

Ретиноиды

АЛЬМАНАХ

Выпуск 37

Стизамет®

**АО «Ретиноиды»
г. Балашиха — 2022**

УДК-614.275
ББК-52.82
К60

Альманах Ретиноиды. Выпуск 37. — М.: ООО Буки Веди, 2022. — 108 с., илл.

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 и фармации. Все исследования выполнены на средства АО «Ретиноиды». Альманах повторяет с изменениями и дополнениями вышедшие ранее публикации по теме «Стизамет®» (Альманах № 28; Вестник последипломного медицинского образования, № 1, 2021 г.). 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 вузов.

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 978-5-4465-3501-9

© — АО «Ретиноиды»

Фармацевтическое научно-производственное предприятие, 2022 г.

143983, Московская обл., г. Балашиха,
ул. Свободы (Керамик мкр.), д. 1А;
тел./факс: 8 (495) 234-61-18; (495) 234-61-19; научный отдел: (495) 648-29-65
E-mail: sales@retinoids.ru, science@retinoids.ru
Веб-сайт: www.retinoids.ru



ISBN 978-5-4465-3501-9

Редакционная коллегия

Главный редактор –
акад. РАЕН, докт. мед. наук,
проф. В.И. Ноздрин

**Художественное
оформление и 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;
(495) 234-61-19;
научный отдел:
(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

Стизамет® – второе рождение.
К.В. Ноздрин, директор АО «Ретиноиды» 5

РАБОТЫ ИЗ АЛЬМАНАХА № 28

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фармакологические свойства метилурацила.
Т.А. Белоусова 9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дерматотропная активность мази Стизамет®.
А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, С.А. Жучков, В.И. Ноздрин 29

Фармакокинетика метилурацила после аппликаций его в мазах.
В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.П. Арханчев 34

Изучение безвредности мази Стизамет®.
В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, К.С. Гузев 38

Опыт применения мази Стизамет®
в лечении аллергодерматозов и псориаза.
В.И. Альбанова 41

Результаты клинического изучения
эффективности мази Стизамет® при ожогах.
С.В. Смирнов, А.П. Логинов, М.В. Шахламов 47

Эффективность мази Стизамет®
при лечении ран мягких тканей.
*О.А. Крастин, А.М. Светухин, А.А. Блатун,
В.А. Агафонов, Л.С. Пучкова* 49

НОВЫЕ РАБОТЫ

О применении метилурацила как фотозащитного средства.
В.С. Смирнов 55

Влияние мази Стизамет® на заживление
ожоговых ран у крыс в стандартных условиях.
*К.В. Ноздрин, В.В. Бородин, С.А. Крот, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова,
Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская,
К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин* 59

Гистоструктура кожи при клещах рода Demodex.
К.Н. Пустовая 64

Влияние шампуня с нафталанской нефтью
одинаковой концентрации на кожу крыс-самцов линии Wistar.
*С.А. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова,
Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольцева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова,
С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин* 70

Влияние шампуня с нафталанской нефтью на кожу крыс-самцов линии Wistar разной массы. <i>С.А. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скрёбнева, Н.И. Аванесова, Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольцева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова, С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	75
---	----

Сравнительное изучение влияния мазей с гидрохиноном и арбутином на содержание пигмента в эпидермисе ушной раковины морских свинок породы «Агути». <i>А.Г. Алексеев, М.В. Горбунова, С.А. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скрёбнева, Н.И. Аванесова, Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольцева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова, С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин</i>	80
--	----

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

В музее Орловского медицинского института появился уникальный экспонат – справочник «Орловские лекари». <i>В.А. Новошинская</i>	87
---	----

Почему подстаканник. <i>К.В. Ноздрин, К.С. Гузев, Е.К. Гузев</i>	91
---	----

Скульптура «Незнакомец»	95
-------------------------------	----

Отзыв на качественные характеристики микропрепаратов по курсу ботаники. <i>А.Н. Луферов, А.В. Фёдорова</i>	97
--	----

ХРОНИКА

Публикации сотрудников за 2021 г. <i>К.С. Гузев</i>	98
--	----

НЕКРОЛОГИ

Памяти Татьяны Александровны Белоусовой	101
Памяти Юрия Тарасовича Волкова	102
Памяти Андрея Александровича Ганченкова.....	103
Ушёл из жизни Владимир Викторович Евстафьев	104
Памяти Александра Сергеевича Селезнёва	105
Памяти Андрея Юрьевича Сооляттэ	106

СТИЗАМЕТ® – ВТОРОЕ РОЖДЕНИЕ

В 2005 г. компания «Ретиноиды» получила Регистрационное удостоверение на лекарственное средство Стизамет® – мазь для наружного применения, 3%. Этому предшествовала многолетняя работа научного отдела Предприятия по проведению полномасштабных доклинических и клинических исследований этого препарата.

Препарат Стизамет® представляет собой эмульсионную мазь, содержащую метилурацил в концентрации 3%. Идея создания такой мази появилась при зарождении компании «Ретиноиды» в начале 90-х годов XX в., однако приоритизация научных исследований позволила воплотить её в жизнь лишь через 15 лет. В 2007 г. первая серия лекарственного средства была выпущена в гражданский оборот, практически одновременно с другими новинками: мазью Редecil® и раствором Ретасол®. Осуществить одновременный вывод на рынок нескольких препаратов, к сожалению, нам тогда не удалось, и производство мази Стизамет® было приостановлено.



Константин Владимирович Ноздрин
директор АО «Ретиноиды»

Несколько лет назад мы приняли решение возобновить производство и реализацию этого препарата. Было обновлено Регистрационное досье, приведены в соответствие с современными требованиями показатели качества, добавлена дополнительная дозировка, разработан обновлённый дизайн упаковки. Препарат вновь был произведён и выпущен в обращение.

Вашему вниманию представляется 37 издание Альманаха АО «Ретиноиды», полностью посвящённое мази Стизамет®. Издание содержит, наряду с ранее опубликованными работами, новые материалы по дакарциду, арбутину и другим.

К.В. Ноздрин

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 697207



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

Заявка № **2018725806**


Приоритет товарного знака **21 июня 2018 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре товарных знаков и знаков обслуживания

Российской Федерации **08 февраля 2019 г.**

Срок действия регистрации истекает **21 июня 2028 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**



**РАБОТЫ
ИЗ АЛЬМАНАХА
№ 28**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТИЛУРАЦИЛА

Т.А. Белоусова
ЗАО «Ретиноиды»

На основании изучения опыта экспериментальной и клинической фармакологии, свидетельствующего об особой биологической активности 12 веществ, близких к природным метаболитам, Н.В. Лазарев в 1946 г. выдвинул идею поиска лекарственных средств в группе соединений, незначительно отличающихся в структурном отношении от естественных пиримидинов – тимина (5-метилурацил, мол. вес 126,1, предшественник ДНК), урацила (2,4-диоксипиримидин, мол. вес 112,1, предшественник РНК) и др. Из производных пиримидина по результатам биологического изучения самыми перспективными оказались 4-метилурацил (метацил, метилурацил, 6-метилурацил) и 5-окси-4-метилурацил (пентоксил).

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

Пентоксил. 5-гидроксиметил-6-метил-2,4 (1Н,-3Н)-пиримидиндион; 5-гидроксиметил-6-метилурацил; 5-гидроксиметил-4-метилурацил; 4-метил-5-гидроксиметилурацил. $C_6H_8N_2O_3$; мол. вес 156,14; С 46,15%, Н 5,16%, N 17,94%, О 30,74% [162]. Препарат используют как стиму-

лятор лейкопоэза, при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза. Местно не применяют в связи с раздражающими свойствами [88]. В водном растворе пентоксил медленно превращается в МУ и муравьиный альдегид. При нагревании процесс ускоряется [78]. По-видимому, именно с выделением муравьиного альдегида связано раздражающее действие пентоксила на слизистые оболочки.

Терминология

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

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

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

• **Бетамецил** – изомерная форма МУ, его β -форма [81, 82, 83, 108]. Биологически более активен, чем МУ, который авторы называют α -формой. α - и β -модификации МУ обладают разным строением в твердой фазе и в растворах и различаются также физико-химическими характеристиками, мембранной проницаемостью и антиоксидантной активностью *in vitro* и *in vivo* [83].

• **Псевдотимин** – 6МУ в работах иностранных авторов [159]. Название вполне обоснованно, так как МУ является структурным аналогом тимина.

Принимая во внимание тот факт, что в качестве лечебного средства использовали 4МУ, который позднее стали называть 6МУ или МУ, другие производные пиримидина, их свойства, пути метаболизма и воздействия на организм, а также другие названия в данном обзоре не рассматриваются.

СТИЗАМЕТ®
РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

ПАТЕНТ
на изобретение № 2135180

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

МАЗЬ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН

Патентообладатель(ли):
Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" (Акционерное общество закрытого типа)
по заявке № 99102526, дата поступления 15.02.99
Приоритет от 15.02.99


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

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

Зарегистрирован в Государственном Реестре изобретений Российской Федерации
г. Москва, 27 августа 1999 г.

Генеральный директор

Печать _____ Подпись _____
А.Д. Корчагин


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
REGISTRATION CERTIFICATE

№ Р №003880/01 от 27.01.2005

Настоящее удостоверение выдано (This certificate has been issued to)
ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", Россия

в соответствии с Законом Российской Федерации «О лекарственных средствах»
(in accordance with the Law of the Russian Federation «On Medicines»)

Стизамет® (Диоксометилтетрагидропиримидин)
торговое название лекарственного средства/субстанции (международное непатентованное название /состав)


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

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

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

Нормативная документация (technical documentation) № ФСЦ 42-0066-1742-01
зарегистрирован в Российской Федерации до **27.01.2010**
(is registered in the Russian Federation upto)
и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска.

Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития _____ печать _____
Р.У. Хабриев



(19) RU (11) 2135180 (13) CI
(51) 6 A 61 K 31/505, 9/06

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

1 2

RU
2135180
CI

(54) МАЗЬ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН
(57) Изобретение относится к медицине и фармации и касается лекарственной формы препарата, а именно мази для заживления ран. Изобретение заключается в том, что мазь для заживления ран содержит 6-метилурацил и основу, включающую вазелиновое масло, эмульсионные воски, спирт этиловый 96%, глицерин и воду, очищенную при определенном соотношении компонентов. Изобретение отвечает биофармацевтическим требованиям и обеспечивает создание лекарственного препарата, обладающего более высокой биодоступностью и ранозаживляющей активностью, использование которого не сопровождается отрицательными побочными явлениями.

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

СВИДЕТЕЛЬСТВО
на товарный знак (знак обслуживания)
№ 186738

На основании Закона Российской Федерации "О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров", введенного в действие 17 октября 1992 года, Российским агентством по патентам и товарным знакам выдано настоящее свидетельство на товарный знак (знак обслуживания)
Владелец:
Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" /Акционерное общество закрытого типа /

В отношении следующих товаров (услуг):
05 – фармацевтические препараты для ухода за кожей; мази для лечения заболеваний кожи.
42 – медицинский уход за кожей; реализация медицинских препаратов.
по заявке № 2000700082, дата поступления 18.01.2000

Приоритет от 18.01.2000

Регистрация товарного знака действует на всей территории Российской Федерации в течение 10 лет с 18 января 2000 г.
Зарегистрировано в Государственном Реестре товарных знаков и знаков обслуживания Российской Федерации

г. Москва, 29 марта 2000 г.
Генеральный директор

Печать _____ Подпись _____
А.Д. Корчагин

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

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

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

- *анаболическое действие;*
- *стимуляция регенераторных процессов в органах и тканях, проявляющаяся на разных уровнях организации живой материи – молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном;*

- *способность стимулировать лейко- и эритропоэз;*
- *стимуляция механизмов иммунной защиты;*
- *противовоспалительная активность;*
- *стимуляция процессов фагоцитоза;*
- *болеутоляющее действие, которое было выявлено В.И. Русаковым, в связи с чем им была получена приоритетная справка № 10306 от 23.08.77;*
- *адаптогенное действие;*
- *усиление действия антибиотиков (по-видимому, за счёт уменьшения их токсичности).*

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

и микроклизм на крахмальном отваре или растительном масле у больных с лучевыми поражениями прямой кишки. Менее отчётливый результат наблюдался при лечении пациентов с лучевыми эпителиитами полости рта. Т.В. Богданова [16] продемонстрировала хороший и быстрый (уже на 2–3 день лечения) эффект от применения МУ у больных раком гортани с лучевыми эпителиитами и дерматитами и отметила, что использование МУ позволяет провести полный курс рентгенотерапии. Таким образом, включением в комплекс лечения пиримидинов была доказана условность существовавших представлений о необратимости тяжёлых поздних лучевых повреждений. Положительную динамику в виде улучшения общего состояния и аппетита, эпителизации ожога, исчезновения стаза и отёка на фоне улучшения показателей крови (формулы и общего белка) отметил М.В. Казарезов [58], назначая МУ *per os* и в виде мази больным с ожоговой болезнью в стадии истощения. В.Г. Вальтер и А.Х. Батчаева [22] сочли обнадеживающими результаты, полученные при лечении трофических язв и вялогранулирующих ран 10% метилурациловой мазью, в которую иногда добавляли анестезин. В.Г. Вальтер и Н.М. Голощапов [23] наблюдали ускоренное заживление ран и язв с образованием нежного и стойкого рубца при лечении МУ трофических язв подошвы у больных лепрой, а также стимулирующее воздействие препарата на костные ткани. Ю.Ф. Слухай [123] рассматривал эффект от применения 10% МУ мази для обработки вялогранулирующих инфицированных ран как очень благоприятный и отмечал, что при нормальном течении процесса регенерации МУ может способствовать появлению обильных грануляций, при которых регенерация соединительной ткани станет опережать эпителизацию. С этими данными перекликаются результаты, полученные Н.П. Тупаковым [131], наблюдавшим хороший эффект от использования эмульсии с МУ при ожогах II степени и предложившим при ожогах III степени во избежание обильных гипергрануляций чередовать МУ мазь с прижигающими средствами и индифферентными мазями. Эффективной оказалась 10% МУ мазь при лечении больных с ожогами лица III А и III Б степени. Авторами [65] отмечены сокращение сроков заживления и ускорение процесса эпителизации; при этом был сделан вывод, что применение мази показано после

отторжения некротизированных участков и очищения раны от гнойного отделяемого. Было отмечено, что ранозаживляющее свойство МУ проявляется как при местном, так и при общем воздействии. Эффект от резорбтивного действия МУ представляется особенно ценным, так как позволяет влиять на процессы регенерации в тканях и органах, не доступных аппликации; цитирование произведено по С.Н. Юнусовой [149]. Теоретические обоснования применения пиримидиновых производных в хирургии суммированы в обзорной статье В.И. Русакова [110]. Для применения МУ в *кардиологии* имеются экспериментальные предпосылки. Так, Е.Е. Беленький и др. [10, 11] на модели экспериментального инфаркта миокарда установили, что оротовой кислотой и МУ можно ускорять процессы регенерации в сердечной мышце при её повреждении. С помощью ЭКГ и морфологических методов положительный эффект от лечения МУ экспериментального инфаркта миокарда отметили В.И. Завражнов и З.И. Цурикова [54]. Экспериментальную терапию миокардитов МУ и сердечными гликозидами проводили В.И. Завражнов, В.Я. Кудрявцева и др. [53]. При применении препаратов МУ в *гастроэнтерологии* установили, что МУ повышает эффективность консервативного лечения различных форм язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [9, 31, 59, 60], продемонстрировали, что по своей противоязвенной активности МУ превосходит викалин [78]. Высокую эффективность лечения хронических эзофагитов внутриведением МУ показала С.Н. Юнусова [149]. Применению пиримидиновых производных в гастроэнтерологии была посвящена конференция, состоявшаяся в Барнауле в 1967 году. При использовании МУ в *гематологии* подтверждена его способность стимулировать лейкопоэз, эритропоэз и синтез гемоглобина [13, 76]. Так, включение пиримидиновых производных в комплексную терапию постгеморрагических анемий способствует переходу гипорегенераторного типа костномозгового кроветворения в регенераторно-физиологический тип с умеренной гиперрегенерацией; цитирование проведено по В.А. Тхору [132]. В литературе о применении препаратов МУ в *пульмонологии* сообщается, что комбинированная терапия с использованием МУ и элеутерококка эффективнее при лечении пневмоний, чем комплексная, включающая алоэ,

антибактериальные и симптоматические средства [49]; есть экспериментальные данные, демонстрирующие активизирующее влияние МУ на регенерацию оставшегося лёгкого после односторонней пульмонэктомии [15]. Встречаются работы, посвящённые возможности применения МУ в фтизиатрии при лечении туберкулёза лёгких [32, 52]. При применении МУ в *травматологии и ортопедии* рядом авторов отмечено положительное влияние МУ на рост и регенерацию костной ткани. Так, введение в эпифизарный хрящ 0,9% раствора МУ детям, перенесшим острый гематогенный остеомиелит, позволило ускорить рост трубчатых костей в длину [129]. По поводу индуцирующего влияния МУ на остеогенез были получены и неожиданные результаты. Так, Я.Г. Бик [12], изучая стадии превращения кровяного сгустка в изолированной системе в обычных условиях и под влиянием фонофореза с МУ, обнаружил появление в опытных камерах костных очагов, состоящих из остеобластов и основного вещества. Возможно применение МУ в *трансплантологии*. Так, установлено, что при включении МУ в комплексное лечение больных после аллотрансплантации трупной почки ускоряются темпы восстановления фильтрации, легче протекает иммунный конфликт, снижается летальность [132]. Есть сообщения о применении МУ с профилактической целью в качестве адипогена для профилактики нежелательных последствий у работников вредных производств [98, 150]. Полезным оказалось использование МУ в целях предупреждения побочного действия некоторых антибиотиков на клетки [21]. Оказалось, что в условиях применения МУ токсичность противогрибковых и антибактериальных препаратов снижается [85].

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

Механизм действия МУ до сих пор остаётся недостаточно изученным [120]. Ещё в 1963 году основоположник обсуждаемого направления в медицине Н.В. Лазарев [77] отмечал, что механизмы действия препарата изучены слабо и высказывал в качестве предположения мнение, что

МУ может выступать в роли аналогов метаболитов, параметаболитов, а также в роли агентов, экономящих метаболиты в местах «потери». Для проявления биологической активности данного препарата нужна клетка [78]. В неклеточной среде МУ не работает, и, будучи структурным аналогом естественного азотистого основания – тимина, сам он в качестве предшественника в синтез нуклеиновых кислот не включается.

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

В опытах на крысах Вистар В.И. Русаковым с соавт. было показано, что меченный тритием МУ в больших, чем в других органах количествах накапливается в надпочечниках, головном мозге, печени и селезёнке, что в определённой степени расшифровывает адаптогенное действие препарата (цит. по Н.В. Лазареву и др. [78]). Мнения об избирательном действии МУ на вышеназванные органы придерживается также В.Н. Чернов [146]. Более высокую в условиях применения МУ ответную реакцию надпочечников на операционную травму обнаружили В.И. Русаков и О.И. Волощенко [111]. А.И. Винницкий и др. [25] также считают, что многообразные воздействия МУ на организм осуществляются при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Апликация МУ в микродозах в структуры гипоталамуса, выполненная методом стереотаксиса, вызывала прирост массы животных, увеличение прочности послеоперационного рубца, возрастание уровня нуклеиновых кислот в печени, то есть полученный эффект оказался аналогичен тому, который имел место при внутрибрюшинном введении препарата [64]. При апликации МУ в другие структуры мозга эти явления не наблюдались. У гипофизэктомированных крыс отмечали уменьшение прочности послеоперационного рубца, ухудшение гистологических характеристик регенерирующего органа [63]; при этом введение

таким животным МУ не устраняло отмеченные особенности. Активизирующее действие МУ на кору надпочечников было показано О.И. Волощенко [28]; с ним автор связывает противовоспалительное действие препарата, считая, однако, что и сам МУ способен оказывать непосредственное воздействие на биохимическую динамику клеток.

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

Некоторые исследования указывают на существование механизма воздействия МУ на клетку без участия системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Так, Е.Б. Кричинская и др. [69] наблюдали выраженную активацию регенераторных процессов на всех уровнях вплоть до организменного на примере планарий при добавлении в среду 0,05–0,5% МУ; регенераторные процессы при этом ускорялись в 2–2,6 раза, а эффект зависел от дозы. Исследованиями О.И. Волощенко [30] было продемонстрировано положительное влияние МУ на организм адреналэктомированных животных. Выявление возможности не опосредованного через надпочечники влияния МУ на клетку представляется важным ещё и потому, что в клинике МУ нередко назначается ослабленным больным с проявлениями надпочечниковой недостаточности. Следует отметить также, что не все эффекты от введения МУ могут быть объяснены с позиций активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. По-видимому, в качестве компромиссного варианта на сегодняшний день можно принять обе точки зрения – и о прямом воздействии МУ на клетки (возможно, на все, так как понятие о клетках-мишенях для данного соединения в литературе не встречается), и о воздействии, опосредованном с помощью системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Такой вариант совпадает с мнением большинства авторов.

Принципиальным является положение о том, оказывает ли МУ свое поливалентное воздействие, в том числе анаболическое, на здоровый организм. На этот счёт существуют разные мнения. Так, Б.Я. Варшавский и др. [24], изучая влияние анаболических веществ на синтез белка и секреторный

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

В.И. Поролло и Л.Н. Жемкова [106] на примере различных типов РНК, полученных термическим фракционированием, показали, что МУ способствует возрастанию содержания низкополимерных фракций в цитоплазматической РНК печени крыс, и отметили при этом, что во всех изученных регенерирующих тканях активация синтеза РНК предшествует усилению синтеза ДНК. Н.И. Яковлев [151, 152], Н.И. Яковлев и Н.И. Орещенко [153] обнаружили, что введение животным МУ приводит к угнетению фермента уридинфосфорилазы, что способствует повышению концентрации в тканях уридина, предохраняет урацил от дегградации до α -аланина и направляет его по линии использования в синтезе нуклеиновых кислот. Авторы предполагают, что увеличению возможности синтеза нуклеиновых

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ИЗМЕНЕНИЕ

**к свидетельству на товарный знак (знак обслуживания)
№ 481373**

**Продление срока действия исключительного права
на товарный знак**

Дата, до которой продлен срок действия исключительного права:
01 февраля 2032 г.

Запись внесена в Государственный реестр
товарных знаков и знаков обслуживания
Российской Федерации **02 июля 2021 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*



Г.П. Излиев

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

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

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

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

Трудно предположить, что существенную активацию под воздействием МУ реакций синтеза не сопровождают соответствующие *изменения энергетического обмена*. Н. Laborit [73] отметил, что под влиянием пиримидинов повышается активность ферментов глицерофосфатного челнока и сукцинатдегидрогеназы. Е.А. Молодцов и Р.А. Молодцова [91], изучая пути превращения пировиноградной кислоты в печени крыс под влиянием пиримидиновых стимуляторов, отметили снижение включения P^{32} в состав АТФ и высказали предположение, что эти препараты вызывают частичное разобщение окисления с

процессом синтеза АТФ, что обычно наблюдается в быстрорастущих тканях. Обнаруженный феномен вполне объясним, так как клетки таких тканей нуждаются в немедленном потреблении энергии для реакций синтеза и клеточного деления. М.В. Нацюк [96] при изучении особенностей окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов повреждённой дихлорэтаном печени установил, что МУ в этих условиях устраняет нарушения данного процесса, оказывает стабилизирующее действие на морфологическое состояние митохондрий, стимулирует синтез никотинамидных коферментов, что в целом ведёт к улучшению окислительно-восстановительных процессов в органе. На сходной модели Ф.С. Чернуха [147] установил, что после введения животному с поражённой печенью МУ в дозе 200 мг/кг веса животного происходит увеличение содержания гликогена в клетках органа. На определённые гепатопротекторные свойства МУ в условиях поражения печени CCl_4 указывают также С.А. Силаева и др. [118]. Цитохимически на примере лейкоцитов периферической крови было установлено, что под влиянием МУ имеет место повышение активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, пероксидазы, содержания фосфолипидов и снижение активности ферментов гидролиза [126].

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

Некоторые авторы [148] отмечают при введении МУ *изменения в системе микроциркуляторного русла*, обеспечивающие усиленный приток крови к клеткам. Однако трудно определённо сказать, является отмеченный феномен результатом непосредственного воздействия МУ или это – реакция организма с целью сделать адекватными возросшим потребностям клеточного метаболизма приток к клеткам питательных веществ и кислорода и удаление продуктов обмена. Согласно данным Л.И. Винницкого и др. [26], МУ у животных вызывал увеличение тканевого кровотока, которое сопровождалось изменениями содержания катехоламинов, ацетилхолина и фибринолитической активности тканей, исходя из чего авторы сделали вывод, что МУ не только стимулирует регенераторные процессы, но и создаёт условия для лучшего проникновения в патологический очаг лекарственного вещества. Интересным в этой связи представляется сообщение Н.Н. Каркищенко и В.В. Хоронько [61], которые изучали скорость диффузии препарата в тканях. Работа с 0,9% раствором МУ (рН 7,0), авторы определили, что коэффициент диффузии МУ (выраженный в см/час) составляет 0,0256. Для сравнения можно привести аналогичный показатель для анальгина, коэффициент диффузии которого оказался равным 0,0157 см/час. Данное исследование представляется важным с точки зрения возможности судить о времени, необходимом для насыщения очага регенерации лекарственным препаратом.

