., Есипова Е.А., Карпова А.В. Клиническая эффективность и перспективы использования в комбинированной терапии ладонно-подошвенных кератодермий Ретинола пальмитата, мазей Радевит®Актив и Уродерм // Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология. — 2020. — № 1. — С. 21–28.
5. Баткаев Э.А., Пустовая К.Н., Карпова А.В., Рассадина З.В., Донченко И.Ю. Оценка эффективности мази Радевит®Актив в постпилинговом уходе // Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология. — 2020. — № 3. — С. 11–14.
6. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. 3D-модель ГТБ кожи для изучения локализации клещей рода *Demodex* у человека. В об.: Матер. международн. науч. конф. Молдова. — 2020. — С. 164–166.
7. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Клещи рода *Demodex*. Причина или сопутствие некоторым заболеваниям кожи // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 27–39.
8. Иванова М.Е. Валидация методики количественного определения ретинола и ретинола пальмитата в сыворотке крови животных методом ВЭЖХ с помощью градиентного элюирования // Альманах / Вып. 35. АО "Ретиноиды". — С. 40–46.
9. Гузев К.С., Костяева М.Г., Крот С.Л., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокольцева Н.Н., Хочунская Н.А., Ноздрин В.И. Кожа крыс с моделью псориаза под действием средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 47–51.
10. Костяева М.Г., Крот С.Л., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокольцева Н.Н., Хочунская Н.А., Ноздрин В.И. Модель псориаза у крыс линии W1STAR // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 52–58.
11. Ноздрин К.В., Крот С.Л., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокольцева Н.Н., Хочунская Н.А. Влияние смеси субстанций на ожоговые раны у крыс // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 59–64.
12. Костяева М.Г., Бородин В.В., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Скребнева Е.Н., Старокольцева Н.Н., Хочунская Н.А., Черныш Е.С., Ноздрин В.И. Эффективность линимента Нафтадерм® в лечении артрита коленного сустава у мышей // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 65–69.
13. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Возможность использования метода дерматоскопии для оценки эффективности лечения некоторых фациальных дерматозов // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 70–75.
14. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Подвижность клещей рода *Demodex* при добавлении щёлочи *in vitro* // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 76–77.
15. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Подвижность клещей рода *Demodex* в условиях светового раздражителя *in vitro* // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — М.: — С. 77–78.
16. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Подвижность клещей рода *Demodex* в анаэробных условиях *in vitro* // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 78–79.
17. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Влияние температуры на продолжительность жизни клещей рода *Demodex in vitro* // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 79–81.
18. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Подвижность клещей рода *Demodex* в естественной питательной среде *in vitro* // Альманах / Вып. 36. АО "Ретиноиды". — С. 81–82.
19. Титова В.В. Орловские лекари конца XVIII — начала XX веков. Биографический справочник. Аплит. г. Орёл: — 2020. — С. 759.
20. Костяева М.Г., Ноздрин В.И., Жук Ю.М. Влияние изопропилового спирта в составе многокомпонентной смеси на структуру кожи. Морфология, № 2–3, — С. 110–111, 2020

К.В. Ноздрин

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2732602

Способ сохранения жизнедеятельности клещей рода *Demodex* для проведения акарограммы и оценки подвижности взрослых особей

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко" (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН) (RU), Акционерное общество фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", АО "Ретиноиды" (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019138074

Приоритет изобретения 26 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 сентября 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 ноября 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ

№ 120631

МАКЕТ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КОЖИ

Патентообладатель(ли): *Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2019505747

Приоритет(ы) промышленного образца 18 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

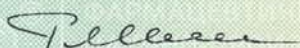
Государственном реестре промышленных

образцов Российской Федерации 20 июля 2020 г.

Срок действия исключительного права

на промышленный образец истекает 18 декабря 2024 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Ивлиев



Ретиноиды | предприятие

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 753872

Урокр Эм

Правообладатель: *Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», 143983, Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (Керамик мкр.), 1А, оф. 404 (RU)*

Заявка № 2019743422

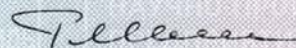
Приоритет товарного знака 30 августа 2019 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре товарных знаков и знаков обслуживания

Российской Федерации 16 апреля 2020 г.

Срок действия регистрации истекает 30 августа 2029 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 767050



Правообладатель: *Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», 143983, Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (Керамик мкр.), 1А, оф. 404 (RU)*

Заявка № 2019766737

Приоритет товарного знака 23 декабря 2019 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре товарных знаков и знаков обслуживания

Российской Федерации 14 июля 2020 г.