По мнению И.П. Зелди [56], пиримидины не нарушают генетически детерминированное соотношение «строма-паренхима» в регенерирующей ткани, что обеспечивает возможность полноценного морфофункционального восстановления. При этом в ранах в условиях введения пиримидиновых стимуляторов интенсивнее происходит пролиферация фибробластов [119], накапливаются гликозаминогликаны, ответственные за фибриллогенез и прочность рубца [55], повышается содержание гистамина и серотонина, стимулирующих заживление кожных ран [38], рано нормализуется количество сиаловых кислот и серомукоида [143]. Убедительные данные о влиянии перорального введения МУ кроликам на крепость рубца, сформировавшегося после нанесённых в процессе эксперимента кожных и мышечных ран, продемонстрировали И.Ф. Грех и Н.Н. Самойлов [41]. Базируясь на данных гистохимического

исследования, В.Н. Чернов [143] сделал вывод о противоспаечном действии МУ, т. к. наблюдал в эксперименте на кроликах в условиях действия препарата более благоприятное течение раневого процесса и быстрое разрешение послеоперационной воспалительной реакции. М.В. Журавлёва и др. [51] на примере экспериментального термического ожога показали, что в условиях перорального поступления МУ в организм ускоряется активность процессов секвестрации и отторжения струпа, быстрее происходит эпителизация покрытой грануляциями ожоговой раны.

Иммуномодулирующее действие МУ в виде активации реакций иммунной защиты отмечено многими исследователями; при этом в основном данное свойство препарата доказано в отношении В-системы иммунитета, но не для Т-лимфоидных клеток [132]. Так, В.И. Курочкин и Т.Г. Данилова [71], изучая влияние МУ на плазмочитарную реакцию в лимфатических узлах, пришли к выводу, что МУ стимулирует иммунную систему одновременно с системами организма, обеспечивающими неспецифическую резистентность. Оба эти воздействия так или иначе связаны со стимулирующим влиянием на клетку, на продукцию ею белков. Реакция со стороны лимфатических узлов выражалась в усилении их плазматизации. И.Ю. Холупяк [136] также продемонстрировал ускорение и усиление плазмочитарной реакции в лимфатических узлах и селезёнке на фоне приёма МУ при иммунизации экспериментальных животных. Увеличение числа антителообразующих клеток в селезёнке иммунизированных мышей при воздействии МУ обнаружила Д.Д. Хасанова [135].

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

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

Исследования, посвящённые изучению влияния МУ на опухолевый рост, в доступной

литературе немногочисленны. Ряд сообщений свидетельствует об угнетающем действии пиримидиновых стимуляторов регенерации на развитие опухолевого процесса и о возможности использовать эти вещества в онкологической практике. Так, И.Ф. Грех [39], работая с первичными саркомами животных, установил, что МУ тормозит рост первичного узла и не способствует увеличению числа и веса отдалённых метастазов. Воздействие МУ на рост перевиваемых опухолей в эксперименте подробно изучал И.П. Сержанин [117]. На разных экспериментальных моделях (опухоль Эрлиха, саркома 180, саркома 45) им было обнаружено, что МУ в основном задерживал рост перевитых опухолей, хотя эффект не был постоянным по своей интенсивности, а в одной серии опытов было обнаружено даже некоторое ускорение роста. Автор считает, что механизм противоопухолевого действия препарата должен изучаться отдельно. М.В. Онуфриев и др. [99] обнаружили усиление в условиях стимуляции МУ цитостатической и фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, приводящее к торможению роста опухолевых клеток асцитной гепатомы. Воздействуя МУ на воспалительные и язвенные процессы в организме, рассматриваемые как предраковые состояния, можно уменьшить риск возникновения раковой опухоли. Это показала С.Н. Юнусова [149] на примере эзофагитов, для лечения которых она применила метод аппликации на слизистую оболочку стенки пищевода 0,7% водного раствора МУ. А.П. Симбирцева и М.А. Гершанович [121] считают, что лечение МУ может играть роль терапевтического теста для распознавания доброкачественных и злокачественных изъязвлений стенки желудка. М.А. Гершанович [36], основываясь на данных эксперимента и клинических наблюдениях, пришёл к выводу, что МУ не стимулирует злокачественный рост и метастазирование, малотоксичен и не оказывает местнораздражающего действия. Механизм отдельных выявленных противоопухолевых свойств МУ объяснить трудно. Возможно, в этой связи уместно упомянуть мнение болгарского естествоиспытателя и медика М. Попова [103], считавшего, что можно попробовать затормозить рост злокачественных опухолей его «сверхстимуляцией» (цит. по Н.В. Лазареву [75]).

Особую сферу использования МУ в онкологии составляют, как было отмечено выше, лечение лучевых поражений тканей и органов, в том числе гемопоэтических. Включением пиримидинов в комплекс лечения была доказана условность существовавших представлений о необратимости тяжёлых поздних лучевых повреждений. При этом М.А. Гершанович [36] отмечает необходимость при использовании МУ в онкологии комбинировать его с другими препаратами. При лечении лучевых поражений И.Ф. Грех [40] рекомендует для достижения эффекта сочетать применение МУ с этиотропным

Токсичность

По мнению ряда авторов, МУ практически нетоксичен [78]. Различные животные (мыши, кошки) хорошо переносят введение в желудок 1 г МУ на 1 кг массы. В 0,5% растворе МУ нормально развивается икра лягушек и головастики. Отсутствие токсического влияния было установлено и в опытах с внутривенным вливанием МУ децеребрированным кошкам. Смертельные дозы препарата в эксперименте не были выявлены [78]. Вместе с тем Т.И. Степанюк и Н.В. Корецкая [125], изучая влияние МУ на митозы в культуре ткани, установили, что при большом количестве препарата в среде (50 мкг/мл) в клетках появляются патологические митозы (трёхгрупповые метафазы, распыление хромосом и т. п.). Б.В. Монахов и др. [92] не обнаружили повреждающего действия МУ на эмбрионы крыс при однократном и многократном введении препарата беременным самкам в дозе 50 мг/кг. Согласно данным Э.А. Космачевской и др. [66], введение МУ беременным самкам в обычных условиях в дозах от 600 до 2000 мг/кг не вызывает аномалии развития у крысиных зародышей. Эмбриотоксическое действие препарата проявляется, начиная с дозы 2000 мг/кг. Состояние стресса усугубляет это действие. И.Р. Барияк [8], Н.А. Чеботарь [138], А.С. Goldman, W.C. Yakovak [155] указывали, что тератогенная и эмбриотоксическая активность повреждающих агентов может усиливаться или ослабляться при изменениях в материнском организме. Так, при иммобилизации беременных самок крыс и введении им МУ в вышеуказанной дозе у выживших зародышей при внешнем осмотре аномалии развития не обнаруживались; однако

воздействием на аутоинфекцию, предполагая стимулирующее влияние препарата на развитие бактериемии. В подтверждение этой точки зрения есть сообщения, что иммунотерапия МУ снижает частоту обострений хронических очагов инфекции и острых респираторных заболеваний [2], и что при приёме МУ значительно уменьшается продолжительность бактериурии у больных пиелонефритом [68].

Особую область эффективного применения МУ в онкологии представляет лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек.

при микроанатомическом исследовании срезов у 58,9% плодов были выявлены уродства развития мочеполовой системы. Гибель беременных самок вызывали дозы 2500–3000 мг/кг. Авторы считают преждевременным категорическое утверждение о полной безвредности препарата, отмечая его потенциальные тератогенные свойства, указывая, однако, что использованная ими доза была несомненно велика. В этой связи следует сказать, что общепризнанными дозами для экспериментальных животных считаются 100–300 мг/кг [86]. Ранее также Э.А. Космачевской [67] было установлено летальное и тератогенное действие МУ и оротовой кислоты на развитие куриных эмбрионов. Исследованиями F.V. Rottkay [159], посвящёнными тератоморфологическим, поведенческим и детородным параметрам мышей в условиях воздействия лекарственной комбинации амбазон/МУ, показано, что все наблюдаемые эффекты имели место благодаря амбазону, а не псевдотимину. Использованная в этих экспериментах доза МУ соответствовала общепринятой и составила 175–250 мг/кг.

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

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

Лекарственные формы МУ

Первой лекарственной формой МУ был порошок, который с 1946 до 1973 года назначался больным по 0,2–0,5 г 2–3 раза в день при лечении ожоговых и хирургических ран. МУ применяли также в виде присыпок на раны, ингаляций в лёгкие больным, реже (ввиду его плохой растворимости в воде) в виде примочек водных растворов. Позднее прямым прессованием получили таблетки препарата по 0,5 г. Применение МУ в форме порошка и таблеток вошло в клиническую практику. В дальнейшем возникла необходимость в разработке различных лекарственных форм, которые позволили бы более гибко и эффективно лечить поражения кожи.

Отсутствие у МУ раздражающих свойств определило возможность его применения непосредственно на раневую поверхность. Первые упоминания о мази с МУ датируются 1951 годом. Было установлено достоверное (до 20%) ускорение заживления ран у крыс под действием 10% мази с МУ [102]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены другими исследователями. В настоящее время МУ мазь является общепринятым средством, используемым при лечении ожогов, пролежней и некоторых дерматитов. Попытки применить эту мазь при заболеваниях слизистых оболочек были осложнены её низкими адгезивными свойствами. В связи с этим удовлетворительные результаты при лечении циститов, вагинитов и ректитов были получены лишь при использовании 10% мази в виде тампонов [97]. Добавление в состав 10% МУ мази антимикробных средств (2–10% синтомицина) значительно улучшило результаты местной терапии [37, 48, 87]. Со временем стало очевидно, что мазевая основа, состоящая из равных частей вазелина и ланолина, не удовлетворяет современным биофармацевтическим требованиям. По мнению клиницистов, углеводородные носители плохо распределяются по покровным тканям, медленно и в незначительном количестве передают им лекарственные вещества. Поэтому углеводороды используют для приготовления мазей поверхностного действия, которые должны оставаться на месте нанесения длительное время, медленно высвобождая лекарственные вещества. Вскоре стало ясно, что вазелин оказывает неблагоприятное воздействие на протекающие в коже процессы, лишает её доступа воздуха, наруша-

ет потоотделение, деятельность сальных желёз, терморегуляцию. В силу гидрофобного характера он не способен поглощать воду, в связи с чем на коже под вазелином образуется слой пота и/или экссудата, который препятствует контакту с ней носителя. Лекарственные вещества, инкорпорированные в такие мази, мало проникают в кожу, что снижает ожидаемое терапевтическое действие [42]. В практической медицине нашла применение мазь «Левомеколь», состоящая из левомицетина, МУ и полиэтиленоксида, оказывающая антимикробное и противовоспалительное действие [88]. Фармацевтами неоднократно проводились исследования по замене низкоэффективного носителя на другой, Так, О.Л. Бондаренко [19] предложила состав и разработала технологию мази, названной «Метурагаллин», содержащей (%) МУ – 5,0, ионола – 0,05, тугоплавкой фракции куриного жира – до 100,0. Было установлено, что хотя МУ и не оказывает стабилизирующего действия на жир, введение его в концентрации 5–10% с 0,05% ионола обеспечивает стабильность мази в течение двух лет хранения. Тугоплавкая фракция куриного жира, используемая в этом случае в качестве носителя для мази, обеспечивает более полное высвобождение МУ по сравнению с вазелин-ланолиновой основой. Это позволило предположить, что 5% концентрация МУ окажется достаточной для оказания лечебного эффекта. Разработанная мазь имеет оптимальные реологические параметры, легко наносится на кожу или раневую поверхность. Ранозаживляющий эффект мази «Метурагаллин» был в 1,5 раза выше, чем лечебный эффект мази на ланолин-вазелиновой основе. Мазь «Метурагаллин» была рекомендована для лечения ожогов и ран во второй фазе раневого процесса. В.Г. Гунько и др. [45] приводят результаты по исследованию высвобождения МУ из 10% мази, приготовленной на бентонит-эсилоновой (10:90) основе, вазелиновой, ланолин-вазелиновой (6:4), эмульсионной основе типа «вода/масло» (в/м), состоящей из вазелина (38 г), пентола (2 г) и воды очищенной (до 100 г), полиэтиленгликолевой основе, состоящей из полиэтиленоксидного геля (ПЭГ) 400 (80 г), ПЭГ 1500 (20 г), и на эмульсионной основе типа «масло/вода» (м/в), состоящей из масла абрикосового (35 г), триэтанолабентонита (7 г) и воды очищенной (58 г). Равновесный диализ этих

мазей через целлофановую мембрану выявил, что максимальное высвобождение МУ имеет место из ПЭГ, водоземлюсионной основы, стабилизированной триэтанолбентонитом, и эмульсионной основы с пентолом. При этом минимальное количество МУ высвобождалось из бентонитовой основы, вазелина и ланолин-вазелиновой основы.

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

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

Значительно усилить ранозаживляющую способность МУ и разработать совершенно новый класс лекарственных форм удалось Е.В. Истрановой [57]. Путём объединения МУ с биополимером коллагена были созданы три новые лекарственные формы (плёнка и губка коллагеновые с 5% МУ и порошок коллагеновый с 5% МУ), значительно повышающие скорость заживления ран у экспериментальных животных. В работе С.Н. Нугманова и др. [97] приводятся сведения об использовании суппозиториях с МУ по 0,5 г, приготовленных на масле какао. Ни-

жегородским химико-фармацевтическим заводом был освоен их выпуск на основе, состоящей из масла какао, фритюрного жира и парафина (30:60:10). Появились сообщения о магнитных мазях и ректальных магнитных суппозиториях с МУ [116, 141, 142]. Известно, что магнитное поле обладает обезболивающим действием, способствует регенерации тканей (цит. по И.Г. Семёновой и др. [116]). Введение в суппозиторную основу магнитного наполнителя позволяет длительное время удерживать препарат на слизистой оболочке, что значительно повышает эффективность лечения заболеваний прямой кишки. Одной из лекарственных форм МУ, воздействующей на течение репаративных процессов в коже, являются плёнообразующие перевязочные аэрозоли [14]. Установлено, что МУ способен образовывать полиморфные кристаллические модификации, от структуры которых в значительной степени зависит биологическая активность готового лекарственного средства [81, 83, 108]. Для современной технологии производства лекарств полиморфные превращения приобретают особое значение. Чаще всего они происходят под действием технологических факторов, связанных с изменением физического состояния субстанции (кристаллизация, гранулирование, прессование, увлажнение, сушка, ультразвуковая обработка, проч.). При биофармацевтическом изучении МУ как составного компонента препарата «Димозифон» [43] было отмечено изменение некоторых его физических свойств при обработке диметилсульфоксидом. С помощью методов световой микроскопии, дериватографии и ИК-спектроскопии была доказана способность МУ к образованию новой модификации. В дальнейшем новые, биологически активные полиморфные модификации МУ подробно исследовал Н.Б. Леонидов [81].

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

Фармакокинетика препарата

Количество работ, посвящённых фармакокинетике МУ, ограничено; основные публикации датируются 1960–1970 годами. И.А. Аксамитная и Л.А. Силина [6], в опытах по изучению распределения МУ в сыворотке крови нормальных и опухолевых животных при разных способах его вве-

дения, установили, что при внутрибрюшинном (в/б) введении (200 мг/кг) фармакокинетика МУ у животных обеих групп близка. Препарат быстро поступает в кровь. Значительное количество МУ в сыворотке (159–142 мкг/мл) определяется уже через 15 мин после введения. Концентрация

вещества сохраняется высокой в течение 15 мин–1 часа, а затем падает; через 2 часа в сыворотке обнаруживаются только следы МУ. При пероральном способе введения МУ нормальным животным через 15 мин в сыворотке крови определяются лишь следы этого соединения, через 30 мин наблюдается резкий подъём содержания МУ и достижение максимума ($131 \pm 10,0$ мкг/мл при дозе 200 мг/кг); через 1 час количество МУ незначительно снижается, и лишь спустя 2 часа после введения имеет место достоверное уменьшение концентрации препарата. Через 4 часа в сыворотке определяются следы лекарственного вещества. У крыс с перевивными опухолями после перорального введения МУ быстрее поступает в кровь, чем у контрольных животных. В этих случаях уже через 15 мин после введения лекарственного средства в сыворотке крови обнаруживается значительное количество МУ (141 мкг/мл при опухоли Уокера), в течение 30 мин, 1–2 часов происходит уменьшение концентрации препарата, и через 4 часа остаются лишь его следы. Скорость всасывания препарата зависит от вида опухоли. Известно, что естественные пиримидины – тимин и урацил – всасываются быстрее, чем можно было бы предположить, принимая во внимание их низкую жирорастворимость (путём простой диффузии и с помощью механизма активного всасывания), и что для всех пиримидинов существует одна система активного переноса [160, 161]. По-видимому, МУ также всасывается не только путём простой диффузии, но и путём активного транспорта, используя ту же транспортную систему, что и физиологические пиримидины. Согласно результатам Н.А. Фёдорова и М.Я. Богомазова [133], многие производные пурина и пиримидина выделяются с мочой у нормальных людей в минимальных количествах, равных 1–7 мг/сутки. Методами хроматографии и спектрофотометрии установили, что при пе-

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

Заключение

МУ, являясь структурным аналогом естественного нуклеотида – тимина, представляет собой соединение, полученное синтетическим путём. Будучи стимулятором регенерации, он обладает анаболическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, в связи с чем нашёл широкое применение в различных отраслях клинической медицины, особенно в хирургии.

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

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

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

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

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

Литература

1. *Абрамова Ж.И.* Об антиоксидантных свойствах пентоксила, метилурацила, цистамина и токоферола // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 3–4.
2. *Авер Г.М., Хотим Е.Н.* К характеристике влияния метилурацила на частоту острых и обострение хронических очаговых инфекций // Матер. Межд. научн. конф. (35-лет. Гродн. мед. инст.). – Гродно, 1993. – Ч.2. – С. 380–381.
3. *Аксамитная И.А.* Выделение 4-метилурацила с мочой у крыс после его введения // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 6–7.
4. *Аксамитная И.А.* Количественный метод определения 4-метилурацила в моче // Лабор. дело. – 1969. – № 4. – С. 237–238.
5. *Аксамитная И.А.* Определение 4-метилурацила в чистых растворах и в сыворотке крови // Укр. биох. ж. – 1967. – № 3. – С. 313–315.
6. *Аксамитная И.А., Силина Л.А.* Определение 4-метилурацила в сыворотке крови нормальных и опухолевых крыс // Вопр. онкол. – 1967. – Т. XIII, № 11. – С. 75–78.
7. *Байгурина С.Ж., Кушербаев Б.С., Майжанова Р.А., Сембиева З.О.* Применение 1% раствора метилурацила в комплексном лечении пародонтита // Здравоохран. Казахстана. – 1991. – № 11. – С. 42–43.
8. *Барияк И.Р.* Влияние гидрокарбоната натрия на тератогенную активность оранила (карбутамида) // Фармакол. и токсикол. – 1967. – Т. XXX, № 5. – С. 631–633.
9. *Баркаган З.С., Свистунова И.А.* Опыт противорецидивного лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 18–20.
10. *Беленький Е.Е., Рунихин Ю.А., Туницкая Т.А.* Изыскание средств для терапии экспериментального инфаркта миокарда среди производных пиримидинового ряда // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 13–14.
11. *Беленький Е.Е., Рунихин Ю.А., Туницкая Т.А.* Стимулирующее влияние метилурацила на репаративные процессы при экспериментальном инфаркте миокарда // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 236–237.
12. *Бик Я.Г.* Морфофункциональные преобразования элементов периферической крови под влиянием индукции метилурацилом // Гематол. и трансфузиол. – 1994. – Т. 39, № 5. – С. 25–27.
13. *Билич Г.А.* Стимуляция регенерационных и защитных механизмов в детской хирургии. – М.: Медицина, 1976. – 223 с.
14. *Билич Г.А., Колла В.Э., Эйдельштейн С.И., Галецкий Г.И.* Плёнкообразующие аэрозоли и их применение в медицине. – Йошкар-Ола: Марийское книжное изд-во, 1977. – 131 с.
15. *Билич Г.А., Отмахов В.Н.* Влияние некоторых пуриновых и пиримидиновых производных на синтетические и пролиферативные процессы в регенерирующем лёгком после левосторонней пневмонэктомии // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 33–77.
16. *Богданова Т.В.* О лечении метилурацилом лучевых эпителиитов и дерматитов у больных раком гортани // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 19–20.

17. *Богданова Т.В., Манюта А.И.* Применение метилурациловой мази для лечения атрофических ринитов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 360–365.
18. Большая медицинская энциклопедия (издание 2-е). Метацил. – М.: Изд-во «Советская энциклопедия», 1960. – Т. 18. – С. 70.
19. *Бондаренко О.А.* Разработка новых мазевых основ и использование их в технологии мазей с фурацилином и метилурацилом для лечения ран и ожогов: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1987. – 22 с.
20. *Брауде А.И., Смертенко И.И., ЩербакOVA Э.Г.* Экспериментально-цитологическое изучение стимулирующего влияния 1,8-меркаптоаденина и 4-метилурацила на клеточный метаболизм // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 41–48.
21. *Брауде А.И., ЩербакOVA Э.Г.* Предупреждение побочного действия некоторых антибиотиков на тканевые клетки с помощью 4-метилурацила // Антибиотики. – 1967. – Т. 12, № 4. – С. 333–338.
22. *Вальтер В.Г., Батчаева А.Х.* К вопросу о лечении трофических язв и вялогранулирующих ран метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 24.
23. *Вальтер В.Г., Голощапов Н.П.* Хирургические методы лечения трофических язв подошв в комплексе с пиримидинами у больных лепрой // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 258–261.
24. *Варшавский Б.Я., Кувшинникова В.А.* Влияние анаболических веществ на синтез белка и секреторный транспорт в почках // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Л., 1978. – С. 14.
25. *Винницкий Л.И., Жидков И.А., Тебенкова В.Ф.* Воздействие метилурацилом на печёночную и мышечную ткань крыс в условиях адреналэктомии // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 110–112.
26. *Винницкий Л.И., Соломин В.Г., Жидков И.А.* Влияние орота калия и экстракта Биберштейна на микроциркуляцию органов // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике: Сб. тр. Горьковского мед. института. – Горький, 1978. – С. 150–153.
27. *Волощенко О.И.* Влияние метилурацила на интенсивность анаболических процессов у интактных крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 87–89.
28. *Волощенко О.И.* Влияние метилурацила на показатели функционального состояния коры надпочечников белых крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 90–92.
29. *Волощенко О.И.* К механизму действия метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 68–69.
30. *Волощенко О.И.* Особенности анаболического действия метилурацила в условиях экспериментальной надпочечниковой недостаточности // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 92–96.
31. *Гаджиев А.Ф.* Влияние метилурацила на морфологию периферической крови у больных язвенной болезнью // Матер. 35 выездной научной сессии в г. Нахичевань. – Баку, 1968. – С. 44–46.
32. *Гарбуз В.М.* Опыт лечения метацилом больных туберкулёзом лёгких в сочетании с антибактериальной терапией // Матер. конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных при заболеваниях органов дыхания и некоторым общим вопросам терапевтического действия этих препаратов. – Горький, 1969. – С. 43–44.
33. *Гейшин М.А.* Влияние 4-метилурацила на течение анаболических процессов у животного: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 1970. – 23 с.
34. *Гершанович М.Л.* Лечебное действие метацила (4-метилурацила) при повреждениях слизистых оболочек у больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 17–20.
35. *Гершанович М.Л.* О стимулирующем действии 4-метилурацила на репаративную регенерацию при кожных повреждениях, осложняющих лучевую терапию злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 20–21.
36. *Гершанович М.Л.* Применение метилурацила в онкологии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 26–28.
37. *Гетманский А.П.* О лечении лучевых дерматитов метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 28–29.
38. *Горбунов С.М.* Гистохимическое изучение тучных клеток в экспериментальных ранах при стимуляции раневого процесса пиримидиновыми производными // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 220–222.
39. *Грех И.Ф.* Влияние пиримидинов на метастазирование опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 27–28.
40. *Грех И.Ф.* Влияние пиримидинов на течение лучевых поражений // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 25–27.
41. *Грех И.Ф., Самойлов Н.Н.* К вопросу о влиянии метацила и цитозина на заживление ран // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 30–31.
42. *Грецкий В.М., Цагарейшвили Г.В.* Носители лекарственных веществ в мазях // Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 203 с.
43. *Гузев К.С.* Получение и исследование свойств дерматологической мази димочифона: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1989. – 24 с.
44. *Гузев К.С., Грецкий В.М., Ноздрин В.И., Сахатов М.З.* Исследование фармацевтической доступности метилу-

- рацила из мази // Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов: Сб. научн. тр. – Ашхабад, 1993. – С. 178–183.
45. Гунько В.Г., Перцев И.М., Даценко Б.М. Изучение кинетики высвобождения метилурацила из разных мазевых основ // Фармацевт. ж. – 1980. – № 5. – С. 73–74.
 46. Дгебуадзе Н.В. Применение брелоостеопласта с 5% метилурацилом при лечении пародонтита // Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1988. – 86 с.
 47. Джемухадзе Н.К., Эйдельштейн С.И., Брауде А.И. Применение аэрозолей продигозана и метацила для стимуляции активности лёгочных макрофагов в эксперименте // Антибиотики. – 1969. – Т. 14, № 11. – С. 1030–1034.
 48. Дисветова В.В., Бунто Т.В., Васильев П.Н. Заживление лучевых язв под воздействием метацила и дибунула. Экспериментальные исследования: Дис. канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1987. – 165 с.
 49. Домашенко О.Н., Сотник Ю.П. Оценка катионно-лизосомального теста у больных пневмонией на фоне терапии // Лаб. дело. – 1989. – № 5. – С. 15–17.
 50. Егоров Е.А. Метилурацил и перспективы его применения в офтальмологии // Матер. научн. конф., посвящённой 90-летию со дня рожд. С.В. Очаковского. – Краснодар, 1968. – С. 154–155.
 51. Журавлёва М.В., Музыкант А.И., Каем Р.И. Влияние метилурацила на воспалительную реакцию и регенеративные процессы в ожоговой ране при экспериментальных термических ожогах // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 143–145.
 52. Заборовская Н.В. Изучение влияния метилурацила на общую иммунологическую реактивность у больных туберкулёзом лёгких // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 45–46.
 53. Завражнов В.И., Кудрявцева В.Я., Китаева Р.И., Бергер Д.Я. Вопросы экспериментальной терапии миокардита новыми сердечными гликозидами и метилурацилом // Матер. I Всеросс. съезда кардиологов. – Воронеж, 1968. – С. 267–268.
 54. Завражнов В.И., Цурикова З.И. О действии метилурацила при экспериментальном инфаркте миокарда // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 46–48.
 55. Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г., Горбунов С.М., Карандашова Л.И. Гистохимические исследования мукополисахаридов в экспериментальной ране при введении пиримидиновых стимуляторов регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 219–200.
 56. Зелди И.П. Характеристика метаболизма некоторых биополимеров и сравнительная оценка эффективности совместного влияния оротата калия и рибоксина на регенераторные процессы в коже и лёгком крыс // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 95–20.
 57. Истранова Е.В. Технологические аспекты изучения лекарственных форм метилурацила на основе коллагена: Дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1977. – 134 с.
 58. Казарезов М.В. Применение метацила при лечении ожоговой болезни // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. Всесоюз. конф. – Барнаул, 1967. – С. 42.
 59. Капитаненко А.М. Применение метилурацила в комплексном лечении язвенной болезни // Военно-мед. журн. – 1970. – № 4. – С. 48–50.
 60. Капитаненко А.М. Результаты пятнадцатилетнего клинического изучения и применения пиримидиновых производных в гастроэнтерологии // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 151–152.
 61. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В. Фармакокинетика как инструмент оценки и регуляции патологических процессов. 1. Фармакокинетика в процессе регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 81–85.
 62. Карлинская Р.С., Хромов-Борисов Н.В. Производные пиримидина и их биологическое действие // В кн.: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия ран. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1966. – С. 91–114.
 63. Касаткин В.Ф., Гуляниц Э.С., Василенко Н.С. и др. Влияние метилурацила на динамику веса, на характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс в условиях гипофизэктомии // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 262–264.
 64. Касаткин В.Ф., Ефремова О.А., Глуценко В.А. Влияние аппликации метилурацила в гипоталамус на динамику веса, характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 251–252.
 65. Кольцова Л.А., Широков В.Н., Шершутинская К.Е., Амиров И.М. Применение метилурациловой мази в комплексном лечении ожогов лица // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 212.
 66. Космачевская Э.А., Чеботарь Н.А. Повреждающее действие 4-метилурацила на эмбриогенез крыс в условиях напряжения (стресса) материнского организма // БЭ-БиМ. – 1968. – Т. 66, № 12. – С. 89–92.
 67. Космачевская Э.А. Летальное и тератогенное действие 4-метилурацила и оротовой кислоты на ранних стадиях эмбриогенеза цыплёнка // Матер. конф. студ. и аспирантов морф. каф. и лаб. Ленингр. вузов и НИИ. – Л., 1966. – С. 24–25.
 68. Красильникова М.В., Учугина А.Ф. Влияние метилурацила на продолжительность бактериурии при пиелонефрите // Матер. конф. по применению пиримидиновых и пуриновых производных при заболеваниях органов дыхания и некоторым общим вопросам терапевтического действия этих препаратов. – Горький, 1969. – С. 57–58.
 69. Кричинская Е.Б., Рябенякая Е.М., Вершилова Е.Ю. Влияние метацила и оротата калия на восстановительные процессы у планарии *Dugesia tigrina* // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 100.
 70. Кудрин А.Н., Беленький Е.Е., Князев Е.Н., Смирнова Л.М. Краткий справочник по фармакотерапии. Изд. 2-е, переработанное и доп. – Ташкент: Медицина, 1976. – С. 323, 336.
 71. Курочкин В.И., Данилова Т.Г. Влияние метилурацила на плазмодитарную реакцию в лимфатических узлах, на

- уровень пропердина и сиаловых кислот в сыворотке крови облучённых кроликов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и других областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 133–137.
72. *Кучкин В.Т.* Экспериментально-цитологические обоснования к применению метилурацила в хирургии // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / под ред. В.И. Русакова: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 80–84.
 73. *Лабори А.* Регуляция обменных процессов. Теоретические, экспериментальные, фармакологические и терапевтические аспекты. Пер. с франц. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
 74. *Лазарев Н.В.* Возможности для применения пиримидиновых и пуриновых производных в медицине // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 61–64.
 75. *Лазарев Н.В.* Значение пиримидинов и пуринов для хирургии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и других областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 4.
 76. *Лазарев Н.В.* Лекции по фармакологии системы крови. – Л.: Медгиз, 1960. – 83 с.
 77. *Лазарев Н.В.* Пиримидины и медицина // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 54–56.
 78. *Лазарев Н.В., Хромов-Борисов Н.В., Русаков В.И. и др.* Отечественные пиримидиновые производные и их применение в медицине (синтез, экспериментальное изучение и внедрение в практику здравоохранения) // Пиримидиновые производные и их применение в биологии и медицине / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 3–32.
 79. *Лазарева Д.Н., Сарманаев С.Х.* Сравнительное изучение влияния некоторых производных пиримидина на гуморальный иммунный ответ // Биоантиоксидант: Тез. 2 Всесоюз. конф. (14–16 мая 1986 г.). – Черногоровка, 1986. – Т. 1. – С. 138.
 80. *Ленинджер А.* Биохимия. – М.: Мир, 1976. – С. 775.
 81. *Леонидов Н.Б.* Новые аспекты теории полиморфизма биологически активных веществ и проблема создания лекарственных средств нового поколения: Автореф. дис. докт. фармацевт. наук в виде научн. докл. – Купавна, 1996. – 71 с.
 82. *Леонидов Н.Б., Селезнев Н.Г.* Патент № 2007997 Россия, МКИ5 А61К 9/06, А61К 31/505 Линимент метилурацила. – Заявл. 08.07.92; опублик. 28.02.94.
 83. *Леонидов Н.Б., Романенко Е.Б., Лебедев А.В.* Влияние полиморфизма метилурацила на состав липидов и антиоксидантов в тканях крыс // Вопр. мед. хим. – 1995. – Т. 41, № 2. – С. 32–35.
 84. *Лифшиц Р.И.* Пиримидиновые производные как анаболиты // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 62–64.
 85. *Логинов А.В., Полосова Р.Г.* Функциональное состояние гипофизадреналовой системы при антибиотикотерапии // Тез. докл. Всес. научн. конф. «Биологически активные вещества природного и синтетического происхождения». – Л., 1977. – С. 151–152.
 86. *Лурье М.И., Дадашева Л.Э., Хаин В.Я.* Применение метилурацила для стимуляции иммунной реактивности организма // Азерб. мед. ж. – 1972. – № 6. – С. 70–73.
 87. *Малюта А.И.* Лечение эпителиитов метацилом и мерацином // Мед. радиол. – 1971. – Т. 16, № 8. – С. 32–36.
 88. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства (пособие для врачей). Ч. II. – М.: Медицина. – 1996. – С. 161–163.
 89. *Мирсагатова Р.С., Смирнова З.А.* Результаты лечения трещин сосков с применением метацила // Матер. заседания науч. общества. – Киев, 1966. – С. 165–166.
 90. *Митин Ю.С.* Физико-химические методы исследования диуцифона и 4-метилурацила в лекарственных формах и биологических жидкостях (фотометрия, хроматография, денситометрия): Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 1974. – 14 с.
 91. *Молодцов Е.А., Молодцова Р.А.* Влияние пиримидиновых стимуляторов иммуногенеза на пути превращения пировиноградной кислоты в печени белых крыс // Актуальные вопросы аллергии, иммунитета и защитных механизмов организма: Матер. научн. конф. – Уфа, 1973. – С. 71–73.
 92. *Монахов Б.В., Мюллер Н.Р., Яременко К.В.* Результаты опытов с воздействием метилурацила на беременных крыс и эмбрионы // Вопр. онкол. – 1967. – Т. 13, № 2. – С. 111.
 93. *Мулатова А.К., Селескериди С.В.* Реакция тканей на введение некоторых стимуляторов регенерации // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 74–75.
 94. *Мышкин В.А., Гизатулин А.Г., Вакарица А.В., Башкатов С.А.* Антиоксиданты в профилактике и терапии отравлений // Тез. докл. «Патологическая физиология экстремальных состояний». – Пермь, 1986. – С. 40–41.
 95. *Мышкин В.А., Хайбуллина З.Г., Башкатов С.А. и др.* Влияние метилурацила и оксиметацила на свободнорадикальное окисление в модельных системах // БЭБиМ. – 1995. – Т. 120, № 8. – С. 142–144.
 96. *Нацюк М.В.* Окислительное фосфорилирование в митохондриях и регенерация повреждённой печени под влиянием метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.А. Билича, В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 60–62.
 97. *Нугманов С.Н., Воронкина Н.Г., Досъембетова Г.К.* Опыт применения метилурацила при лучевых ректитах // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 94.
 98. *Омельяничик М.С., Макишанова Е.И.* Биогенные амины: метаболические эффекты метилурацила // Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств: Матер. конф. – Каунас, 1985. – С. 277–278.
 99. *Онуфриев М.В., Потапова Г.И., Силаева С.А., Николаев А.Я.* Карнозин как стимулятор цитостатической и фагоцитарной функции перитонеальных макрофагов // Биохимия. – 1992. – Т. 57, № 9. – С. 1352–1359.
 100. *Перельман Я.М., Красулина В.Н.* Аналитические исследования 4-метилурацила // Методы анализа лекарственных веществ. – Л., 1959. – С. 69–75.
 101. *Перская Е.Л.* Влияние метилурацила, вводимого в предоперационной подготовке, на скорость включения лизина-С14 в белки различных органов и тканей белых крыс в ближайший послеоперационный период после резекции желудка // Тез. секц. сообщ. 2 Всесоюз. биох. съезда (секц. 15). – Ташкент: ФАН, 1969. – С. 201–202.
 102. *Пономарёва-Астраханцева Л.З.* Фармакология раневого процесса // Фармакология патологических процессов: М. – Л., 1951. – С. 171–226.
 103. *Попов М.А.* Клетчатая стимуляция и нейноты приложение в растениеводство и медицината. – София, 1957.

104. *Попова О.И.* Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.
105. *Попова О.И., Билич Г.А., Тогузов Р.Т.* Метилурацил – синхронизатор пролиферативных процессов в печени крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 77–82.
106. *Поролло В.И., Жемкова Л.Н.* Действие оротата калия и метилурацила на различные типы РНК, полученные термическим фракционированием // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 153–157.
107. *Ревич Г.Г., Попова О.И., Тихонов Ю.В.* Экспериментально-биохимические аспекты изучения некоторых сторон механизма действия 6-метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – 1979, Йошкар-Ола. – С. 43–45.
108. *Романенко Е.Б., Леонидов Н.Б.* Влияние полиморфизма 6-метилурацила на ферменты нуклеиновых кислот // Тез. докл. 4 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1997. – С. 288.
109. *Русаков В.И.* К обоснованию применения метилурацила и пентоксила в хирургии // Вестн. хир. им. Грекова. – 1971. – Т. 106, № 3. – С. 9–13.
110. *Русаков В.И.* Теоретические обоснования к применению пиримидиновых производных в хирургии // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 10–20.
111. *Русаков В.И., Волощенко О.И.* О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников // Клин. хир. – 1976. – № 6. – С. 51–53.
112. *Русаков В.И., Кучкин В.Т.* Экспериментально-цитологические аспекты изучения некоторых сторон механизма действия метилурацила // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 15–20.
113. *Русаков В.И., Лукаш Н.А., Можарова И.Н., Митусов В.В.* Роль перекисного окисления липидов в процессе регенерации // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.А. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 208–211.
114. *Рябчинская Л.А.* Сравнительная характеристика иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств продигозана, левамизола и метилурацила: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Челябинск, 1985. – 19 с.
115. *Свистун О.П., Кухта С.И., Зубачик В.М.* Эффективность применения метилурациловой мази при лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта // В сб. ст.: Методики диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний. – Киев, 1990. – С. 168–169.
116. *Семёнова И.Г., Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я.* Мягкие магнитные лекарственные формы с метилурацилом // Науч. конф. мол. учёных России к 50-летию АМН. – М., 1994. – С. 419–420.
117. *Серганин И.П.* К вопросу о влиянии метацила на рост перевиваемых опухолей // Вопр. онкол. – 1963. – Т. 9, № 7. – С. 33–35.
118. *Силаева С.А., Голенченко В.А., Гаврильчак А.В. и др.* Влияние карнозина и 4-метилурацила на развитие экспериментального гепатита у крыс // Биохимия. – 1992. – Т. 57, № 9. – С. 1366–1372.
119. *Силаева С.А., Гуляев Н.В., Хацернова Б.Я.* Влияние 4-метилурацила и карнозина на заживление кожных ран у крыс // БЭБиМ. – 1990. – Т. 109, № 2. – С. 180–182.
120. *Силаева С.А., Хацернова Б.Я., Голенченко В.А. и др.* Синтез нуклеиновых кислот и динамика морфологических показателей грануляционной ткани кожных ран у крыс, леченных 4-метилурацилом // Вопр. мед. хим. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 82–84.
121. *Симбирцева Л.П., Гершанович М.А.* Некоторые возможности распознавания доброкачественных и злокачественных изъязвлений желудка при помощи краткого лечения 4-метилурацилом // Труды III Всес. конф. онкологов. – М., 1967. – С. 220–221.
122. *Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А., Бутов Ю.С.* Перспективы повышения эффективности терапии больных аллергическими дерматозами // Тез. докл. 3 Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 1971. – С. 38–39.
123. *Слухай Ю.Ф.* Применение метилурацила для лечения инфицированных ран // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 115–116.
124. *Смирнов В.С.* О применении метилурацила как фотозащитного средства // Вестн. дерматол. – 1973. – № 9. – С. 68–71.
125. *Степанюк Т.И., Корецкая Н.В.* Влияние интерферона и метацила на процесс деления клеток ФЛ в культуре ткани // Микробиология, эпидемиология, клиника инфекционных болезней. – Харьков, 1978. – Т. 9. – С. 69–72.
126. *Сунгурова Е.В.* Цитохимические критерии оценки эффективности пиримидиновых препаратов // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 323–325.
127. *Сытник Г.Н., Бабиян Л.К.* Влияние вида основы на высвобождение метилурацила из мазей // Пермь, 1988. – 5 с. (Деп. Перм. гос. фарм. инст., дата депонирования 26.09.88. – Док. № 022363).
128. *Сытник Г.Н., Бабиян Л.К., Чекрышкина Л.А.* Изучение высвобождения метилурацила из мазей методом диализа // Пермь, 1989. – 5 с. (Деп. Перм. Гос. фарм. инст., дата депонирования 04.01.90).
129. *Сягайло П.Т., Бондарюк Л.Н., Величко С.Д., Антошкина З.П.* Стимуляция роста длинных трубчатых костей метилурацилом // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1989. – Т. 143, № 9. – С. 98.
130. *Таран Ю.П., Шишкина А.Н.* Влияние 6-метилурацила на различные показатели системы регуляции перекисного окисления липидов в организме // Вопр. мед. хим. – 1993. – Т. 39, № 1. – С. 37–41.
131. *Тушаков Н.П.* Применение метилурацила для лечения ожогов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 130–131. 132. *Тхор В.А.* Метилурацил в комплексном лечении больных после аллотрансплантации трупной почки (клин.-эксп. иссл.): Дис. докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 210 с.
133. *Фёдоров Н.А., Богомазов М.Я.* Метод одновременного выделения всех пиримидиновых и пуриновых веществ из мочи человека // Труды Центр. инстит. усоверш. врачей. – 1966. – Т. 87. – С. 317–323.
134. *Хайрулин Ф.Я., Ерешов М.Е., Хусейнова Х.Х. и др.* Терапия кожного лейшманиоза метациклином и доксициклином

- (вибрамицином) // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. – № 3. – С. 62–66.
135. Хасанова Д.Д. Первичный иммунный ответ при сочетанном применении метилурацила с левамизолом // Возрастные проблемы патологии: Тез. докл. 53 науч. конф. мол. уч. БГМП. – Уфа, 1988. – С. 135.
136. Холуляк И.Ю. Влияние метилурацила на развитие плазмодитарной реакции у животных, иммунизированных вакциной ТАВте // Неспецифическая резистентность организма в клинике, лечении и профилактике важнейших инфекционных заболеваний: Тез. докл. I Респ. съезда инфекц. УССР. – Харьков, 1978. – С. 50–51.
137. Хромов-Борисов Н.В., Карлинская Р.С. Способ получения метилурацила из дикетена и мочевины // Авторское свидетельство № 101690: Медицинская промышленность СССР. – 1955. – С. 10.
138. Чеботарь Н.А. Особенности действия салициловокислого натрия на разных стадиях эмбриогенеза крыс и влияние на его тератогенную активность некоторых сдвигов в организме самки // Фармакол. и токсикол. – 1967. – Т. XXX, №2. – С. 221–225.
139. Чекман И.С., Пелещук А.П., Пятак О.А. и др. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. – Киев: Здоров'я, 1987. – С. 471.
140. Чепинога О.П. Пиримидины и их значение в обмене нуклеиновых кислот // Применение пиримидиновых производных в онкологии и др. областях медицины / под ред. Н.В. Лазарева: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 100–101.
141. Черкасова О.Г., Гонием А.А., Кондратьева Т.С. и др. Технология и изучение магнитных мазей с метилурацилом и диоксидином // Фармация. – 1992. – Т. 41, № 6. – С. 16–20.
142. Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Николаев В.И. и др. Физико-химические исследования магнитного наполнителя мазей на вазелин-ланолиновой основе с метилурацилом и диоксидином // Хим.-фармац. ж. – 1992. – Т. 26, № 5. – С. 83–86.
143. Чернов В.Н. Противоспаечное действие метилурацила // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д, 1970. – С. 84–88.
144. Чернов В.Н. Изучение возможности прямого участия метилурацила в синтезе нуклеиновых кислот // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 104–107.
145. Чернов В.Н. Исследование экскреции пиримидиновых оснований // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 129–136.
146. Чернов В.Н. Схема клинического действия метилурацила на организм больного // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 124–126.
147. Чернуха Ф.С. Влияние метилурацила на содержание гликогена в печени при остром отравлении дихлорэтаном // Фармакол. и токсикол. – 1977. – №2. – С. 103–104.
148. Шафигов И.З., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др. Применение ксимедона в лечении обожжённых // Хирургия. – 1993. – № 4. – С. 62–66.
149. Юнусова С.Н. Эффективность лечения хронических эзофагитов как предопухолевых заболеваний внутрипищеводным введением метилурацила: Дис. канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1987. – 165 с.
150. Юрченко В.П., Сивакова С.П., Макишанова Е.И. Некоторые новые аспекты действия метилурацила на организм // Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств: Матер. конф. – Каунас, 1985. – С. 331–332.
151. Яковлев Н.Н. Влияние 4-метилурацила на содержание нуклеозидов в мышцах и печени и активность уридинкиназы в печени белых крыс // Укр. біохім. ж. – 1970. – Т. 42, № 3. – С. 317–321.
152. Яковлев Н.Н. Влияние 4-метилурацила на содержание нуклеотидов и деградацию урацила в печени белых крыс // Укр. біохім. ж. – 1970. – Т. 42, № 6. – С. 731–735.
153. Яковлев Н.И., Орещенко Н.И. К анализу механизма анаболизирующего действия 4-метилурацила // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 34–40.
154. Behrend R. // Ann. Chem. – 1875. – 17. – 229.
155. Goldman A.S., Yakovac W.C. Prevention of Salicylate Teratogenicity in Immobilized Rats by Certain Central Nervous System Depressants // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1964. – Vol. 115, № 3. – P. 693–696.
156. Hossain M.Z. Combination therapy (monomycine and methyluracil) in leishmaniasis cutis // Int. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 27, № 10. – P. 720–722. Comment in: Int. J. Dermatol. – 1990. – Vol. 29, № 3. – P. 232.
157. Ippen H. Untersuchungen zur Lichtphysiologie der Haut II. Erythemschutz durch externe Anwendung von Pyrimidin und Purin Derivaten // Arch. Klin. exp. Derm. – 1969. – Bd. 235, H.1. – S. 25–31.
158. Raave W., Rambacher P. (Diamalt A-G). Use of pseudothymine as a fodder additive // Ger. Offen 2 437 155 (Cl A23K) 12 Feb, 1976, Appl P 2437 155.9 01 Aug. 1974.
159. Rottkay F.V. Prenatal toxicity of ambazone // St. Bioph. – 1987. – Vol. 117, № 1–3. – P. 193–198.
160. Schanker L.S., Tocco D.J. Some characteristics of the pyrimidine transport process of the small intestine // Biochim. et biophys. acta. – 1962. – Vol. 56, № 3. – P. 469–473.
161. Schanker L.S., Tocco D.J. Active transport of some pyrimidines across the rat intestinal epithelium // Pharmacol. and exper. Therap. – 1960. – Vol. 128, № 2. – P. 115–121.
162. The Merck Index. Twelfth Edition. An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals // Merck and Co., 1996. – P. 1046.

ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ СТИЗАМЕТ®

А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, С.А. Жучков, В.И. Ноздрин
ЗАО «Ретиноиды»

В работе, время перемешивания мази определялось опытным путём и не менялось.

Синтетическое пиримидиновое производное метилурацил (МУ) активизирует внутриклеточные биосинтетические процессы, в особенности синтез нуклеиновых кислот и белков [4, 7, 10, 11], стимулирует пролиферацию в клеточных популяциях [12], влияет на систему гуморального иммунитета [14], вызывает изменения клеточного состава периферической крови [9] и оказывает ряд других воздействий на организм. Лекарственные формы с МУ для перорального и наружного употребления нашли широкое применение в различных областях клинической медицины, в частности, в дерматологии и хирургии. Так, МУ хорошо зарекомендовал себя как средство, спо-

собствующее восстановлению целостности кожи при ожогах [8, 13], в том числе лучевых [5], язвах, включая лепрозные [2, 3] и лейшманиозные [15], операционных ранах [1]. Однако несмотря на актуальность обсуждаемого вопроса, экспериментальные морфологические исследования дерматотропных, в том числе ранозаживляющих, свойств МУ немногочисленны [6].

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

Материал и методы

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

Начиная со второго дня эксперимента и до момента заживления ран, на раневую поверхность ежедневно наносили 0,5 г мази с МУ (3%) на водо-

эмульсионной основе; ежедневная разовая доза МУ при этом составляла около 80 мг/кг. Препаратом сравнения служила метилурациловая мазь 10% на ланолин-вазелиновой основе, наносившаяся на раневую поверхность в том же количестве. В качестве контроля использовали крыс с ожоговыми ранами, не получавших мазь (без воздействия), и животных, которым на раны наносили водоэмульсионную основу. Каждая из экспериментальных и контрольных групп включала по 12 животных.