Срок действия регистрации истекает 23 декабря 2029 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев





Торгово-промышленная палата
Российской Федерации

ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

№ МВ-ВАЛА-89

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ "РЕТИНОИДЫ"**

является членом

Союза «Балашихинская торгово-промышленная палата»,
Союза «Торгово-промышленная палата Московской области»
и Торгово-промышленной палаты Российской Федерации
с 21 ноября 2019 года

Президент
Союза «Балашихинская
торгово-промышленная палата»



А.В. Шестаков

РЕТИНОИДЫ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

Некролог

ПАМЯТИ АНДРЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ВЕЛИКОРОДНОГО

11 ноября 2017 года на 44-м году жизни скоропостижно скончался А.А. Великородный, бывший заместитель директора Предприятия по контролю качества. Неожиданно оборвалась короткая, но такая яркая жизнь широко образованного человека, великолепного специалиста, знатока своего дела. А.А. Великородный с отличием закончил химический факультет МГУ, там же — аспирантуру, после которой сразу же защитил кандидатскую диссертацию. До прихода в "Ретиноиды" он успел потрудиться младшим научным сотрудником и руководителем группы в одном из НИИ Академии наук. К нам Андрей Александрович пришёл после работы в представительстве японской фирмы "Шимадзу", где был консультантом по аналитическим приборам. Работая на предприятии, он с отличием закончил ещё один вуз и получил специальность инженера-менеджера по управлению качеством.

На Предприятие Андрей Александрович был принят на должность заведующего контрольно-аналитической лабораторией и стал заместителем директора по качеству.



С его приходом в лаборатории появились новые приборы для тонкого химического анализа, которые работают до сих пор. Хорошее знание английского языка и опыт инженерной работы на зарубежном оборудовании позволили ему поднять аналитическую службу Предприятия на новую высоту. Многие идеи Андрея Александровича были внедрены в систему обеспечения качества АО "Ретиноиды": идентификация и кодирование материалов, логика согласования маршрутных карт, процессный подход к управлению.

Андрей Александрович был женат на Шиловой Е.А. От этого брака осталась дочь.

Неожиданно оборвалась жизнь талантливого человека, который, к сожалению, не успел себя реализовать в полную силу.

Коллеги по работе

РЕТИНОИДЫ

Альманах, выпуск 36

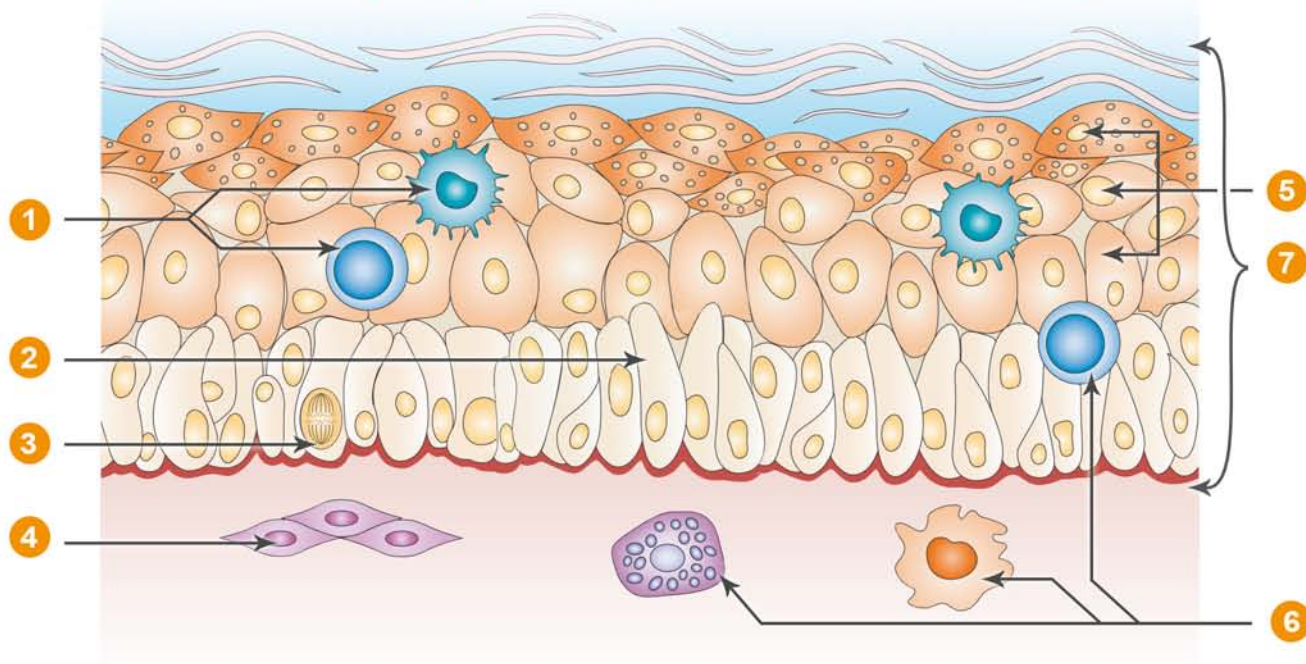
Гл. ред. — В.И. Ноздрин

Редакционно-издательская подготовка выполнена в АО "Ретиноиды"
Адрес: 143983, Московская обл., г. Балашиха,
ул. Свободы (мкр. Керамик), д. 1А;
Тел./факс: (495) 234-61-18; 234-61-19; научный отдел: (495) 648-29-65