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

Характер течения репаративного процесса оценивали визуально в дни измерений площади ран, а также по результатам гистологического исследования кожи, иссечённой из краёв раны в конце 3-й недели и по окончании эксперимента. На аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф» (Россия) оценивали толщину росткового слоя эпидермиса в краях эпителизации ран по результатам не менее чем 150 измерений для каждой группы животных. В направлении от края эпителизации к центру раны в 3 полях зрения при увеличении 40x1,1 подсчитывали клеточную плотность дермы (суммарное число клеточных элементов в поле зрения), а также соотношение клеток воспалительного инфильтра

траты (полиморфноядерных, мононуклеарных) и фибробластов. О принадлежности клеток к соответствующим популяциям судили путём определения фактора формы, значения которого, по результатам предварительно проведённого исследования, варьируют для клеток фибробластического ряда в пределах 0,10–0,60, а для моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов – 0,61–1,0.

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

Результаты исследования

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

Определение доли раневой поверхности по отношению к исходной площади раны позволило сопоставить скорости течения раневого процесса в экспериментальных группах животных. Установлено, что метилурациловая мазь 10% на ЛВО обладает достаточно выраженным действием на этот показатель. Однако наибольшее

влияние на скорость заживления ожоговых ран оказывает мазь с МУ 3% на ВЭО (Стизамет®). На 28-е сутки эксперимента доля раневой поверхности для данной группы составила 4,2% от исходной площади ран против 13% – при аппликации препарата сравнения, 14,7% – у животных без воздействия и 16,6% – у животных, получавших мазевую основу, которая сама по себе практически не влияет на скорость репаративного процесса.

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

Таблица 1. Динамика изменений площади ожоговых ран (в см²) при использовании мазей с МУ (n=12)

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

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

Экспериментальные группы	Дни наблюдений после начала аппликации мазей				
	29-й	33-й	36-й	40-й	44-й
Без воздействия	–	–	–	25,0	37,5
Водоэмульсионная основа	–	–	12,5	37,5	50,0
Мазь с МУ 10% на ланолин-вазелиновой основе	12,5	25,0	50,0	62,5	62,5
Мазь с МУ 3% на водоэмульсионной основе	12,5	37,5	62,5	75,0	100

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

Одной из причин более быстрого заживления ожоговых ран при использовании мазей с МУ, вероятно, является его стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в эпителии кожи, на что косвенно указывают результаты измерения толщины росткового слоя эпидермиса. Так, через 3 недели после начала эксперимента у животных без воздействия и при аппликации мазевой основы этот показатель составил соответственно $25,8 \pm 0,8$ мкм и $24,2 \pm 0,8$ мкм. Толщина росткового

слоя эпидермиса после использования мази Стизамет® в этот же период наблюдения составила $35,6 \pm 1,0$ мкм, а при аппликации метилурациловой мази 10% на ЛВО – $42,3 \pm 1,3$ мкм. Вероятность различий с показателями в контрольных группах животных составила 99,9%. Полученные данные свидетельствуют также о дозозависимом влиянии МУ на пролиферацию клеток эпидермиса в участках повреждения кожи. Характер течения раневого процесса варьировал в различных экспериментальных группах. Визуально нагноение ран в конце 1-й недели наблюдения отмечено у 25% животных в группе без воздействия, у 16,7% крыс при аппликации ВЭО и у 8,3% животных при аппликации метилурациловой мази 10% на ЛВО. Признаки нагноения ран при аппликации мази с МУ, приготовленной на ВЭО, в эти сроки визуально не наблюдались.

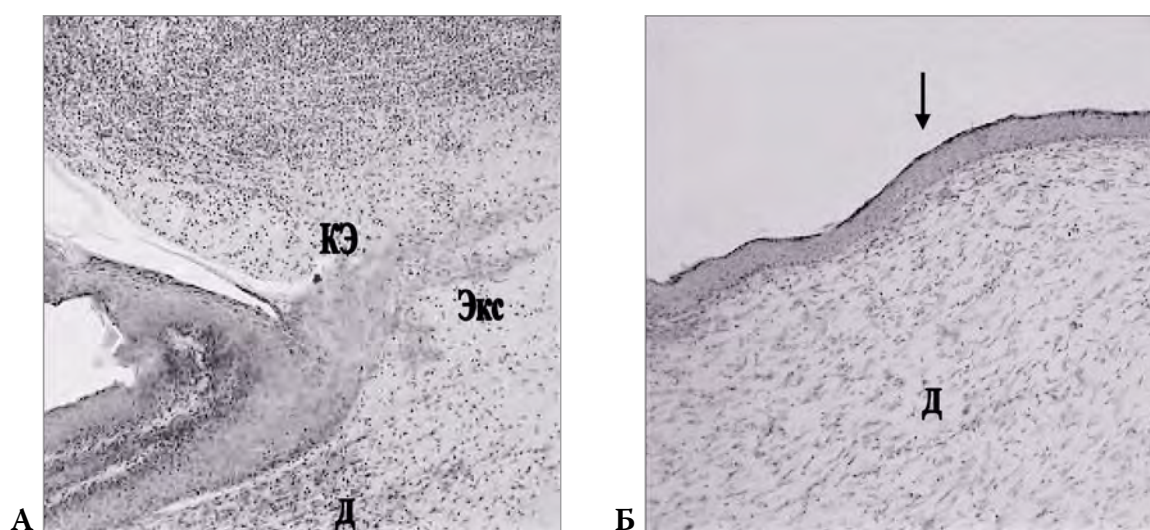


Рис 1. Область ожоговой раны кожи у контрольного (без аппликаций) животного (А) и у крысы, получавшей аппликацию мази Стизамет® (Б) на 46-й день эксперимента: А – край эпителизации (КЭ), в дерме (Д) присутствует серозно-гнойный экссудат (Экс); Б – полная эпителизация раневой поверхности (стрелка), дерма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

Результаты макроскопического наблюдения нашли подтверждение при гистологическом исследовании образцов кожи, иссечённых из краёв ран в конце 3-й недели эксперимента. Во всех случаях в зоне раны отмечены признаки воспаления: гиперемия сосудов дермы под раневой поверхностью и её клеточная инфильтрация, выраженные, однако, неодинаково в различных группах. У контрольных животных часто наблюдался диапедез эритроци-

тов. В обеих контрольных группах и у животных, получавших метилурациловую мазь 10% на ЛВО, отмечалось большое количество серозно-гнойного экссудата, содержащего преимущественно нейтрофильные лейкоциты и локализованного под поверхностными некротическими массами и вблизи края эпителизации. При использовании 3% мази с МУ на ВЭО полнокровие сосудов было менее выражено, гнойный экссудат отсутствовал (рис. 2).

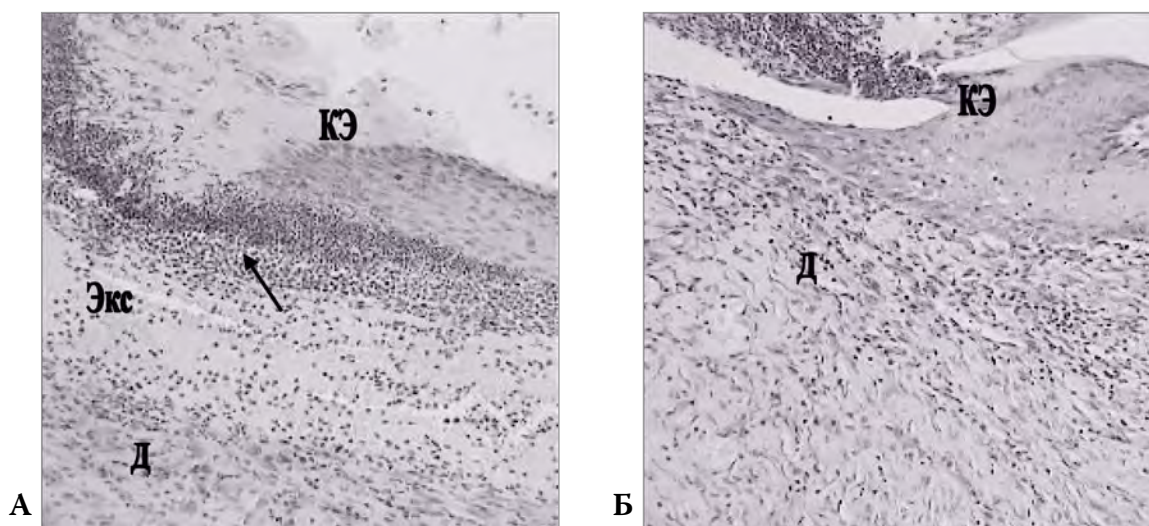


Рис. 2. Ожоговые раны кожи у крыс через 20 дней аппликаций мази с МУ 10% на ЛВО (А) и мази Стизамет® (Б): А – под утолщённым краем эпителизации (КЭ) в дерме (Д) присутствуют скопления разрушенных полиморфноядерных лейкоцитов (стрелка) и серозный экссудат (Экс); Б – край эпителизации над грануляционной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

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

ряда, что в совокупности свидетельствует о более быстром разрешении в этих условиях воспалительного процесса, развивающегося в месте ожога.

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

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

Экспериментальные группы	Клеточная плотность	Доля клеток	
		воспалительного инфильтрата	фибробластического ряда
Без воздействия	78,9±3,3	72,9%	27,1%
Водоэмульсионная основа	87,3±6,3	67,5%	32,5%
Мазь с МУ 10% на ланолин-вазелиновой основе	83,3±5,7	60,9%	39,1%
Мазь с МУ 3% на водоэмульсионной основе	47,4±3,5*	48,4%	51,6%

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

Заключение

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

Мазь метилурациловая 3% на водоэмульсионной основе (препарат Стизамет®) стимулирует

пролиферацию эпителия кожи в зоне повреждения. В сравнении с 10% мазью с МУ на ЛВО, она отчётливо подавляет воспалительную и активирует фибробластическую реакцию дермы, что определяет её более выраженное стимулирующее воздействие на заживление ожоговых ран.

Литература

1. Билич Г.А., Колла В.Э., Эйдельштейн С.И., Галецкий Г.И. Плёнкообразующие аэрозоли и их применение в медицине – Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1977. – С. 131.
2. Вальтер В.Г., Батчаева А.Х. К вопросу о лечении трофических язв и вялогранулирующих ран метилурацилом // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1966. – С. 24.
3. Вальтер В.Г., Голощанов Н.П. Хирургические методы лечения трофических язв подошв в комплексе с пиримидинами у больных лепрой // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины: Матер. конф. – Ростов н/Д.: Мин. здравоохран. СССР, Рост. гос. мед. инст., 1970. – С. 258–261.
4. Волощенко О.И. Влияние метилурацила на интенсивность анаболических процессов у интактных крыс // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии: Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 87–89.
5. Гершанович М.А. Лечебное действие метацила (4-метилурацила) при повреждениях слизистых оболочек у больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 17–20.
6. Журавлёва М.В., Музыкант Л.И., Каем Р.И. Влияние метилурацила на воспалительную реакцию и регенеративные процессы в ожоговой ране при экспериментальных термических ожогах // Регуляция воспаления и регенерации в хирургии: – Матер. Всесоюз. симп. – Ростов н/Д., 1976. – С. 143–145.
7. Касаткин В.Ф., Ефремова О.А., Глуценко В.А. Влияние аппликации метилурацила в гипоталамус на динамику веса, характеристики послеоперационного рубца и уровень нуклеиновых кислот печени белых крыс // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Матер. конф. – Йошкар-Ола: Мин. высш. и средн. спец. обр. РСФСР, Марийский гос. универс., 1979. – С. 251–252.
8. Кольцова Л.А., Широков В.Н., Шернатовская К.Е., Амиров И.М. Применение метилурациловой мази в комплексном лечении ожогов лица // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Матер. конф. – Йошкар-Ола: Мин. высш. и средн. спец. обр. РСФСР, Марийский гос. универс., 1979. – С. 212.
9. Лазарев Н.В. Лекции по фармакологии системы крови. – Л.: Медгиз, 1960. – 83 с.
10. Лифшиц Р.И. Пиримидиновые производные как анаболизаторы // Применение пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины: Матер. конф. – Л., 1963. – С. 62–64.
11. Перская Е.А. Влияние метилурацила, вводимого в предоперационной подготовке, на скорость включения лизина-С¹⁴ в белки различных органов и тканей белых крыс в ближайший послеоперационный период после резекции желудка // Тез. секц. сообщ. 2-го Всесоюз. биох. съезда (секц. 15). – Ташкент: Фан, 1969. – С. 201–202.
12. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.
13. Тупаков Н.П. Применение метилурацила для лечения ожогов // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в гастроэнтерологии: Матер. конф. – Барнаул, 1967. – С. 130–131.
14. Хасанова Д.Д. Первичный иммунный ответ при сочетанном применении метилурацила с левамизолом // Возрастные проблемы патологии: Тез. докл. 53 научн. конф. мол. уч. БГМП. – Уфа, 1988. – С. 135.
15. Hossain M.Z. Combination therapy (monomycine and methyluracil) in leishmaniasis cutis // Int. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 27, № 10. – P. 720–722.

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕТИЛУРАЦИЛА ПОСЛЕ АППЛИКАЦИЙ ЕГО В МАЗЯХ

В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев
ЗАО «Ретиноиды»

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

На протяжении нескольких десятилетий 10% мазь с МУ используется в хирургии при лечении ран, ожогов и обморожений. В качестве носителя при её изготовлении применяется смесь ланолина и вазелина, которая давно уже не соответствует ряду биофармацевтических требований: углеводородные носители трудно распределяются по раневой поверхности, медленно и в незначительном количестве передают тканям лекарственное вещество [4, 5]. Кроме того, основы, содержащие эти компоненты, имея выраженный гидрофобный

характер, не способны поглощать воду, поэтому на коже образуется слой кожного экссудата или пота, который препятствует контакту носителя с эпидермисом. Субстанции из таких мазей трудно проникают в кожу, что снижает ожидаемое терапевтическое действие [3]. Для увеличения биодоступности МУ из мази проводились исследования по замене низкоэффективного носителя на другой [1, 7], но отечественная фармацевтическая промышленность продолжает выпускать мазь с МУ на ланолин-вазелиновой основе. Нами также был проведён эксперимент по изучению фармацевтической доступности МУ из эмульсионной мази в сравнении с традиционным препаратом [3]. Однако лишь по прошествии ряда лет, при работе над мазью Стизамет® нам удалось вновь вернуться к изучению этой проблемы.

Цель исследования – изучить в эксперименте на животных фармакокинетику МУ после аппликации различных мазей.

Объекты и методы исследования

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

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

В течение этого времени животные получали только воду.

При исследовании всасывания и элиминации метилурацила из кровотока животные были разделены на 3 группы и помещены в зажимные клетки. Первой группе в/в (хвостовая вена) вводили около 1 мл 0,4% раствора МУ (20 мг на кг массы тела), 2-й и 3-й группе на выстриженных участках межлопаточной области спины размером 4x4 см наносили в количестве 0,5 г 10% МУ и мазь Стизамет® соответственно. Мази втирали в течение 5 мин. Содержание МУ в сыворотке крови определяли через 0,25, 0,5, 1, 2, 6, 12, 24 и 48 часов. Декапитацию животных осуществляли в условиях лёгкого эфирного наркоза. Кровь собирали в центрифужные пробирки, отстаивали

в течение 30 мин (в темноте при комнатной температуре) и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре минус 20 °С до проведения анализа.

Аналитическое оборудование. Определение МУ в сыворотке крови осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Использовали систему для ВЭЖХ фирмы Jilson (Франция): ультрафиолетовый детектор с переменной длиной волны Holochrom, персональный компьютер с программой «Мультихром» для обработки хроматограмм («Амперсанд», Москва), стальная аналитическая колонка (8,0x12,0 мм), заполненная сорбентом Ultrasep-C₁₈, размер частиц 5 мкм. Элюирующая система «метанол-вода», скорость потока 0,5 мл/мин. Детектирование при 260 нм, чувствительность 0,010 адсорбционных единиц

полной шкалы. В качестве стандартного образца при определении 6-метилурацила использовали 6-methyluracil (2,4-Dihydroxy-6-methylpyrimidine) фирмы Sigma (Германия).

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

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

Полученные результаты

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

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

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

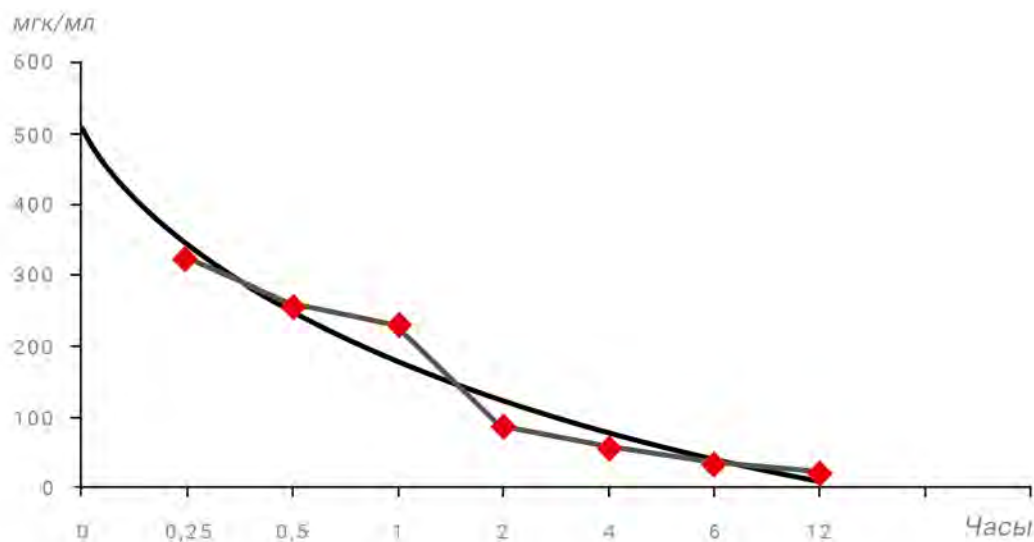


Рис 1. Концентрация метилурацила в сыворотке крови крыс после его внутривенного введения (◆) (40 мг/кг массы)

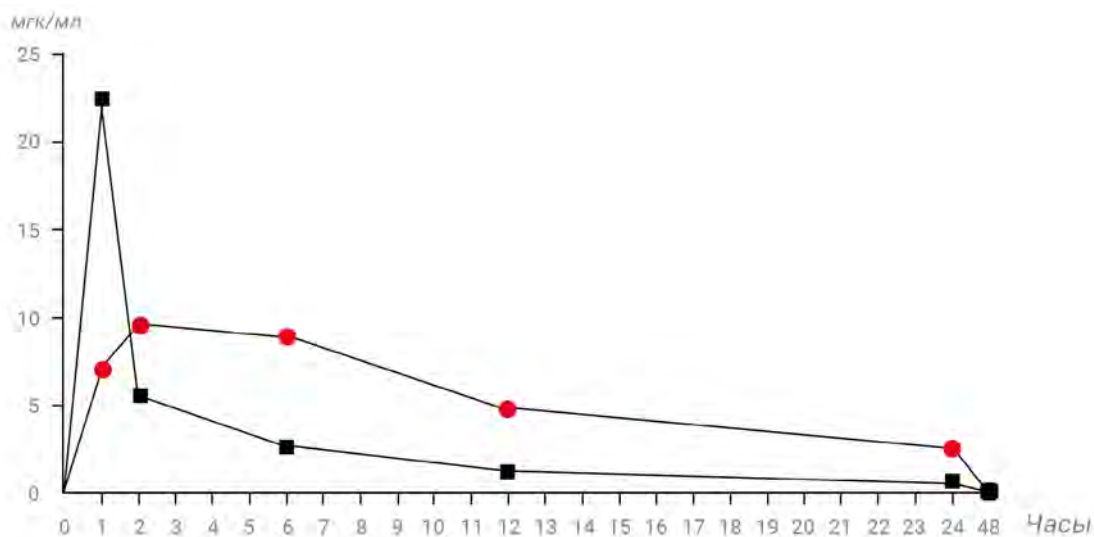


Рис 2. Содержание метилурацила в сыворотке крови крыс после аппликаций мази 10% с МУ (■) и мази Стизамет®

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

Таким образом, применение 10% мази с МУ на ланолин-вазелиновой основе обеспечивает высокое, но кратковременное поступление МУ в кровоток. Поступление МУ из мази Стизамет® начинается также с момента нанесения и только через 2 часа достигает максимального значения. В дальнейшем уровень лекарственного вещества в крови сохраняется высоким даже через 24 часа. Следует отметить, что субстанция в этой мази находится в кристаллическом состоянии, так как вводится в мазевую основу по типу суспензии. Это делает её похожей на 10% МУ. Однако замена ланолин-вазелиновой основы на эмульсионную

способствует более полному поступлению лекарственного вещества из мази через кожу.

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

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

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

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

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

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

Выводы

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

Литература

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

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ

МАЗИ СТИЗАМЕТ®

В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Т.А. Белоусова, К.С. Гузев

ЗАО «Ретиноиды»

Острая токсичность

Для определения параметров острой токсичности исследуемой мази использовали крыс популяции Вистар и аутбредных мышей обоего пола. Препарат Стизамет® наносили на выстриженный участок кожи межлопаточной области спины однократно в дозе 2,0 г, что соответствовало 364 мг метилурацила (МУ) на кг массы

тела. После нанесения препарата животных в течение 2 часов выдерживали в индивидуальных клетках. О токсичности препарата судили по 15-дневной выживаемости. Все животные дожили до конца эксперимента, что свидетельствует об отсутствии острой токсичности у препарата Стизамет®.

Подострая и хроническая токсичность

Для изучения подострой и хронической токсичности препарата Стизамет® использовали крыс популяции Вистар в возрасте 1,5–2 месяцев. Изучение подострой и хронической токсичности проводили на 6 группах крыс по 8–10 животных в каждой. Основные группы животных: 1-я – интактный контроль (животные без мазевых аппликаций ежедневно высаживались на 1 час в индивидуальные зажимные клетки); 2-я – водоэмульсионная основа (ВЭО); 3-я – мазь с 0,5% содержанием МУ на ВЭО; 4-я – препарат Стизамет®; 5-я – мазь с 10% содержанием МУ на ВЭО; 6-я – мазь с 10% содержанием МУ на ланолин-вазелиновой основе (ЛВО), аналог испытываемого

препарата. Препарат наносили на кожу корневой части хвоста (2 см²) ежедневно 5 раз в неделю в течение 1 месяца при исследовании подострой токсичности и в течение 6 месяцев при изучении хронической токсичности. Оценку токсического эффекта проводили по динамике изменения средней массы животных и потребления ими корма, клеточному составу крови и её биохимическим показателям, характеризующим состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена веществ, по функциональному состоянию печени и почек, абсолютной и относительной массе внутренних органов, их гистоструктуре и морфометрическим показателям.

Подострая токсичность

Анализ результатов исследования подострой токсичности препарата Стизамет® и мазей, приготовленных на ВЭО и содержащих различные концентрации МУ, выявил ряд эффектов влияния этого вещества на изучавшиеся показатели состояния организма экспериментальных животных. Большинство выявленных эффектов, в частности, увеличение абсолютной массы печени и гипертрофия гепатоцитов, изменение толщины росткового слоя эпидермиса кожи, увеличение площади белой пульпы селезёнки, тенденция к росту числа лейкоцитов в перифе-

рической крови, соответствуют известным данным об адаптогенном действии МУ и его стимулирующем влиянии на процессы пролиферации, роста и белкового синтеза [1–8]. Вместе с тем, обнаружены сдвиги, которые частично могут рассматриваться как следствие отрицательного воздействия МУ на организм (снижение абсолютной массы тела животных и снижение показателей потребления ими корма в сравнении с интактными крысами, рост в периферической крови биохимических параметров системы детоксикации). Однако принципиальным является

то, что эти эффекты проявляют отчётливую зависимость от дозы субстанции и значимо выра-

Хроническая токсичность

Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что длительное, в течение 6 месяцев, применение препарата Стизамет® и других мазей с МУ может вызывать дозозависимые изменения некоторых показателей состояния организма животных. Так, в течение примерно первых трёх месяцев эксперимента имеет место снижение среднего потребления корма, причём по мере увеличения срока наблюдения проявляется дозозависимый характер этого эффекта. В конце опыта отклонения данного показателя от группы интактных животных отмечены лишь после аппликаций мазей, содержащих 10% МУ. Среднее потребление корма животными основной испытуемой группы (препарат Стизамет®) не отличается значимо от величины абсолютного показателя у интактных крыс. Последнее позволяет допустить, что реакция животных на введение в организм МУ в виде дозозависимого снижения объёма потребляемого корма, наблюдаемая в течение первых трёх месяцев эксперимента, в более поздние сроки сменяется адаптацией организма к имевшему место воздействию препаратов. Анализ перифериче-

Местнораздражающее действие

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

Аллергизирующие свойства

Оценку аллергизирующего действия препарата Стизамет® проводили в сравнении с препаратом Мазь метилурациловая 10% на ЛВО, с интактными животными. В исследованиях использовали

женны лишь после аппликаций мази на ВЭО, содержащей 10% МУ.

ской крови животных, получавших в течение месяца накожные аппликации препарата Стизамет®, позволяет сделать вывод об отсутствии у него выраженного влияния на количество эритроцитов и лейкоцитов, а также на большинство биохимических показателей сыворотки крови.

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

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

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

Установлено, что длительное накожное нанесение препаратов, содержащих разные концентрации МУ и приготовленных на различных мазевых основах, сопровождается расширением сосудов микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы. Периваскулярные скопления мононуклеарных клеток обнаружены не только у экспериментальных, но и у контрольных животных. Полученные результаты исследования местнораздражающего действия препарата Стизамет® свидетельствуют об отсутствии такового.

беспородных морских свинок-самок альбиносов массой 300–350 г. На боковой поверхности туловища животных выстригали волосяной покров на участке площадью 4x4 см. На этот участок

НАДЁЖНЫЙ ПОМОЩНИК

при ожогах, ссадинах
и ранах



обладает высокой
эффективностью



подходит
для всей семьи

- Стимулирует регенерацию кожи
- Уменьшает вероятность нагноения
- Обладает фотозащитным действием

**Благодаря своему составу
мазь Стизамет®:**

- Оказывает противовоспалительное действие
- Ускоряет процессы заживления ран и ожогов
- Легко проникает в кожу, не вызывает аллергических реакций



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

кожи наносили 0,5 г исследуемых препаратов, после чего животных помещали на 4 часа в индивидуальные клетки для предотвращения слизывания препарата. Аппликацию мазей проводили через день в течение 10 суток – всего 5 аппликаций. Сенсибилизацию животных выявляли через 5 дней после окончания нанесения препаратов. С этой целью на кожу уха однократно наносили 0,3 г мази в разрешающей дозе (концентрация МУ 0,3%). Местную аллергическую реакцию учитывали через 6, 12 и 24 часа. Интенсивность реакции оценивали по наличию и величине отёка уха. Измерение толщины уха проводили с помощью микрометра. У всех исследованных животных получен отрицательный результат.

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

Литература

1. Билич Г.А. Стимуляция регенерационных и защитных механизмов в детской хирургии. – М.: Медицина, 1976. – 223 с.
2. Брауде А.И., Смертенко И.И., Щербакова Э.Г. Экспериментально-цитологическое изучение стимулирующего влияния 1,8-меркаптоаденина и 4-метилурацила на клеточный метаболизм // Матер. конф. Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины. – Ростов н/Д, 1970. – С. 41–48.
3. Винницкий А.И., Жидков И.А., Тебенкова В.Ф. Воздействие метилурацилом на печёночную и мышечную ткань крыс в условиях адреналэктомии // Матер. Всесоюз. симп. Регуляция воспаления и регенерации в хирургии. – Ростов н/Д, 1976. – С. 110–112.
4. Волощенко О.И. К механизму действия метилурацила // Матер. конф. Фармакологическая регуляция регенераторных процессов. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 68–69.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). Ч. II // М., 1996. – С. 161–163.
6. Омелянчик М.С., Макшанова Е.И. Биогенные амины: метаболические эффекты метилурацила // Матер. конф. Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств. – Каунас, 1985. – С. 277–278.
7. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.
8. Русаков В.И., Волощенко О.И. О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников // Клин. хир. – 1976. – № 6. – С. 51–53.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАЗИ СТИЗАМЕТ® В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ И ПСОРИАЗА

В.И. Альбанова
ЗАО «Ретиноиды»

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

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

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

ожогов, кожного лейшманиоза, фотодерматозов [6, 7, 8].

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

Новый препарат Стизамет® для наружного применения представляет собой мазь на эмульсионной основе, содержащую в качестве активного вещества МУ. Препарат разработан Фармацевтическим научно-производственным предприятием «Ретиноиды». Основа позволяет МУ легко проникать через роговой слой, одновременно смягчая и увлажняя его. Изучение фармакологической активности препарата показало, что мазь специфически стимулирует пролиферативную активность клеток базального и супрабазального слоёв эпидермиса, омолаживая популяцию кератиноцитов, дозозависимо стимулирует процессы физиологической и репаративной регенерации эпидермиса: ускоряет заживление ран, способствует восстановлению эпителиально-клеточного пласта при атрофии кожи, обладает противовоспалительным действием, снижает болевую реакцию, улучшает обменные процессы, уменьшает в очаге воспаления микроциркуляторные нарушения и отёк [2, 9, 10]. Экспериментально доказано, что мазь не обладает острой и хронической токсичностью, раздражающим, алергизирующим действием [4, 5]. Исследование фармакокинетики мази свидетельствует, что максимальный уровень МУ в крови при нанесении на кожу достигается через 2 часа, время полувыведения составляет 5,1 часа [1].

В целях определения эффективности мази Стизамет® и возможности сочетания её в терапии с различными другими лекарственными средствами в Научном дерматологическом центре «Ретиноиды» было проведено клиническое изучение использования этой мази при кожных болезнях.

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

Таблица 1. Распределение больных, лечившихся мазью Стизамет®, по нозологическому признаку

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

Способ применения

Мазь Стизамет® наносили тонким слоем на поражённую кожу 1–2 раза в день, чередуя в течение дня с другими наружными лекарственными препаратами. Срок лечения – до полного регрессирования высыпаний, при хронических заболеваниях длительность курса – до 2 месяцев. Кроме того, мазь Стизамет® рекомендовалось наносить на участки кожи, где высыпания уже

разрешились, в течение 1 мес. 1 раз в день для изучения возможности использования в качестве противорецидивного препарата. Поскольку МУ не обладает антибактериальными свойствами, в случаях, если на коже были царапины, раны, эрозии, язвы, ссадины и т. д., мазь применяли вместе с антисептиками (обычно Фукасептолом®).

Атопический дерматит

Среди пациентов было 13 детей и 8 взрослых с типичными проявлениями заболевания для соответствующего возраста. Возраст детей – от 7 мес. до 12 лет, взрослых – от 16 до 40 лет. Давность заболевания от 1 мес. у детей до 39 лет у взрослых. Сопутствующие заболевания: ихтиоз, дисбиоз кишечника, кандидоз кожи, частые простудные заболевания у детей, аллергические реакции на лекарственные препараты, поллиноз, аллергический ринит, вегетососудистая дистония – у взрослых. У 5 детей и 4 взрослых

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

Экзема

Мазь Стизамет® применяли у 44 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 73 лет с давностью заболевания от 1 мес. до 30 лет. Истинная экзема наблюдалась у 38 человек, себорейная – у одного, гипостатическая – у 1, дисгидротическая – у 1, микробная – у 1, роговая – у 2. Локализация – преимущественно кисти, реже – стопы и голени, значительно реже – лицо и другие участки, рас-

пространённый процесс – у 8. Препарат в составе комплексной терапии был эффективен у всех пациентов, и его действие при экземе не отличалось от такового при атопическом дерматите. У 15 больных он применялся в качестве противорецидивного средства и оказался эффективен, даже если высыпания появлялись на других участках, в местах нанесения препарата их не было.

Аллергический дерматит

Среди пациентов было двое детей и 7 взрослых с проявлениями заболевания в виде пятнисто-папулёзных распространённых высыпаний. Возраст детей – 2 года 7 мес. и 10 лет, взрослых – от

35 до 75 лет. Давность заболевания от 1 мес. до 10 лет. Препарат в составе комплексной терапии был эффективен у всех пациентов.

Псориаз

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

Установлено, что в составе комплексной терапии мазь Стизамет® служит хорошим под-

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

Сочетание с другими лекарственными средствами

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

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

- *антигистаминные* – цетиризин (зиртек и аналоги) (14), фенкарол (13), семпрекс (12), лоратадин (klaritin и аналоги) (7), кестин (4), супрастин (3), ксизал (1), эриус (1), телфаст (1), тавегил (1), перитол (1), диазолин (1);
- *мембраностабилизирующие препараты* – кетотифен (34);
- *витамины* – А (ретинола пальмитат) (11), пентовит (4), компливит (5), аскорутин (4), ундевит (2), ревалид (1);
- *энтеросорбенты* – полифепан (20), энтеросгель (6);
- *ферменты* – мезим (2), панкреатин (1);
- *макро- и микроэлементы* – кальция глюконат (19), кальция пантотенат (4), кальция глицерофосфат (2), кальций Д3 (2), кальция лактат (1), натрия тиосульфат (1), цинктерал (1);
- *глюкокортикоиды* – дипроспан (5);
- *противоаллергические* – рузам (5), тимопрессин (1), полиоксидоний (1);
- *седативные* – успокоительный сбор (7), беллатаминал (2), новопассит (1), седальгин (1), настойка валерианы (1).

Среди средств других групп были антигипоксанты и антиоксиданты, гепатопротекторы,

противоглистные, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), антибиотики тетрациклиновой группы, сердечно-сосудистые, гипотензивные, желчегонные, нестероидные противовоспалительные, гистаминэргические, эстрогены, гестагены.

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

- *глюкокортикоиды* – элоком (14), адвантан (13), гидрокортизоновая мазь (12), локоид (5), преднизолоновая мазь (2), белодерм (1);
- *комбинированные* – гиоксизон (1), тридерм (1);
- *витамины* (ретинола пальмитат) – Видестим® (11), Редецил® (6);
- *смягчающие* – мазь с мочевиной 5% (18);
- *противовоспалительные* – паста АСД фр. 3 5% (35), мазь АСД фр. 3 2,5% (13), Нафтадерм® (16), примочки с резорцином (3), цинковая паста (2), нафталанская нефть рафинированная (2);
- *антисептические* – Фукасептол® или фукорцин (12), дёготь берёзовый (2), хлоргексидин (1);
- *кератолитические* – мазь с мочевиной 30% (3);
- *антибиотики* – фуцидин (1).

Одновременно с мазью Стизамет® назначали также физиотерапевтические процедуры: ванны с крахмалом (6), валерианой (1), геркулесом (1), криомассаж (1), гирудотерапия (1). Таким образом, мазь Стизамет® хорошо сочетается со многими наружными и системными лекарственными препаратами, физиотерапевтическими процедурами.

Безопасность, нежелательные эффекты

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

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

же после окончания её применения нежелательных явлений не регистрировалось.

Таким образом, клинические исследования показали, что мазь Стизамет®, содержащая 3% метилурацила на эмульсионной основе, является эффективным и безопасным средством лечения различных хронических аллергических заболеваний кожи и псориаза у детей и взрослых. Мазь назначают в составе комплексного лечения аллергодерматозов и псориаза как в виде самостоятельного наружного препарата, так и в сочетании с другими средствами и методами лечения. Стизамет® пригоден для длительного применения на участках кожи, где высыпания разрешились, в целях противорецидивной терапии. Мазь Стизамет® хорошо переносится, не вызывает каких-либо нежелательных явлений и отклонений в лабораторных показателях, что свидетельствует о её безопасности. Побочных эффектов при длительном наблюдении не зарегистрировано. Мазь легко наносится на кожу, смягчая и увлажняя её, хорошо впитывается, не имеет запаха, не пачкает бельё.

Литература

1. Арханчев Ю.П., Гузев К.С. Экспериментальное исследование фармакокинетики метилурацила из препарата Стизамет® // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 10–14 апр. 2000. – С. 470.
2. Белоусова Т.А., Жучков С.А., Яцковский А.Н. Влияние препарата Стизамет® на процессы репаративной регенерации кожи // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 10–14 апр. 2000. – С. 470–471.
3. Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Морфологические показатели состояния белой пульпы селезёнки при воздействии 6-метилурацила на организм // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 22.
4. Гузев К.С., Ноздрин В.И., Бобылев В.П. Исследование возможного местнораздражающего и аллергизирующего действия препарата Стизамет® // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 10–14 апр. 2000. – С. 489–490.
5. Жучков С.А. Морфофункциональные проявления воздействия мази с метилурацилом 3% на водоэмульсионной основе на органы и ткани лабораторных животных // ММА им. И.М. Сеченова – Федеральная целевая программа «Интеграция». В сб.: Тез. работ участников открытого Российского конкурса на лучшую работу студентов 2001 года по разделу «Медицинские науки». М. – 2002. – С. 64–65.
6. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи // М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2006. – 376 с.
7. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Морфологические аспекты дерматотропного действия метилурацила в условиях накожного применения // Морфология. 2002. – Т. 121, № 5. – С. 74–78.
8. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Морфометрическая характеристика эпидермиса крыс в условиях длительного воздействия 6-метилурацила // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 90–91.
9. Ноздрин В.И., Гузев К.С., Яцковский А.Н., Арханчев Ю.П., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Володин П.В. Патент 2135180 (РФ) от 27 августа 1999 г. Мазь для заживления ран.
10. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Действие мази с метилурацилом 3% на заживление ожоговых ран // Сб. науч. трудов ММА им. И.М. Сеченова (к 100-летию со дня рожд. засл. деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева). – М., 1999. – С. 219–220.
11. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Жучков С.А. Количественные параметры реактивных изменений гепатоцитов крыс при длительном воздействии 6-метилурацила // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 145.

ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ

УрокрЭМ®

Крем детский увлажняющий



5%
мочевина

0+

10%
мочевина

5+



КРЕМ ДЕТСКИЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ

без красителей
без отдушек

Эффективная
мочевина

СОСТАВ
гипоаллергенный

0+

5+



0+

- 100 мл и 250 мл



5+

- 100 мл и 250 мл

Урокр ЭМ⁵

Для сухой кожи

5% МОЧЕВИНА

- Для детей с рождения и для взрослых
- Для смягчения и увлажнения сухой и чувствительной кожи
- Подходит для любых участков тела

Урокр ЭМ¹⁰

Для очень сухой кожи

10% МОЧЕВИНА

- Для детей с 5 лет и для взрослых
- Для интенсивного увлажнения сухой и очень сухой кожи
- Подходит для любых участков тела

<https://retinoids.ru/catalog/cosmetic>

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ СТИЗАМЕТ® ПРИ ОЖОГАХ

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

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

По данным доклинического изучения, мазь Стизамет®, содержащая 3% метилурацила на эмульсионной основе, оказывает противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию кожи, ускоряет процессы заживления хирургических и ожоговых ран и уменьшает вероятность нагноения, усиливая синтез внутриклеточных белков и нуклеиновых кислот и активируя фибробластическую реакцию в дерме. При нанесении на кожу максимальная концентрация метилурацила в кро-

ви достигается через 2 часа и остаётся высокой в течение последующих 12 часов. Около половины лекарственного вещества задерживается в коже, что способствует проявлению его местного дерматотропного действия. Время полувыведения составляет 5,1 часа.

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

Материалы и методы

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

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

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

Результаты

Перевязки хорошо переносились больными, не вызывали побочных реакций, не было выявлено токсических или аллергических осложнений. У 3 больных с ожогами II степени мазь Стизамет® начали применять с первых–вторых суток с момента травмы. Полноценная эпителизация ожого-

вых ран достигалась в сроки от 8 до 10 суток после 3-кратной смены повязок. 11 больным с ожогами III степени препарат применяли в более поздние сроки (10–12-е сутки с момента травмы) после очищения ран от нежизнеспособных тканей в репаративной фазе раневого

процесса (что подтверждалось данными цитологических исследований). Заживление наблюдали к 21–22-м суткам с момента травмы на верхних конечностях, 26–28-м – на нижних. У одного больного этой группы препарат оказался малоэффективным, что послужило основанием для его замены на мазь Левомеколь. Это не отразилось на сроках заживления. При лечении 5 больных контрольной группы сроки заживления ожогов III А степени составили 22–23 суток на верхних конечностях и 27–29 – на нижних. У 4 больных препарат Стизамет® был использован при лечении вялогранулирующих ран после глубоких ожогов в сроки 28–30 суток с момента травмы в целях подготовки их к свободной пересадке кожи. У 3 из 4 пациентов через 5–7 дней применения мази удалось значительно улучшить состояние грануляционной ткани и выполнить пересадку кожи с хорошим приживлением аутотрансплантатов. Подобный же результат был получен при лечении 2 больных метилурациловой мазью 10%. Вместе с тем, у 1 больного из 4 лечение мазью Стизамет® длительно существующих ран (60-е сутки с момента поступления в клинику) оказалось малоэффективным. У 4 больных мазь Стизамет® была использована в целях улучшения репаративных способностей донорских ран: марлевые салфетки с препаратом накладывали на донорские раны непосредственно после срезания кожных лоскутов прямо на операционном столе. У 3 из 4 – заживление ран происходило под первично наложенной повязкой на 9–10 сутки после операции, что на 1–2 дня меньше,

Заключение

Исследование клинической эффективности мази Стизамет® показало, что несмотря на меньшее содержание в ней метилурацила, изучаемая мазь по своей эффективности не уступает метилурациловой мази 10%. В отдельных случаях препарат Стизамет® ускорял заживление ожогов III А степени на конечностях на 1–2 дня. Следует также отметить, что изучаемый препарат улучшал репаративные способности донорских ран, сокращая сроки их лечения на 1–2 дня по срав-

чем при лечении традиционными средствами. Необходимо отметить, что у одного больного наложение мази метилурациловой 10% и мази Стизамет® на симметричные донорские участки правого и левого бедра сопровождалось нагноением, и дальнейшее лечение проводилось 2% фурацилиновой мазью.

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

нению с применением традиционных средств. Среди 22 пациентов Стизамет® был неэффективен или малоэффективен у 3 больных (в контрольной группе – у 2 из 10). Мазь Стизамет® является эффективным средством для местного лечения больных с ожогами II–III А степени в репаративной фазе течения раневого процесса, не вызывает токсических и аллергических реакций и может найти широкое применение в практической комбустиологии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЗИ СТИЗАМЕТ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

О.А. Крастин, А.М. Светухин, Л.А. Блатун, В.А. Агафонов, Л.С. Пучкова
Отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва

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

Клинический материал и методы исследования

Мазь Стизамет® применяли при лечении 20 больных с ранами мягких тканей различной локализации и генеза. В изучаемую группу вошли 12 мужчин и 8 женщин. Самый младший из пациентов был в возрасте 21 года, старший – 75 лет. Длительность заболевания в 11 случаях не превышала 20 дней, в 6 случаях – 2 месяцев, и в 3 наблюдениях заболевание было хроническим, часто рецидивирующим на протяжении 1 года. Распределение больных по нозологическим формам заболевания представлено в *табл. 1*.

Все больные до поступления в отделение института наблюдались либо в поликлинике по

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

В отделении гнойной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН проведено клиническое изучение эффективности мази Стизамет®, произведённой ЗАО «Ретиноиды» (Россия).

месту жительства, либо в различных хирургических стационарах, где им проводилось лечение, направленное на ликвидацию раневого процесса. Помимо выполнения общеклинических анализов крови и мочи, у больных проводили бактериологические и цитологические исследования методом раневых отпечатков. В процессе лечения проводили исследования по переносимости препарата в целях раннего выявления возможного развития сенсibilизации. Длительность лечения у всех больных не превышала 10–14 суток. Во всех наблюдениях лечение под повязками с исследуемым препаратом начинали только

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Материал	Группа больных	
	Основная (Стизамет®)	Контрольная (метиурациловая мазь 10%)
Поверхностные послеоперационные раны мягких тканей	9	4
Трофические язвы	5	3
Посттравматические поверхностные раны	3	2
Послеоперационные поверхностные раны после взятия лоскута для аутодермопластики	3	1
Всего:	20	10

после выявления клинических признаков начальной стадии регенераторного процесса и эпителизации, а также при подтверждении цитологическими и бактериологическими исследованиями отсутствия превышения «критического уровня» патогенной микрофлоры – 105 микробных тел в 1 г ткани раны или в расчёте на 1 см². перевязки первоначально проводили ежедневно, а затем по мере активизации процесса эпителизации через сутки или двое. Ни в одном случае не ставилась задача добиться окончательного

заживления раны под повязками с мазью Стизамет®. Лечение прекращалось после выявления отчётливой каймы эпителия, что позволяло выполнить следующий этап хирургического лечения: закрыть рану швами, местными тканями методом дозированного тканевого растяжения или выполнить аутодермопластику перфорированным свободным кожным лоскутом. Общий объём выполненных лабораторных исследований приведён в табл. 2.

Таблица 2. Объём лабораторных исследований у пациентов с ожогами

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

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

Критериями бактериологической эффективности лечения считали:

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

Результаты исследования

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

- персистенцию – сохранение первичного возбудителя к концу лечения.

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

Критерии клинической эффективности лечения (оценивалась в баллах):

- клиническое излечение – 5 баллов;
- улучшение – 4 балла (отсутствие активного роста грануляционной ткани, краевая эпителизация);
- отсутствие эффекта – 1 балл (сохранение в ране малого количества грануляционной ткани, отсутствие краевой эпителизации).

шее лечение этих больных препаратом Стизамет® проводили под повязками с 5% диоксиновой мазью. Лечение ран повязками с мазью Стизамет® было продолжено до 10–12 суток в 17 наблюдениях. Число положительных посевов к концу лечения составило 40% (8 больных). Практически такая же динамика качественного

и количественного состава микрофлоры наблюдалась в ранах контрольной группы, где лечение проводили под повязками с 10% метилурациловой мазью. Реинфицирование в контрольной группе выявлено в 2 случаях также на 3–5-е

сутки лечения. Из ран выделены *Ps. aeruginosa* и *S. aureus*. Как видно из *табл. 4*, до начала лечения мазью Стизамет® подавляющего большинства больных число микробов в тканях было ниже «критического», т.е. менее 105.

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

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

Таблица 4. Исследование количественного состава микрофлоры

Количество микробов в 1 г ткани раны	Сроки исследования		
	До начала лечения	5-е сутки	10–14-е сутки
101–103	11 (3)	6 (6)	4 (7)
Менее 101	4 (3)	7 (1)	4 (0)
Роста нет	5 (4)	7 (3)	8 (3)

Примечание: В скобках указаны результаты в группе сравнения.

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

Как представлено в *табл. 5*, у 20 больных до начала лечения тип цитограммы был регенераторный, у 13 – воспалительно-регенераторный, характеризующийся очищением раны от разрушенных нейтрофилов путём фагоцитоза. В препаратах встречались полибласты, выявляли единичные фибробласты. К 5–7-м суткам лечения число нейтрофилов снижалось с 40–50% до 10–20%. В эти сроки отмечалось отчётливое нарастание числа полибластов до 12%, фибробластов – до 60%. Количество макрофагов оставалось на одном уровне (8–10%) или снижалось в некоторых наблюдениях до 3–5%. На 10–14-е сутки лечения

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

Таблица 5. Результаты цитологического исследования ран

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

Примечание: В скобках указаны результаты в группе сравнения.

Клиническое течение раневого процесса

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

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

Заключение

Комплексное клинико-лабораторное исследование эффективности препарата Стизамет® при лечении различных групп больных с гранулирующими ранами мягких тканей показало, что препарат относится к группе ранозаживляющих,

стимулирующих процесс эпителизации. Стизамет® хорошо переносился всеми больными, ни в одном случае не отмечено каких-либо местных или общих аллергических осложнений. Клинический успех достигнут у 17 больных (85%).

НОВЫЕ РАБОТЫ

О ПРИМЕНЕНИИ МЕТИЛУРАЦИЛА КАК ФОТОЗАЩИТНОГО СРЕДСТВА

В.С. Смирнов

Кафедра кожных венерических болезней (нач. – проф. О.К. Шапошников)

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Число больных фотодерматозами за последние годы несколько возросло, что потребовало изыскания новых фотозащитных средств, а также методов их апробации. Помимо хорошо известных и апробированных на практике фотозащитных веществ (хинин, салол, висмут, танин, парааминобензойная кислота; М.А. Штейндерг; С.Т. Павлов), появились и новые. Так, Н. Ирреп испытывал пуриновые и пиримидиновые производные как средства, защищающие кожные покровы от загара. На основании своих исследований автор пришёл к выводу, что цитозин и особенно урацил, применяемые в виде 5% мази, являются эффективными средствами, предотвращающими возникновение загара при облучении кожи ультрафиолетовыми лучами. В исследовании Ирреп привлекает внимание то обстоятельство, что пуриновые и пиримидиновые производные предупреждают появление загара на коже. Эти препараты задерживают ультрафиолетовые лучи длиной волны от 3150 до 4500 Å (загарная зона), т.е. те лучи, которые вызывают флуоресценцию порфиринов. Следовательно, эти вещества дают возможность предохранить больных порфириями от солнечного облучения и увеличивают арсенал фотозащитных средств для больных фотодерматозами.