Подписано в печать 22.01.2021
Формат 60×90 1/8. Гарнитура Warnock.
Печать офсетная. Бумага мелованная.
Усл. печ. л. 47. Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии ООО "Буки Веди"
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Действие препарата Радевит® Актив на кожу



Витамин А

- 1 - модифицирует иммунные реакции
- 2 - снижает пигментацию кожи
- 3 - усиливает пролиферацию кератиноцитов
- 4 - усиливает выработку гликозаминогликанов фибробластами

Витамин D

- 5 - регулирует дифференцировку кератиноцитов
- 6 - модифицирует местные иммунные реакции

Витамин Е

- 7 - препятствует перекисному окислению липидов в клетках

Показания:

- Дерматиты (атопический, себорейный, аллергический, контактный)
- Ихтиоз
- Псориаз
- Экзема и нейродермит
- Трещины, неинфицированные раны и язвы
- Солнечные ожоги
- Ежедневный уход за сухой кожей

Способ применения:

- Наружно
- Мазь наносят 2 раза в день, утром и вечером, на поражённые участки кожи
- При сильном шелушении кожи возможно использование окклюзионной повязки
- Длительность лечения зависит от локализации и тяжести процесса

Противопоказания:

Гиперчувствительность к компонентам препарата.
Гипервитаминозы А, D, E, приём ретиноидов.

СОСТАВ

Активные вещества:

витамин А (ретинола пальмитат) 10 мг,
витамин Е (альфа-токоферола ацетат) 5 мг,
витамин D₃ (колекальциферол) 0,05 мг.

Вспомогательные вещества:

бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, воск эмульсионный, масло вазелиновое, глицерол, этанол, вода очищенная.

ФОРМА ВЫПУСКА: Мазь для наружного применения, туба 35 г.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: АО «Ретиноиды»

143983, Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы
(Керамик мкр.), д. 1А; тел.: +7 (495) 648-29-62



насыщает
витаминами



заживляет
микротрещины



снижает
пигментацию



повышает
эластичность



не вызывает
аллергию



питает и
увлажняет



РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ 0,5%

ВИДЕСТИМ®

Для лечения трещин сосков

Главный компонент препарата Видестим® – витамин А, который стимулирует процессы регенерации. Мазь подходит для чувствительной кожи, в том числе склонной к аллергическим дерматитам.

Лечение

Для заживления трещин сосков наносить мазь тонким слоем 2 раза в сутки (утром и вечером) на чистую и сухую кожу.

Продолжительность

4–12 недель, при необходимости курс лечения можно повторить через 1–2 мес.

Профилактика

1 раз в сутки (на ночь).



ПРЕИМУЩЕСТВА

- Минимальная резорбция
- Отсутствие системных эффектов
- Без лекарственной зависимости и синдрома отмены
- Отпускается без рецепта
- Не включён в списки сильнодействующих средств



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Насыщает кожу витамином А
- Стимулирует регенерацию (заживление) кожи
- Препятствует развитию гиперкератоза (сухости и шелушения)
- Повышает иммунитет кожи
- Увлажняет и питает глубокие слои эпидермиса



СОСТАВ

Активное вещество:
ретинола пальмитат (витамин А), в пересчёте на 100% – 5 мг

Вспомогательные вещества:
бутилгидрокситолуол – 0,5 мг, бутилгидроксианизол – 0,25 мг, воск эмульсионный – 80 мг, парафин жидкий (вазелиновое масло) – 80 мг, глицерол (глицерин) – 100 мг, этанол (спирт этиловый) 95% – 100 мг, вода очищенная – до 1 г

Форма выпуска

Мазь для наружного применения в тубах по 10 г и 35 г

Производитель

Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды»
143983, Московская обл., г. Балашиха, ул. Свободы (Керамик мкр.), д. 1А
www.retinoids.ru, www.videstim.ru

ЗАЩИТА ОТ ПОТА И ЗАПАХА



Почувствуйте разницу:

Кожа в проблемных зонах
чистая и сухая каждый
день

Отсутствует эффект
стягивания кожи

Одной процедуры
достаточно на
7-12 дней

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

P N001766/01



Лечение
гипергидроза



Снижение
потоотделения



Профилактика
микозов