Исходя из вышеизложенных предпосылок, мы решили провести испытания фотозащитных свойств метилурацила – препарата, который в настоящее время выпускается отечественной фармацевтической промышленностью и широко применяется в терапевтической практике при различных заболеваниях внутренних органов. Метилурацил (*methyluracilum*, синоним метацил–2,4 диоксо-6 метил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридин) представляет собой белый

кристаллический порошок, без запаха, горький на вкус, с трудом растворяется в воде. Выпускается в порошке, таблетках по 0,5 г и 5–10% мази на ланолин-вазелиновой основе. Применяется при повреждениях кожи, возникающих после лучевой терапии, внутрь и наружно. Внутри взрослым назначают по 1 г 2–4 раза в день после еды, наружно – на очаги поражения в виде 5–10% мази (М.Д. Машковский). В дерматологии метилурацил с успехом применяется внутрь (Ю.К. Скрипкин и соавт.; Т.А. Главинская) для лечения больных красной волчанкой и другими дерматозами как средство неспецифической стимулирующей терапии. Хороший эффект при лечении эритематоза метилурацилом (внутри) в комплексе с антималярийными препаратами (делагил, резохин, хлорахин) можно объяснить ещё и тем, что они обладают фотозащитными свойствами. Однако действие пуриновых, пиримидиновых и хинолиновых производных в организме несколько различно. Г.М. Сафонова и Н.А. Изможеров в своих исследованиях показали, что аденин является удовлетворительным протектором от солнечных лучей. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями благоприятного действия при порфириях аденозинмонофосфата, составной частью которого является аденин. Г.Б. Завильгельский и В.П. Парибок изучали сенсibilизированные реакции в ДНК. Авторы доказали, что и другие пуриновые и пиримидиновые производные являются удовлетворительными протекторами от ультрафиолетовых лучей. Таким образом, пуриновые и пиримидиновые производные, поглощая избыточную энергию от фотосенсибилизаторов, замедляют фотохимические реакции в несколько (4–5) раз.

Действие синтетических антималярийных препаратов, как и глюкокортикоидов, направлено на уменьшение проницаемости клеточных мембран. Одни фотосенсибилизаторы (антроцен, порфирины) концентрируются в лизосомах клеток и при облучении ультрафиолетовыми лучами в результате реакции фотоокисления разрушают их оболочку. Освободившиеся из лизосом ферменты разрушают саму клетку (Э. Аллисон). Другие фотосенсибилизаторы (акрифлавин) избирательно сенсибилизируют митохондрии и ядра клеток, третьи (эозин) не проникают в клетку, а адсорбируются на её поверхности и, повреждая клеточную мембрану, также приводят к гибели клетки.

Г.Б. Завильгельский и В.П. Парибок установили, что акрихин предохраняет от гибели до 98% повреждённых ультрафиолетовыми лучами клеток. Эти исследования авторов показывают, что антималярийные препараты также обладают фотозащитными свойствами. Таким образом, весьма целесообразным является проведение комплексного лечения больных фотодерматозами различными пуриновыми и пиримидиновыми производными в комплексе с синтетическими антималярийными средствами с одновременным применением наружных фотозащитных препаратов.

Для изучения фотозащитных свойств различных препаратов и основ лекарственных форм мы применяли метод фотометрии. В качестве источника света использовали ртутно-кварцевую горелку ПРК-4 люминесцентной лампы. Учитывая, что в обычных условиях человек не подвергается воздействию ультрафиолетовых лучей короче 2700 А, мы ограничились изучением лучей длиной волны от 2700 до 4200 А, для чего использовали фильтры УФС-2 и ФС-1. Фильтр УФС-2 пропускает более короткие ультрафиолетовые лучи (эритемная зона 2700–3800, в среднем 3300 А), фильтр ФС-1 – более длинные (3300–4600, в среднем 4000 А). При проверке ультрафиолетовых лучей уфиметром УФМ-II после 10-минутного прогревания лампы ПРК-4 оказалось, что он был в два раза больше при прохождении через фильтр ФС-1. При проверке же биодозы результаты оказались обратными. У 32 практически здоровых людей биодоза при облучении короткими ультрафиолетовыми лучами с фильтром УФС-2 оказалась равной 2 мин., а при ФС-1 = 10

мин. Эти данные согласуются с исследованиями Н.Ф. Галанина, указывающего, что для образования загара от лучей длиной волны свыше 3800 А необходимо в 500 раз больше энергии, чем от лучей длиной волны 2900–3000 А. Облучение проводили в области внутренней поверхности предплечья, предварительно разделив кожу на нём на три продольные полосы. Одна из полос (центральная) была оставлена контрольной, на вторую наносили мазь или крем с заведомо известными фотозащитными свойствами и на третью полосу – испытываемую мазь. Увеличив количество отверстий в биодозиметре Горбачёва, прикладывали его к коже предплечья перпендикулярно к исследуемым полосам. Облучение начинали с фильтром ФС-1, так как требовалась большая экспозиция, а заканчивали с фильтром УФС-2. Расстояние от фильтра до кожи равно 4 см. Контрольный осмотр проводили через 6–24 часа. Данную методику фотометрии, по-видимому, можно рекомендовать для изучения различных фотозащитных средств.

Для определения фотозащитных свойств метилурацила мы выбирали такую основу, которая не обладала бы свойством задерживать ультрафиолетовые лучи. С этой целью была применена смесь спирт – эфир – коллодий в пропорции, предложенной Д.И. Соркиной. Автор указывает, что данная смесь абсолютно прозрачна для ультрафиолетовых лучей. При добавлении в неё танина смесь приобретает фотозащитные свойства. Мы добавляли в смесь вместо танина метилурацил. При параллельном изучении этих смесей фотозащитные свойства их оказались одинаковыми. Убедившись, что метилурацил обладает фотозащитными свойствами, мы в качестве основы также применили ланолин + вазелин в виде 5% мази и крем (ланолин, персиковое масло и вода). Переносимость данной мази и крема была вполне удовлетворительной, явлений раздражения кожного покрова не наблюдалось. Одновременно проводилась апробация новой фотозащитной мази – Фотонем, выпускаемой венгерской фармацевтической промышленностью.

Были обследованы 64 человека (15 женщин и 49 мужчин). Возраст больных от 17 до 65 лет. Мазь и крем, содержащие 5% метилурацила, задерживают длинноволновую часть ультрафиолетового спектра, особенно у больных поздней кожной порфирией и хронической красной

волчанкой. При облучении короткими волнами ультрафиолетовых лучей у 6 больных фотодерматозами появилась эритема при двух- и трёхкратном превышении биодозы. У одного больного с резко выраженной фотосенсибилизацией ни одна мазь не предохранила от появления эритемы, причём ответная реакция отмечалась не только на месте облучения, кроме того, наступило обострение основного заболевания. Одновременно проводили и клинические испытания мази и крема, которые наносились на открытые участки кожи (лицо, тыл кистей) больным фотодерматозами, после чего им разрешалось находиться на солнце 1–4 часа. Изменений кожных покровов не наблюдалось. Облучение солнечными лучами нередко превышало биодозу в 10–15 раз. Это время считается вполне достаточным для того, чтобы признать выраженные фотозащитные свойства препарата (М.А. Штейнберг).

Выводы

1. Метиурацил в виде 5% мази при применении его у больных фотодерматозами обладает выраженными фотозащитными свойствами.
2. Целесообразно больным фотодерматозами назначение метиурацила в комплексе с другими лекарственными средствами.

Результаты фотометрии и клинические испытания мази, крема и смеси спирт – эфир – коллодий с добавлением 5% метиурацила показали хорошие фотозащитные свойства этих средств при лечении больных поздней кожной порфирией и хронической красной волчанкой, удовлетворительные – при лечении фотодерматозов.

У больных поздней кожной порфирией с 1967 г. мы проводили лечение метиурацилом внутрь по 1 г 3 раза в день после еды в комплексе с другими лекарственными средствами и диетой. Результаты ближайшего клинического наблюдения и проверка через 1–3 года подтвердили рациональность проводимой терапии. Из 28 больных поздней кожной порфирией рецидив наступил у 5 больных. Однако протекал он значительно легче и за более короткое время.

Литература

1. Алиссон Э.В. В кн.: Молекулы и клетки. М., 1969, в. 4, – С. 196.
2. Галанин Н.Ф. Лучистая энергия и её гигиеническое значение. Л., 1969.
3. Главинская Т.А. Тезисы докл. 3 Всероссийск. съезда дерматовенерологов. М., 1971, – С. 119.
4. Завильгельский Г.Б., Парибок В.П. В кн.: Ультрафиолетовые излучения. М., 1971, – С. 5.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1967, – С. 484.
6. Павлов С.Т. Кожные и венерические болезни. М.–Л., 1969, – С. 211.
7. Сафонова Г.М., Изможеров Н.А. В кн.: Ультрафиолетовые излучения. М., 1971, – С. 28.
8. Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А., Бутов Ю.С. Тезисы докл. 3 Всероссийск. съезда дерматовенерологов. М., 1971, – С. 38.
9. Сорокина Д.И. Вестн. венерол., 1950, № 6, – С. 48.
10. Штейнберг М.А. В кн.: Фотодерматозы. М., 1958 – С. 111.
11. Ирреп Н. Arch. Klin. exp. Derm., 1969, Bd 235, – S. 25.

LAVRIK®

УХОД ЗА КОЖЕЙ

ДО

ПОСЛЕ

АНТИМИКРОБНЫЙ ЛОСЬОН

для очищения кожных покровов
перед нанесением
тонирующего геля Лаврик®

ТОНИЗИРУЮЩИЙ ГЕЛЬ

для гигиенически-оздоровительного
ухода за кожей в случае появления
застойных процессов при длительном
постельном режиме



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

30 лет
с заботой
о Вашей коже
РЕТИНОИДЫ

ВЛИЯНИЕ МАЗИ СТИЗАМЕТ® НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ РАН У КРЫС В СТАНДАРТНЫХ УСЛОВИЯХ

К.В. Ноздрин, В.В. Бородин, С.Л. Крот, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Т.В. Архипова,
Н.С. Крючкова, Н.Н. Старокольцева, Н.А. Хочунская, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин
АО «Ретиноиды»

Резюме

В статье представлены результаты изучения влияния мази Стизамет® на заживление ожоговых ран в стандартных условиях у крыс.

Цель – изучить влияние мази Стизамет® на заживление ожоговых ран у крыс в стандартных условиях.

Материалы и методы. Исследование проводили на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 110–120 г. Для создания модели ожоговой раны использовали медный куб площадью основания 4 см². Куб нагревали в кипящей воде и прикладывали к депилированному участку кожи межлопаточной области спины наркотизированных животных, вызывая ожог II степени. Со следующего дня (кроме крыс интактной группы) животным наносили основу или мазь Стизамет® до полного заживления раны у животных последней группы, при этом учитывали размер раны. В гистологических препаратах подсчитывали толщину клеточного эпидермиса.

Результаты и вывод. С 9-го дня эксперимента мазь Стизамет® стимулировала заживление ожоговых ран у крыс.

Ключевые слова: крысы, ожоговые раны, мазь Стизамет®

Введение

Мазь Стизамет® была зарегистрирована в качестве лекарственного средства в 2005 г. К этому времени был написан обзор литературы [1], изучены её дерматотропная активность [2], фармакокинетика [3], безвредность [4], накоплен опыт применения мази в дерматологии [5] и хирургии [6]. Лечение ожогов II степени давало положительный результат на 8–10-й дни после 3-кратной смены повязок. Однако у большинства пациентов (с ожогами III степени) терапевтическое действие препарата затягивалось до 28–30 суток.

Терапевтическое воздействие на длительно незаживающие раны оказалось низким. В целом, терапия была на 1–2 дня короче в сравнении с традиционным курсом [7]. Проведённое позже поисковое исследование на крысах показало, что мазь Стизамет® в сравнении с другими композициями оказывает большее ранозаживляющее действие на ожоговые раны [8].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния мази Стизамет® на заживление ожоговых ран у крыс в стандартных условиях.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 110–120 г, полученных из питомника «Андреевка» филиала ФГБУН «МЦБ МТ» ФМБА России. Дополнительно 2 крысы

были отправлены в лабораторию на предмет инфицирования. Правила содержания и ухода за животными выполнялись в соответствии с СОП АО «Ретиноиды». Замену клеток с подстилом и

бутылками с водой производили 1 раз в 2 дня, влажную уборку – ежедневно. В качестве подстилки использовали древесную стружку, полученную от ООО «Лабораторкорм» (Россия). Животные находились в карантине 14 суток в помещении с контролируемыми условиями окружающей среды по 8 крыс в поликарбонатных клетках. Крысы в группы подбирались случайным образом и, как и клетки, были промаркированы. Корм (поставщик – «Лабораторкорм», Россия) соответствовал ГОСТ 55453-2013. Вода для питья проходила фильтрационную очистку. Корм и воду давали *ad libitum*. При поступлении животных осматривал ветеринарный врач. Больных крыс выбраковывали. Сведения о составе мазевой основы и мази Стизамет® представлены в *табл. 1*.

Мазевая основа и мазь Стизамет® были упакованы в стандартные алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием (ТУ 9467-001-10010399-2013) по 35 г, промаркированы и переданы для проведения эксперимента. Все манипуляции по получению, хранению, выдаче, учёту, подготовке доз и уничтожению остатков основы и мази Стизамет® выполнялись в соответствии с СОП Центра доклинических исследований АО «Ретиноиды». Неиспользованные остатки мазе-

вой основы и мази Стизамет® утилизировались. Предварительно крыс вводили в золотильный наркоз (Вирбак, Франция) [10]. К депилированной коже межлопаточной области спины крысы прикладывали куб, выдержанный в кипящей воде, на 10 сек. [8], что вызывало ожог II степени (разрушение эпидермиса, умеренный отёк дермы, слабый отёк гиподермы). Со следующего дня (кроме крыс интактной группы) животным наносили мазевую основу или мазь Стизамет® до полного заживления раны у всех крыс группы. Навески препарата Стизамет® в количестве 0,05 г отвешивали на электронных весах АХ 120 (Япония). О заживлении судили по изменению среднего диаметра раны. По окончании эксперимента животных подвергли эвтаназии на установке АЕ 904 000 (Россия). Кожу из мест нанесения мазевой основы или мази Стизамет® готовили к гистологическому исследованию по традиционной методике [11]. Для подсчёта толщины клеточного эпидермиса использовали микроскоп Аксиостар-плюс, оснащённый цифровым комплексом «Микромед-2-1600-3» (Германия) и программным обеспечением «Диаморф» (Россия). Материалы обрабатывали статистически [9]. Письменный план 004/20 БЭК утверждён 28.05.2020.

Таблица 1. Состав мазевой основы и мази Стизамет®

Мазевая основа	
Описание – однородная мазь белого цвета	
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Воск эмульсионный	8,0
Масло вазелиновое	8,0
Глицерин	10,0
Этанол 95%	10,0
Вода очищенная	до 100 г
Мазевая основа произведена в технологической лаборатории АО «Ретиноиды»	

Стизамет®, мазь для наружного применения	
Описание – однородная мазь белого цвета	
Диоксометилтетрагидропиримидин (метиурацил)	3,0
Воск эмульсионный	8,0
Масло вазелиновое	8,0
Этанол 95%	10,0
Вода очищенная	до 100 г
Препарат произведён АО «Ретиноиды». Серийный образец.	

Результаты

Из представленных сведений (*рис. и табл. 2*) можно видеть, что с 9-го дня и до конца эксперимента достоверно возросло различие в зажив-

лении ожоговых ран у крыс, получивших местно мазь Стизамет®. При этом толщина клеточного эпидермиса также возросла (*табл. 3*).

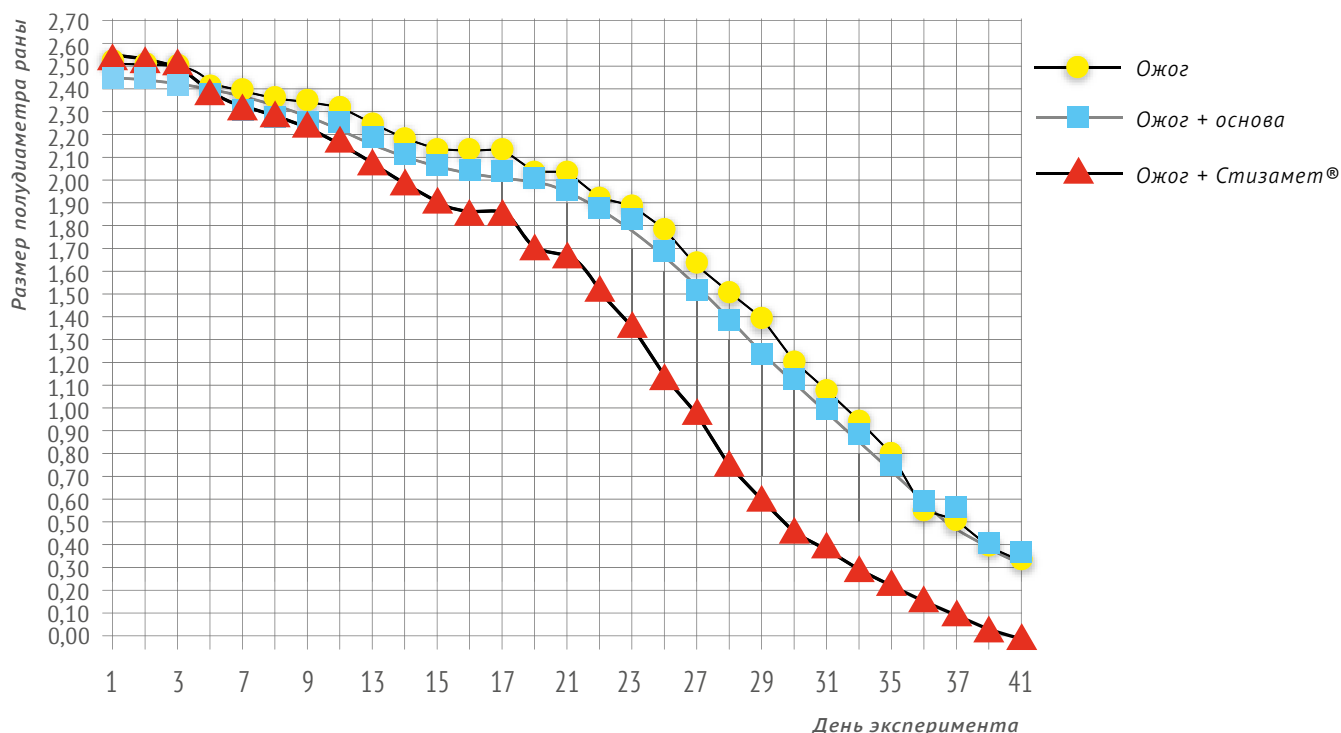


Рисунок. Динамика средних значений полудиаметра ожоговой раны у крыс линии Wistar, получавших местно мазь Стизамет®, в сравнении с такими же крысами, получавшими мазевую основу (в сантиметрах)

Таблица 2. Значение показателя различия полудиаметра ожоговой раны у крыс линии Wistar, получавших мазь Стизамет® местно, в сравнении с такими же крысами, получавшими мазевую основу

День эксперимента	Значение t-критерия Стьюдента	Показатель различия
1	0,80	Не значимы
2	0,71	Не значимы
3	0,35	Не значимы
6	0,20	Не значимы
7	1,20	Не значимы
8	1,65	Не значимы
9	2,20	Значимы
10	2,30	Значимы
13	2,74	Значимы
14	3,26	Значимы
15	3,43	Значимы
16	4,02	Значимы
17	4,02	Значимы
20	3,39	Значимы
21	3,82	Значимы

День эксперимента	Значение t-критерия Стьюдента	Показатель различия
22	3,80	Значимы
23	4,70	Значимы
24	5,03	Значимы
27	5,11	Значимы
28	5,05	Значимы
29	4,99	Значимы
30	4,37	Значимы
31	3,69	Значимы
34	3,39	Значимы
35	3,21	Значимы
36	2,19	Значимы
37	2,40	Значимы
38	2,42	Значимы
41	2,62	Значимы

Таблица 3. Толщина клеточного эпидермиса (мкм) ожоговой раны у крыс линии Wistar на 41-й день после местного применения мазевой основы и мази Стизамет®

Воздействие	№ животного	M±SE
Без воздействия	1	2,7±0,37
	2	3,5±0,57
	3	4,25±0,56
	4	4,36±0,8
	5	4,13±0,76
	6	4,36±0,92
	7	3,23±0,47
	8	3,60±0,46
M±SE		3,80±0,47
Мазевая основа	9	4,62±0,75
	10	4,88±0,48
	11	4,49±0,58
	12	3,71±0,47
	13	3,91±0,48
	14	4,68±0,37
	15	3,68±0,68
	16	3,24±0,35
M±SE		4,16±0,46
Ожог	17	19,76±2,57
	18	17,28±1,83
	19	19,07±1,53
	20	14,29±0,97
	21	11,84±0,99
	22	20,71±1,77
	23	34,57±4,94
	24	9,83±1,49
M±SE		18,42±5,94

Воздействие	№ животного	M±SE
Ожог + мазевая основа	25	12,46±1,17
	26	–
	27	20,22±1,41
	28	10,77±1,14
	29	10,31±1,49
	30	14,73±0,79
	31	–
	32	6,05±1,19
M±SE		12,42±4,57
Ожог + Стизамет®	33	11,95±1,03
	34	9,78±0,70
	35	13,97±1,76
	36	15,41±1,04
	37	10,04±1,20
	38	10,53±0,64
	39	9,42±0,60
	40	11,48±2,12
M±SE		11,57±1,67

Обсуждение

Проведённое исследование показало, что ожоговые раны кожи при применении мази Стизамет® в стандартных условиях у крыс линии Wistar заживают быстрее, чем у аналогичных животных, получавших мазевую основу. Это отражено в гра-

фическом, статистическом и морфометрическом исследованиях. Замена мази Стизамет® на мазь Левомиколь не безупречна, т. к. эта мазь содержит помимо метилурацила левомецетин, не применяемый для получения «косметического» рубца.

Вывод

Заживление ожоговой раны у крыс линии Wistar после местного применения мази Стизамет® начиналось с 9-го дня и завершалось к 41-му дню

эксперимента, опережая таковое у животных контрольных групп.

Литература

1. Белоусова Т.А. Фармакологические свойства метилурацила (обзор литературы) // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 11–43.
2. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Жучков С.А. и др. Дерматотропная активность мази Стизамет® // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 43–51.
3. Ноздрин В.И., Гузев К.С., Арханчев Ю.П. Фармакокинетика метилурацила после аппликаций содержащих его мазей // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 51–57.
4. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Белоусова Т.А. и др. Изучение безвредности препарата Стизамет® // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 57–61.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

или псориаз
волосистой
части головы



250мл / 150мл

Свойства шампуня Нафтадерм® с нафталанской нефтью:

- антисеборейное
- противомикробное
- противовоспалительное
- нормализующее pH кожи

Мыть голову 2 раза
в неделю в течение
6 недель



Уникальная технология изготовления шампуня позволяет сохранять высокую концентрацию активных веществ.



Для изготовления шампуня используется очищенная нафталанская нефть фармацевтического качества.

30 лет
с заботой
о Вашей коже
Ретиноиды

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

5. Альбанова В.И. Опыт применения мази Стизамет® в лечении аллергодерматозов и псориаза // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 61–68.
6. Крастин О.А., Светухин А.М., Блатун Л.А. и др. Эффективность препарата Стизамет® при лечении ран мягких тканей // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 71–76.
7. Смирнов С.В., Логинов Л.П., Шахламов М.В. Результаты клинического изучения мази Стизамет® при ожогах // Альманах «Ретиноиды». 2009. Вып. № 28. – С. 68–71.
8. Ноздрин К.В., Крот С.А., Бородин В.В. и др. Влияние смеси ГАС (ретинола пальмитат + метилурацил + декспантенол + хлоргексидина биглюконат) на ожоговые раны у крыс // Альманах «Ретиноиды». 2021. Вып. № 36. – С. 59–64.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – С. 51–63.
10. Вавилова В.А., Щекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Апробация метода оценки фототоксических эффектов лекарственных препаратов в условиях in vivo // Ведомости НЦ экспертизы средств медицинского применения. Т. 218. Вып. № 2. – С. 115–122.

ГИСТОСТРУКТУРА КОЖИ ПРИ КЛЕЩАХ РОДА DEMODEX

К.Н. Пустовая

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

Резюме

Цель исследования – изучить влияние клещей рода Demodex на гистоструктуру кожи.

Материалы и методы. Исследовали аутопсийный материал 10 мужчин. Полученные материалы окрашивали гематоксилином и эозином. С помощью микроскопа Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Германия) изучали структурные изменения кожи, поражённой клещами рода Demodex.

Результаты. Гистоструктурные изменения кожи включают в себя гиперплазию сальных желёз, нарушение целостности структуры фолликула, изменение окружающей соединительной ткани с образованием гранулём.

Вывод. Клещи рода Demodex оказывают разрушающее влияние на гистоструктуру кожи.

Ключевые слова: клещи рода Demodex, световая микроскопия, гистологические препараты

SKIN HISTOSTRUCTURE FOR DEMODEX MITES

K.N. Pustovaya

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

Summary

The aim of the study was to study the effect of Demodex mites on the histostructure of the skin.

Materials and methods. Autopsy material from 10 men was examined. The resulting materials were stained with hematoxylin and eosin. The structural changes of the skin affected by Demodex mites were studied using an Axioskop 2 microscope with an AxioCam camera and AxioVision software (Germany).

Results. Histostructural changes in the skin include hyperplasia of the sebaceous glands, violation of the integrity of the follicle structure, changes in the surrounding connective tissue with the formation of granulomas.

Conclusion. Demodex mites have a destructive effect on the histostructure of the skin. There are deformational changes in the cells surrounding the «capsule» with the parasite.

Key words:

mites of the genus Demodex, light microscopy, histological preparations

Цель исследования – изучить влияние клещей рода Demodex на гистоструктуру кожи.

Материалы и методы

Для исследования отбирали аутопсийный материал, полученный от 10 мужчин в возрасте 26–74 лет. Взятие биопсии осуществляли в течение 12–15 часов после наступления смерти. Хирургическим скальпелем, ножницами и пинцетом с тонкими браншами иссекали кусочки кожи лба на границе с волосистой частью головы размером 1×0,5×0,5 см. Дополнительно использовали метод панч-биопсии. При этом циркулярный нож

погружали в кожу носогубной складки на 8 мм. Каждый фрагмент помещали в пластиковую кассету и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Окраску проводили гематоксилином и эозином по стандартной методике. Присутствие клещей рода Demodex и структурные изменения кожи оценивали под микроскопом Axioskop 2 с камерой AxioCam и программным обеспечением AxioVision (Германия).

Полученные результаты

На гистологических препаратах выявлялись лимфомакрофагальные инфильтраты, формирующие вокруг паразита «капсулу». «Капсула» была образована клещами и роговыми массами или дольками сальной железы (рис. 1, 2, 5–9). В клетках, расположенных рядом с «капсулой», наблюдалась гистоструктурная деформация клеток в виде отсутствия ядра и изменения фор-

мы. В некоторых препаратах присутствовал эозиноцитоз лимфоцитов и плазматических клеток в эпидермисе. В целом, морфологическая картина кожи демонстрировала гиперплазию сальных желёз, нарушение целостности структуры фолликула, изменение окружающей соединительной ткани с образованием гранулём (рис. 1–9).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждаются рядом литературных данных. Так, А.Р. Norgan и соавт. [3] описали воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов и гигантских макрофагоподобных клеток. Е. Vonnar и соавт. [4] пишут о возникновении гиперкератоза и гиперплазии эпителия из-за механического блокирования паразитами волосяных фолликулов и протоков сальных желёз, а также гранулём кожи вследствие воздействия хитинового экзоскелета

Вывод

Клещи рода *Demodex* оказывают деформационное влияние на гистоструктуру кожи. Происхо-

ждят деформационные изменения клеток, окружающих «капсулу» с паразитом.

М.В. Лавриненко и соавт. [5] наблюдали очаговую нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию, гиперплазию сальных желёз и разрушение эпителия фолликулов и образование в дерме гранулём.

Таким образом, клещи рода *Demodex* оказывают влияние на близлежащие участки эпидермиса и дермы. Эти изменения могут представлять собой как воспалительную реакцию кожи, так и разрушение фолликула с образованием гранулём.

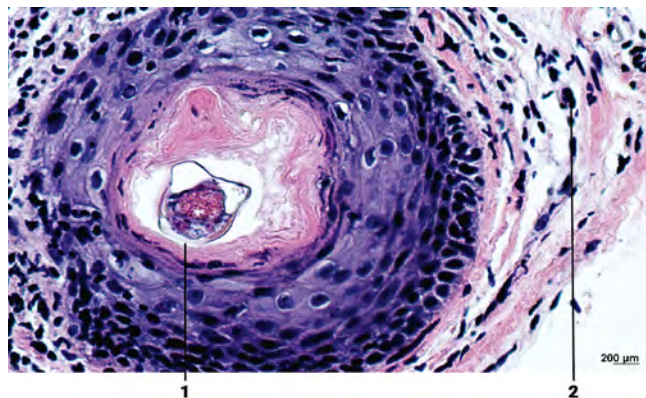


Рис. 1. «Капсула» с клещом рода *Demodex* (1). В дерме – лимфомакрофагальный инфильтрат (2) (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 1. «Capsule» with a *Demodex* mite (1). In the dermis – lymphoma-macrophage infiltrate (2) (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

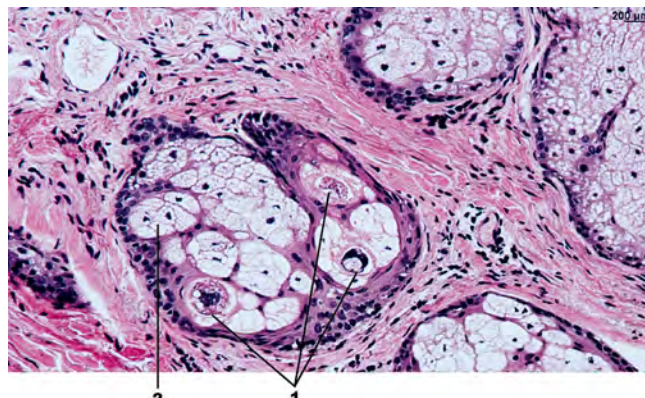


Рис. 2. «Капсулы» с клещами рода *Demodex* (1) в сальной железе (2) (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 2. «Capsules» with *Demodex* mites (1) in the sebaceous gland (2) (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

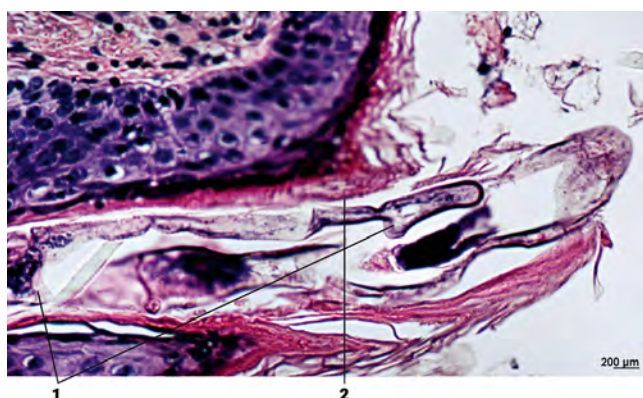


Рис. 3. Остатки хитинового экзоскелета клещей рода *Demodex* (1) в канале волоса (2) (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 3. Remains of the chitinous exoskeleton of *Demodex* mites (1) in the hair canal (2) (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

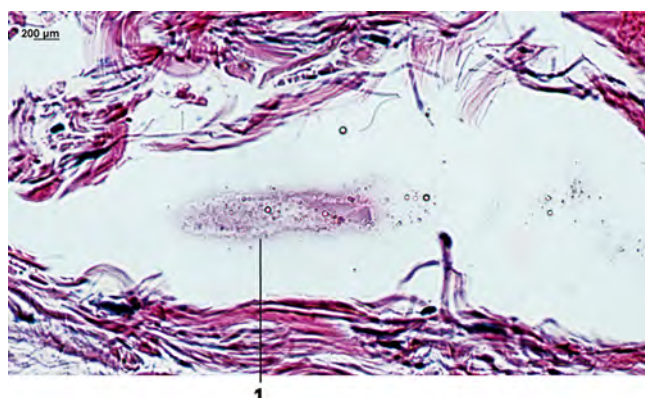


Рис. 4. Остатки клеща рода *Demodex* (1) в волокнах соединительной ткани кожи (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 4. Remains of a *Demodex* mite (1) in the fibers of the skin connective tissue (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

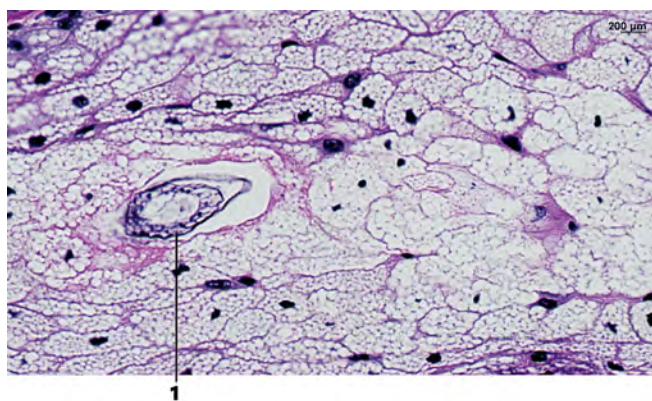


Рис. 5. Яйцо клеща рода *Demodex* (1) в толще сальной железы (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 5. Egg of a *Demodex* mite (1) in the thickness of the sebaceous gland (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

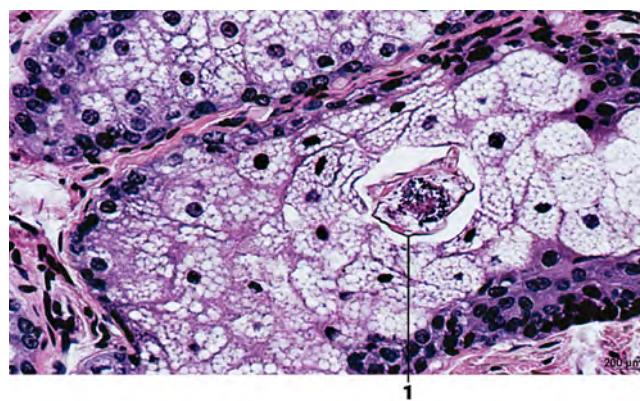


Рис. 6. Инкапсулированный клещ рода *Demodex* (1) в сальной железе (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 6. Encapsulated *Demodex* mite (1) in the sebaceous gland (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

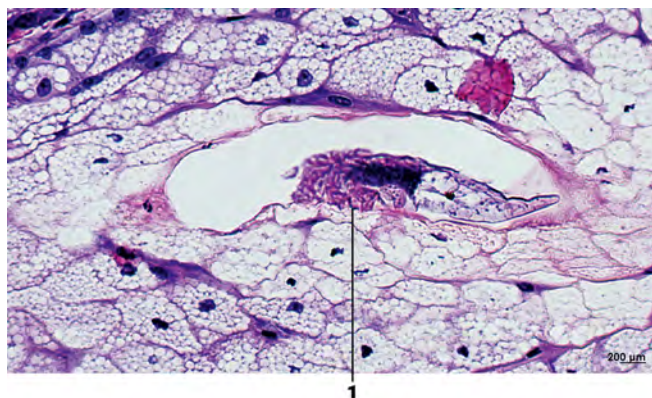


Рис. 7. Взрослая особь клеща рода *Demodex* (1) в толще клеток сальной железы (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 7. An adult *Demodex* mite (1) in the thickness of the sebaceous gland cells (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

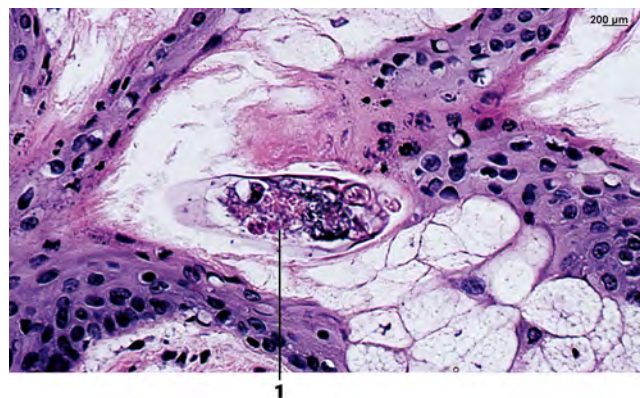


Рис. 8. Остатки клеща рода *Demodex* (1) в протоке сальной железы (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 8. Remains of a *Demodex* mite (1) in the duct of the sebaceous gland (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

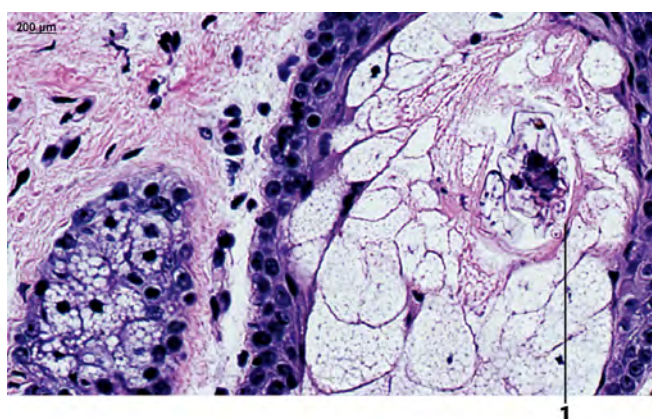


Рис. 9. «Капсула» с клещом рода *Demodex* (1) в сальной железе (окраска гематоксилином и эозином; ок.×100; об.×200)

Fig. 9. «Capsule» with a *Demodex* mite (1) in the sebaceous gland (staining with hematoxylin and eosin; oc.×100; ob.×200)

Литература

1. 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.
2. Сирмайс Н.С., Абесадзе Г.А., Устинов М.В. Демодеккоз: патогенетические аспекты при различных дерматозах лица. Метод пос. М: 2013; 26 с. [Sirmajs N.S., Abesadze G.A., Ustinov M.V. Demodekoz: patogeneticheskie aspekty pri razlichnyh dermatozah lica. Metod pos. Moskva 2013; 26].
3. Norgan A.P. Parasitic Infections of the Skin and Subcutaneous Tissues / A.P. Norgan, B.S. Pritt // *Advances in Anatomic Pathology.* – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 106–123.
4. Bonnar E. The *Demodex* mite population in rosacea / E. Bonnar, P. Eustace, F. Powell // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 1993. – № 28. – P. 443–448.

5. *Лавриненко М.В.* Современные представления о биологии, эпидемиологии, патогенезе и клинике демодекоза / М.В. Лавриненко, Ж.А. Ревенко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 4 (07). – С. 118–126. [Lavrinenko M.V., Revenko Zh.A. Modern ideas about biology, epidemiology, pathogenesis and clinic of demodicosis. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2013; 4(07):118–126 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya) – врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Автор, ответственный за переписку:

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

БЕНЗИЛБЕНЗОАТ В ТЕРАПИИ ЧЕСОТКИ

3+



ЖНВЛП

Упаковка 200 г рассчитана
на полный курс лечения

www.benzylbenzoate.ru



ЭМУЛЬСИЯ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20%

- Благодаря своей мелкодисперсности (в отличие от мазей) эмульсия быстрее и глубже проникает в чесоточные ходы, вызывая гибель личинок и взрослых особей чесоточных клещей
- Препарат действует в верхних слоях эпидермиса, не проникает в кровь, обладает высокой эффективностью
- Жидкая лекарственная форма экономична, легко наносится на тело. Средство представляет собой эмульсию белого цвета со слабым специфическим запахом
- Не обладает острой, подострой и хронической токсичностью.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА:

- Оказывает губительное действие на всех стадиях развития клещей
- Безопасен в рекомендованных дозах (дети от 3-х лет)
- Не пачкает постельное бельё

Регистрационное удостоверение № P N001773/01

30 лет
о заботе
о Вашей коже
Ретиноиды

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ



эффективность
доказана клинически



легко
впитывается



доступен
по цене



включён в
список ЖНВЛП

ВЛИЯНИЕ ШАМПУНЯ С НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТЬЮ ОДИНАКОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НА КОЖУ КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ WISTAR

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

Резюме

Цель исследования – изучить влияние шампуня с нафталанской нефтью одинаковой концентрации на кожу крыс линии Wistar.

Материалы и методы. В работу были включены 24 крысы-самца линии Wistar. Шампунь с нафталанской нефтью 2% наносили на кожу предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины в дозе 0,2 мл один раз в сутки в течение 5 дней; на 8-е сутки животных «купали» в воде, чтобы смыть остаток шампуня.

Результаты. Шампунь с нафталанской нефтью 2% обладал хорошим себостатическим эффектом, однако в отдельных случаях развивались признаки дерматита.

Вывод. Шампунь с нафталанской нефтью 2% при нанесении на кожу межлопаточной области спины у крыс линии Wistar обладал отчётливым себостатическим эффектом.

Ключевые слова: нафталанская нефть, себостатический эффект, дерматит

EFFECT OF SHAMPOO WITH NAPHTHALAN OIL OF THE SAME CONCENTRATION ON THE SKIN OF THE WISTAR LINE MALE RATS

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

Summary

The aim of the study was to study the effect of a shampoo with naphthalan oil of the same concentration on the skin of Wistar rats.

Materials and methods. The work included 24 male Wistar rats. Shampoo with 2% naphthalan oil was applied to the skin on the previously depilated skin of the interscapular region of the back in a dose of 0,2 ml once a day for 5 days; on the 8th day, the animals were «bathed» in water to wash off the rest of the shampoo.

Results. Shampoo with 2% naphthalan oil had a good sebostatic effect, however, in some cases, signs of dermatitis developed.

Conclusion. Shampoo with naphthalan oil 2%, when it's applied to the skin of the interscapular region of the back in Wistar rats, had a good sebostatic effect.

Key words:

naphthalan oil, sebostatic effect, dermatitis

Цель исследования – изучить влияние шампуня с нафталианской нефтью одинаковой концентрации на кожу крыс линии Wistar.

Материалы и методы

Все процедуры в исследовании выполняли согласно письменному плану и стандартным операционным процедурам. Манипуляции с животными, условия их содержания утверждены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды» (протокол № 003/21-БЭК от 24.05.21). Для исследования были выбраны крысы-самцы линии Wistar как вид, общепринятый для доклинического исследования. В работу были включены 24 крысы-самца, полученные из питомника «Андреевка», филиал ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России, весом 130 ± 10 г. Крысы находились в отдельных помещениях для лабораторных животных при температуре 20–26 °С и относительной влажности 30–70%, содержались индивидуально в стандартных поликарбонатных клетках. Кормление животных осуществляли с использованием сбалансиро-

ванного гранулированного комбикорма ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия) в соответствии с ГОСТ 55453-2013 для мышей, крыс, хомяков. Корм и фильтрованную водопроводную воду давали ad libitum. До начала эксперимента животных содержали в карантине в течение 14 дней, во время которого ветеринарный врач ежедневно осматривал животных с соответствующими отметками в журнале наблюдения за животными. По окончании карантина на основании заявки на исследование ветеринарный врач передавал животных в опыт. В исследование были отобраны животные без признаков отклонений в состоянии здоровья. Группа была сформирована методом случайного отбора с учётом массы тела в качестве ведущего признака так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения не более чем на 10%. Способ маркировки –

метка эозином. На этикетке указывали: вид/линию, пол животных, номер протокола исследования, номер группы крыс и каждого животного, номер клетки, ФИО руководителя.

Оборудование: Весы ВЛТЭ-2200, ФГУП «Завод Госметр», Россия, А697; микроскоп Axiostar plus, Германия, № 3109001506; установка для эвтаназии, АЕ0904, ООО «НПК Открытая Наука», Россия; ёмкость, для «купания» с терморегулятором; мерный шприц на 0,2 мл. Сведения о составе шампуня с нафталанской нефтью «Нафтадерм» представлены в *табл. 1*. Приёмка, учёт и регистрация шампуня осуществлялись провизорской службой ЭБК ЦДИ АО «Ретиноиды». Образцы хранились в комнате с ограниченным

доступом и контролируемые условиями производственной среды. Манипуляции с исследуемым препаратом выполняли по правилам безопасности согласно инструкции. Препарат не токсичен.

Накожное воздействие шампуня осуществляли путём нанесения на предварительно депилированную кожу межлопаточной области спины. Количество препарата для нанесения отмеряли мерным шприцем. По окончании исследования неиспользованные остатки тестируемого средства были утилизированы. Количество шампуня, наносимое на кожу – 0,2 мл, однократно в сутки. Итоговый дизайн исследования представлен в *табл. 2*.

Таблица 1. Сведения о составе шампуня с нафталанской нефтью «Нафтадерм®»

№ п/п	Наименование сырья		Содержание, %
	Торговое название	По косметической номенклатуре INCI	
1	Деионизированная вода ГОСТ Р 51232-98	Deionized water	62,25
2	Стеол CS-270 (Steol CS-270, Stepan, Великобритания)	Sodium Laureth Sulfate (натрия лаурет сульфат)	17
3	Евронаат АС-3 (Euranaat LS3, EOC Group, Бельгия)	Dicodium Sulfosuccinate (динатрия сульфосукцинат)	4
4	Амфотенсид В4/CONC-1 (Amphotensid B4/CONC-1, Zschimmer & Schwarz Italiana Spa, Италия)	Cocamidopropyl betaine (кокамидопропил бетаин)	8
5	Твин 80 (Polysorbate 80, OLEON N.B., Бельгия)	Polysorbate 80 (полисорбат 80)	3
6	Экстракт нафталанской нефти (АО «Ретиноиды», Россия)	Extract Naftalan Oil	2
7	Сенсикаре С1000 (Sensicare C 1000, Chemipol, Испания)	Phenoxyethanol, glyceryl laurate (феноксиэтанол, глицерил лаурат)	0,8
8	Соль поваренная пищевая выварочная экстра «Полесье» (сухая), Россия	Sodium chloride (натрия хлорид)	2,9
9	Катон (Kathon CG, Dow chemical Europe, Швейцария)	Methylisothiazolinone, methylchloroiso-thiazolinone (метилизотиазолинон, метилхлоризо-тиазолинон)	0,05

Таблица 2. Дизайн исследования

Группа животных	Нанесение шампуня 2% на выстриженный участок межлопаточной области спины мерным шприцем по 0,2 мл	День опыта					Перерыв 6, 7 день	«Купание» крыс в воде 15 минут, чтобы смыть остаток шампуня	Аутопсия
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й		8-й день	9-й день
1	1 раз в сутки	+	+	+	+	+	-	+	+

Ежедневно в течение 5 суток (с понедельника по пятницу) наносили шампунь, затем шампунь смывали (8-й день эксперимента). Для этой цели, в 2 ёмкостях, наполненных водой и снабжённых терморегуляторами, поддерживающими температуру воды 37 °С, крыс «купали» однократно в течение 15 минут (3 животных в

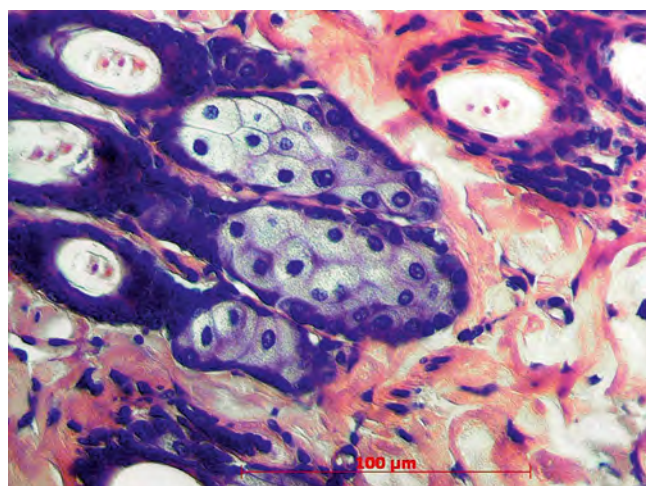
1-ю ёмкость и 3 – во 2-ю). После этого животных выводили из эксперимента путём эвтаназии (9-й день) и отбирали кожу межлопаточной области спины на исследование. Материал фиксировали в жидкости Карнуа. Срезы окрашивали железным гематоксилином для последующего подсчёта в сальных железах метафаз.

Полученные результаты

На вторые сутки у 14 животных в месте нанесения наблюдалась слабо выраженная эритема, которая на третьи сутки приобрела умеренно выраженный характер. На 4–5 день у 22 животных регистрировали сильно выраженную эритему, с утолщением кожи, образованием корочек и шелушением. У двух крыс изменений не выявлено. Проведённое гистологическое исследование показало, что шампунь с нафталанской нефтью обладает выраженным себостатическим эффектом, фигуры митоза отсутствовали (*микрофото 1*).

Заключение

Шампунь с нафталанской нефтью обладает хорошим себостатическим эффектом, однако в отдельных случаях развиваются признаки дерматита.



Микрофото 1. Профили сальных желёз (ув. 10х40)

Литература

1. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение № 4 к приказу от 13.11.1984. № 742) [Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nyh zhitovnyh (Prilozhenie № 4 k prikazu ot 13.11.1984. № 742)].
2. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с. [Mezhgosudarstvennyj standart GOST 33044-2014 Principy nadlezhashchej laboratornoj praktiki M.: Standartinform, 2015. – 16 s.].
3. Приказ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [Prikaz № 199n ot 01.04.2016 «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej laboratornoj praktiki»].
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 51–63 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. Pod red. A.N. Mironova. – M.: Grif i K, 2012. – S. 51–63].
5. Бельский М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Изд-во мед. литер., 1963. – 151 с. [Belen'kij M.L. Elementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo efekta. – L.: Izd-vo med. liter., 1963. – 151 s.].
6. 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 zhitovnye. – Kiev: «Vishcha shkola», 1983. – 383 s.].
7. Стекольников А.А., Щербakov Г.Г., Яшин А.В., Шараскина О.Г. Лабораторные животные. СПб.: «Лань», 2017. – 316 с. [Steko'lnikov A.A., Shcherbakov G.G., Yashin A.V., Sharas'kina O.G. Laboratornye zhitovnye. SPb.: «Lan'», 2017. – 316 s.].

Сведения об авторах

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

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

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
Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) – заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (996) 162-51-64
Старокольцева Наталья Николаевна (Starokoltseva) – специалист по работе с тест-системами, 8 (953) 613-57-60
Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova) – провизор, 8 (920) 285-29-69

Участие авторов

Крот С.А. – приготовление препарата.
Костяева М.Г. – просмотр гистологических препаратов.
Бородин В.В. – проведение эксперимента.
Скребнева Е.Н. – контроль за качеством постановки эксперимента.
Аванесова Н.И. – изготовление гистологических препаратов.
Хочунская Н.А. – документирование состояния животных.

Архипова Татьяна Викторовна (Arkhipova) – старший лаборант-гистолог, архивариус, 8 (953) 616-80-71
Ивайкин Сергей Владимирович (Ivaykin) – главный инженер, 8 (919) 208-79-51
Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya) – врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору, 8 (915) 280-00-90
Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) – заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684-84-34

Старокольцева Н.Н. – уход за тест-моделями.
Крючкова Н.С. – хранение, выдача и уничтожение препаратов.
Архипова Т.В. – ведение документации.
Ивайкин С.В. – техническое обеспечение эксперимента.
Пустовая К.Н. – перевод статьи.
Ноздрин В.И. – дизайн исследования, написание и редактирование статьи.

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 № 003/21-БЭК от 24.05.21).

Автор, ответственный за переписку:
Ноздрин Владимир Иванович, АО «Ретиноиды»,
e-mail: krot@retinoids.ru

ВЛИЯНИЕ ШАМПУНЯ С НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТЬЮ НА КОЖУ КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ WISTAR РАЗНОЙ МАССЫ

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

Резюме

Цель исследования – изучить влияние шампуня с нафталанской нефтью на кожу крыс линии Wistar разной массы.

Материалы и методы. В работу были включены 21 крыса-самец линии Wistar. Животные (по 7 голов) были разделены по массе на 3 группы: 1-я группа – 60–80 г, 2-я группа – 100–120 г, 3-я группа – 160–180 г. Шампунь с нафталанской нефтью 2% наносили на кожу предварительно депилированную на межлопаточной области спины в дозе 0,2 мл один раз в сутки в течение 5 дней. На 8-е сутки животных «купали» в воде, чтобы смыть остаток шампуня.

Результаты. Шампунь с нафталанской нефтью 2% обладал себостатическим эффектом. Однако у крыс с низкой массой возникали признаки дерматита.

Вывод. Шампунь с нафталанской нефтью 2%, который применяли разным по массе животным, не оказывал заметного различия в воздействии на эпидермис крыс. Однако в дерме у животных с низкой массой была выявлена повышенная клеточность.

Ключевые слова: нафталанская нефть, себостатический эффект, дерматит

INFLUENCE OF NAPHTHALANE OIL SHAMPOO ON THE SKIN OF WISTAR LINE MALE RATS WITH DIFFERENT WEIGHTS

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

Summary

The aim of the study was to study the effect of shampoo with naphthalan oil on the skin of Wistar rats with different weights.

Materials and methods. The work included 21 male Wistar rats. Animals (7 heads each) were divided by weight into 3 groups: 1st group – 60–80 g., 2nd group – 100–120 g., 3rd group – 160–180 g. Shampoo with naftalan oil 2% applied on the skin to the previously depilated skin of the interscapular region of the back in a dose of 0,2 ml once a day for 5 days. On the 8th day, the animals were «bathed» in water to wash off the rest of the shampoo.

Results. Shampoo with 2% naftalan oil has a sebostatic effect. However, low weight rats may show signs of dermatitis.

Conclusion. Shampoo with naftalan oil 2%, which was used by animals of different weights, didn't have a noticeable difference in the effect on the epidermis of rats.

Key words:

naftalan oil, sebostatic effect, dermatitis

Цель исследования – изучить влияние шампуня с нафталанской нефтью на кожу крыс линии Wistar разной массы.

Материалы и методы

Все процедуры выполняли согласно утверждённому Плану и Стандартным операционным процедурам. Манипуляции с животными, условия их содержания утверждены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды» (протокол № 004/21-БЭК от 30.08.21). Для исследования были выбраны крысы-самцы линии Wistar как вид, общепринятый для доклинических исследований. В работу были включены 23 крысы-самца (2♂ на исследование) линии Wistar, полученные из питомника «Андреевка», филиал ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животные (по 7 голов) были разделены по массе на 3 группы: 1-я группа – 60–80 г, 2-я группа – 100–120 г, 3-я группа – 160–180 г.

Крысы находились в отдельных помещениях для содержания лабораторных животных при температуре 20–26 °С и относительной влажности 30–70% в поликарбонатных клетках с индивидуальными кормушками и поилками. Кормление животных осуществляли с использованием сбалансированного гранулированного комбикорма (ООО «Лабораторкорм», Россия) в соответствии с ГОСТ 55453-2013 для мышей, крыс, хомяков. Корм и фильтрованную водопроводную воду давали ad libitum. 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 передавал животных в опыт. В исследование были отобраны крысы без признаков отклонений в состоянии здоровья. Группы формировали методом случайного отбора с учётом отклонения массы тела от среднего значения не более чем на 10%. Каждому животному присваивали индивидуальный номер. Способ маркировки – метка эозином. На этикетке указывали код исследования, линию животных, их пол, номер группы и ФИО руководителя исследования.

Оборудование: весы ВЛТЭ-2200, ФГУП «Завод Госметр», Россия, А697; микроскоп Аxiostar plus, № 3109001506, Германия; установка для этаназии, АЕ0904, ООО «НПК Открытая Наука», Россия; ёмкость для «купания» крыс с терморегулятором; мерный шприц на 0,2 мл. Сведения о составе шампуня с нафталанской нефтью «Нафтадерм®» представлены в табл. 1. Шампунь произведён АО «Ретиноиды» (Россия) и использовался в заводских флаконах по 150 мл.

Таблица 1. Состав шампуня

№ п/п	Наименование сырья		Содержание, %
	Торговое название	По косметической номенклатуре INCI	
1	Деионизированная вода ГОСТ Р 51232-98	Deionized water	62,25
2	Стеол CS-270 (Steol CS-270, Stepan, Великобритания)	Sodium Laureth Sulfate (натрия лаурет сульфат)	17
3	Евронаат АС-3 (Euranaat LS3, EOC Group, Бельгия)	Dicodium Sulfosuccinate (динатрия сульфосукцинат)	4
4	Амфотенсид В4/CONC-1 (Amphotensid B4/CONC-1, Zschimmer & Schwarz Italiana Spa, Италия)	Cocamidopropyl betaine (кокамидопропил бетаин)	8
5	Твин 80 (Polysorbate 80, OLEON N.B., Бельгия)	Polysorbate 80 (полисорбат 80)	3
6	Экстракт нафталанской нефти (АО «Ретиноиды», Россия)	Extract Naftalan Oil	2
7	Сенсикаре С1000 (Sensicare С 1000, Chemipol, Испания)	Phenoxyethanol, glyceryl laurate (феноксэтанола, глицерил лаурат)	0,8
8	Соль поваренная пищевая выварочная экстра «Полесье» (сухая), Россия	Sodium chloride (натрия хлорид)	2,9
9	Катон (Kathon CG, Dow chemical Europe, Швейцария)	Methylisothiazolinone, methylchloroiso-thiazolinone (метилизотиазолинон, метилхлоризо-тиазолинон)	0,05

Все манипуляции выполняли в соответствии с СОП Центра доклинических исследований. Приёмку, учёт и регистрацию препарата осуществляла провизорская служба Центра доклинических исследований АО «Ретиноиды». Образцы хранили в провизорской комнате с ограниченным доступом и контролируемые условиями производственной среды. Накожное воздействие шампуня осуществляли путём нанесения на предварительно депилированную

кожу межлопаточной области спины. Количество препарата для нанесения отмеряли мерным шприцем. По окончании исследования неиспользованные остатки тестируемого средства утилизировали. Количество шампуня, наносимое на кожу, – 0,2 мл, однократно в сутки. Итоговый дизайн исследования представлен в табл. 2. *Подготовительный день:* взвешивание животных, маркировка, распределение животных по клеткам.

Таблица 2. Дизайн исследования

Группа животных	Нанесение шампуня 2% на выстриженный участок межлопаточной области спины мерным шприцем по 0,2 мл	День опыта					Перерыв 6, 7 день	«Купание» крыс в воде 15 минут, чтобы смыть остаток шампуня	Аутопсия
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й		8-й день	9-й день
1	1 раз в сутки	+	+	+	+	+	–	+	+
2	1 раз в сутки	+	+	+	+	+	–	+	+
3	1 раз в сутки	+	+	+	+	+	–	+	+

Ежедневно в течение 5 суток (с понедельника по пятницу) наносили шампунь, затем шампунь смывали (8-й день эксперимента). Для этой цели в 2 ёмкостях, наполненных водой и снабжённых терморегуляторами, поддерживающими температуру воды 37 °С, крыс «купали» однократно в течение 15 минут.

Полученные результаты

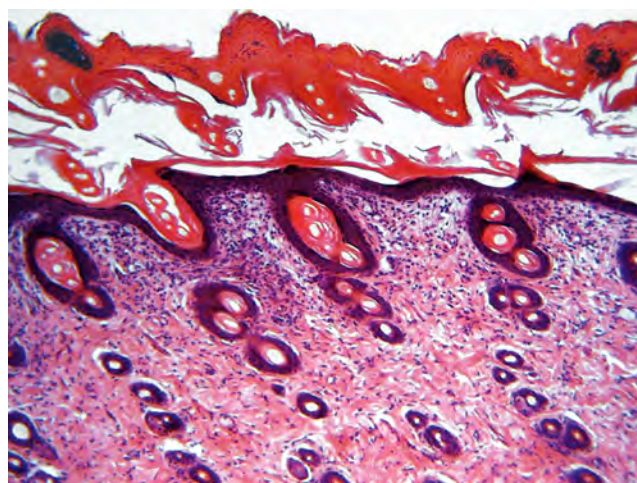
В результате гистологического исследования было обнаружено, что у одного животного первой группы в сосочковом слое дермы повышена клеточность (микрофото 1). Было выявлено представительство нейтрофилов, эозинофилов и тучных клеток. У самцов 2-й и 3-й группы изменения не были выявлены.

Исследование показало, что шампунь с нафталанской нефтью, который применяли разным по массе животным, не оказывал заметного различия в воздействии на эпидермис. Однако у животных с низкой массой была выявлена повышенная клеточность дермы.

Вывод

Шампунь с нафталанской нефтью обладает себостатическим эффектом. Однако у крыс с низкой массой могут возникать признаки дерматита.

После этого животных выводили из эксперимента путём эвтаназии (9-й день) и отбирали кожу межлопаточной области спины на исследование. Материал фиксировали в жидкости Карнуа. Срезы окрашивали железным гематоксилином для последующего подсчёта в сальных железах метафаз.



Микрофото 1. Повышенная клеточная плотность в сосочковом слое дермы. Окр.: по Ван Гизон

Литература

- С.Л. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова, С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин. Влияние шампуня с нафталанской нефтью одинаковой концентрации на кожу крыс-самцов линии Wistar. В сб.: Ретиноиды. Альманах № 37. М.: АО «Ретиноиды», 2022. – с. 70–74. [S.L. Krot, M.G. Kostyaeva, V.V. Borodin, E.N. Skrebneva, N.I. Avanesova, N.A. Hochunskaya, N.N. Starokol'ceva, N.S. Kryuchkova, T.V. Arhipova, S.V. Ivajkin, K.N. Pustovaya, V.I. Nozdrin. Vliyanie shampunya s naftalanskoj neft'yu odinakovoj koncentracii na kozhu krys-samcov linii Wistar. V sb.: Retinoidy. Al'manah № 37. M.: AO «Retinoidy», 2022. – s. 70–74].
- СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию

- экспериментально-биологических клиник (вивариев)», 2014. [SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i soderzhaniju eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivarijev)», 2014.].
3. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение № 4 к приказу от 13.11.1984. № 742) [Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nyh zhivotnyh (Prilozhenie № 4 k prikazu ot 13.11.1984. № 742)].
 4. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с. [Mezhgosudarstvennyj standart GOST 33044-2014 Principy nadlezhashchej laboratornoj praktiki M.: Standartinform, 2015. – 16 s.].
 5. Приказ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [Prikaz № 199n ot 01.04.2016. Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej laboratornoj praktiki].
 6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012, С. 51–63 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Pod red. A.N. Mironova. – M.: Grif i K, 2012, S. 51–63].
 7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева, М. «Медицина», 2005, 832 с. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv. Pod red. R.U. Habrieva, M., «Medicina», 2005. – 832 s.].
 8. *Беленький М.А.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Изд-во мед. литер., 1963. – 151 с. [Belen'kij M.L. Elementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo effekta. – L.: Izd-vo med. liter., 1963. – 151 s.].
 9. *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.].
 10. *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.].

Сведения об авторах

Крот Сергей Леонидович (Krot) – технолог по разработке лекарственных и косметических средств, 8 (980) 658–67–63
Костяева Маргарита Гурьевна (Kostyaeva) – научный сотрудник, 8 (916) 206–83–69
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
Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya) – заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (996) 162–51–64

Участие авторов

Крот С.А. – приготовление препарата.
Костяева М.Г. – просмотр гистологических препаратов.
Бородин В.В. – проведение эксперимента.
Скребнева Е.Н. – контроль за качеством постановки эксперимента.
Аванесова Н.И. – изготовление гистологических препаратов.
Хочунская Н.А. – документирование состояния животных.

Старокольцева Наталья Николаевна (Starokoltseva) – специалист по работе с тест-системами, 8 (953) 613–57–60
Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova) – провизор, 8 (920) 285–29–69
Архипова Татьяна Викторовна (Arkhipova) – старший лаборант-гистолог, архивариус, 8 (953) 616–80–71
Ивайкин Сергей Владимирович (Ivaykin) – главный инженер, 8 (919) 208–79–51
Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya) – врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору, 8 (915) 280–00–90
Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin) – заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684–84–34

Старокольцева Н.Н. – уход за тест-моделями.
Крючкова Н.С. – хранение, выдача и уничтожение препаратов.
Архипова Т.В. – ведение документации.
Ивайкин С.В. – техническое обеспечение эксперимента.
Пустовая К.Н. – перевод статьи.
Ноздрин В.И. – дизайн исследования, написание и редактирование статьи.

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 № 003/21-БЭК от 24.05.21).

Автор, ответственный за переписку:
 Ноздрин Владимир Иванович, АО «Ретиноиды», e-mail: krot@retinoids.ru

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МАЗЕЙ С ГИДРОХИНОНОМ И АРБУТИНОМ НА СОДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА В ЭПИДЕРМИСЕ УШНОЙ РАКОВИНЫ МОРСКИХ СВИНОК ПОРОДЫ «АГУТИ»

А.Г. Алексеев, М.В. Горбунова, С.Л. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева,
Н.И. Аванесова, Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольцева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова,
С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин

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

Резюме

Цель исследования – сравнительное изучение мазей с гидрохиноном 1% и арбутином 1% на эпидермис ушных раковин морских свинок.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 30 самцах (+ 2♂ на бактериологическое исследование) морских свинок породы «Агути» массой 300–350 г, которые были разделены на 6 групп, по 5 животных в каждой группе. Были отобраны пигментированные участки кожи ушных раковин. Определение суммарной площади пигментных гранул в эпидермисе в поле зрения светового микроскопа (об. 40х) производили на неокрашенных срезах. На гистологических препаратах определяли общую картину структурных изменений.

Результаты. Мази с гидрохиноном 1% и арбутином 1% оказывали на кожу ушных раковин сходное действие, понижая пигментацию.

Вывод. Мазь с арбутином 1% сравнима по степени эффективности с мазью с гидрохиноном 1%.

Ключевые слова: морские свинки, гидрохинон, арбутин, пигментные гранулы

COMPARATIVE STUDY OF THE INFLUENCE OF OINTMENTS WITH HYDROQUINONE AND ARBUTIN ON THE PIGMENT CONTENT IN THE EPIDERMIS OF AURICLES OF THE «AGUTI» GUINEA PIGS

A.G. Alekseev, M.V. Gorbunova, S.L. Krot, M.G. Kostyaeva, V.V. Borodin, E.N. Skrebneva, N. I. Avanesova, N.A. Khochunskaya, N.N. Starokoltseva, N.S. Kryuchkova, T.V. Arkhipova, S.V. Ivaykin, K.N. Pustovaya, V.I. Nozdrin

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

Summary

The aim of the study was to comparatively study ointments with hydroquinone 1% and arbutin 1% on the epidermis of the guinea pigs auricles.

Materials and methods. The study was carried out on 30 males (+ 2♂ for bacteriological research) «Aguti» guinea pigs weighing 300–350 g, which were divided into 6 groups, 5 animals in each group. Pigmented areas were selected of the auricles skin. Determination of the total area of pigment granules in the epidermis in the field of view of a light microscope (ob. 40x) was carried out on unstained sections. On histological preparations, the general picture of structural changes was determined.

Results. Ointments with hydroquinone 1% and arbutin 1% had a similar effect on the auricles skin, reducing pigmentation.

Conclusion. Ointment with arbutin 1% is comparable in degree of effectiveness to ointment with hydroquinone 1%.

Key words:

guinea pigs, hydroquinone, arbutin, pigment granules

В РФ препараты с гидрохиноном, в отличие от препаратов с арбутином, не разрешены к применению в дерматологии [1], но оказывают на содержание пигментных гранул в эпидермисе сходное действие. Поэтому замена в отбеливающих косметических средствах гидрохинона на арбутин является актуальной задачей.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 30 самцах морских свинок породы «Агути» (+ 2♂ на бактериологическое исследование) весом 300–350 г, которые были разделены на 6 групп по 5 в каждой. Все процедуры выполняли согласно утверждённому Плану и Стандартным операционным процедурам АО «Ретиноиды». Манипуляции с животными, условия их содержания были утверждены Комиссией по контролю за

Целью настоящей работы стало сравнительное изучение действия мазей с гидрохиноном 1% и арбутином 1% на площадь пигментных гранул в эпидермисе ушных раковин морских свинок породы «Агути».

содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды» (протокол № 002-21-БЭК от 12.04.21). Кормление животных осуществляли с использованием стандартного корма с добавлением свежей моркови и капусты. Для исследования отбирали пигментированные участки кожи ушных раковин. Все условия поставки и содержания животных остались прежними и здесь не рассматриваются [2].

Оборудование: весы ВЛТЭ-2200, № А697, ФГУП «Завод Госметр», Россия; микроскоп Axiostar plus, № 3109001506, Германия; весы электронные Shimadzu AX120, № D439400184, Япония; весы аналитические SE224-C3, № 323225006, САРТОГОСМ, Россия; установка для этаназии, № АЕ0904, ООО «НПК Открытая Наука», Россия; комплекс микроскопический цифровой Микмед-2-1600-3, № 741711374, НПК «ТелеМед Техника», Россия; микротом Microm

НМ 430, № 45873, MICROM GMBH, Германия; столик с электроподогревом Микростат – 30/80, № 672, ООО «КБ ТЕХНОМ», Россия.

Сведения о составе мазей с гидрохиноном и арбутином представлены в *табл. 1 и 2.*

Дизайн исследования представлен в *табл. 3.*

Подготовительный день: взвешивание животных, маркировка, распределение животных по клеткам.

Таблица 1. Состав мази с гидрохиноном

Состав	
Действующие вещества	Количество в 100,0 г
Гидрохинон	1,0 г
Вспомогательные вещества	
Метабисульфит натрия	0,2 г
Бутилгидрокситолуол	0,05 г
Бутилгидроксианизол	0,05 г
Воск эмульсионный	8,0 г
Масло вазелиновое	6,0 г
Глицерин	10,0 г
Этанол	10,0 г
Вода очищенная	до 100,0 г
Исследуемый препарат произведён АО «Ретиноиды» для доклинических исследований	

Таблица 2. Состав мази с арбутином

Состав	
Действующие вещества	Количество в 100,0 г
Арбутин	1,0 г
Вспомогательные вещества	
Метабисульфит натрия	0,2 г
Бутилгидрокситолуол	0,05 г
Бутилгидроксианизол	0,05 г
Воск эмульсионный	8,0 г
Масло вазелиновое	6,0 г
Глицерин	10,0 г
Этанол	10,0 г
Вода очищенная	до 100,0 г
Исследуемый препарат произведён АО «Ретиноиды» для доклинических исследований	

Полученные результаты

Определение суммарной площади пигментных гранул в эпидермисе в поле зрения микроскопа (об. 40х) осуществляли на неокрашенных парафиновых срезах с помощью аппаратно-программного комплекса «ДиаМорф» (Россия) и программы

Statistica-6. При применении исследуемых составов мазей у морских свинок наблюдали снижение суммарной площади пигментных гранул в эпидермисе ушных раковин (*табл. 4*).

Таблица 3. Дизайн исследования

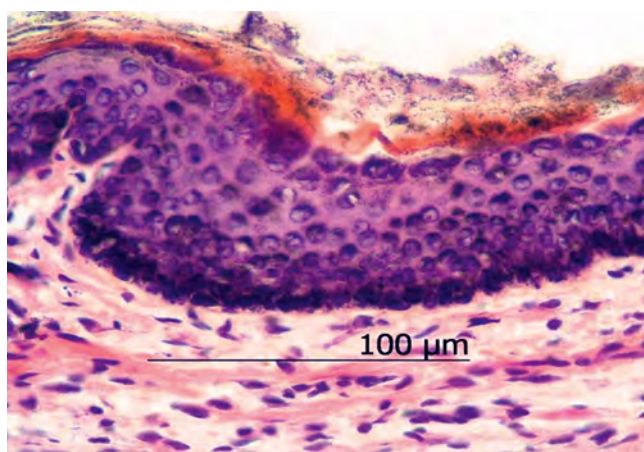
№ группы	Воздействие	Количество дней наблюдения	Этаназия
1 – 5♂	без воздействия	–	7 день
2 – 5♂	эмульсионная основа	6	7 день
3 – 5♂	мазевая основа	2	7 день
4 – 5♂	мазь с гидрохиноном 1%	2	7 день
5 – 5♂	мазь с арбутином 1%	4	7 день
6 – 5♂	мазь с гидрохиноном 1%	4	7 день

Таблица 4. Площадь пигментных гранул

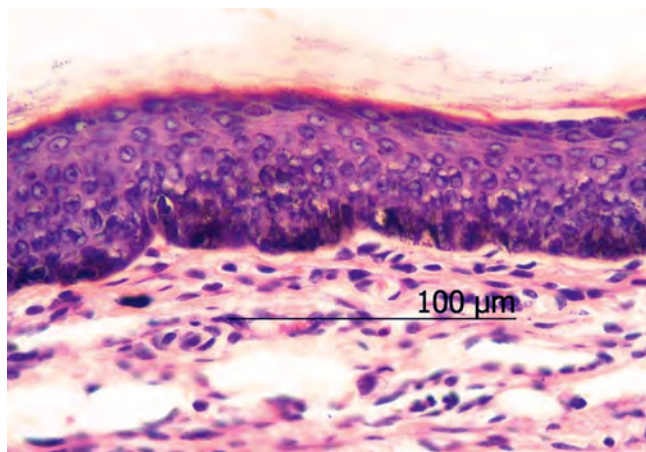
№ группы	Площадь пигментных гранул, мкм ² [Min; Max]	U-критерий Манна-Уитни (в сравнении с 1 гр) (p<0.01; p<0.05)
1	2283,5 [472,9; 4330,8]	–
2	2159,1 [153,6; 4051]	–
3	1455,4 [402,4; 2619]	270 (292; 338)
4	1339,5 [776,2; 2493,2]	275 (292; 338)
5	1268,1 [219,4; 2209,6]	216 (292; 338)
6	1332,4 [433,3; 2760,6]	263 (292; 338)

При гистологическом изучении парафиновых срезов, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином, под световыми микроскопами Primo Star и Axioskop 2 (Германия), было выяснено, что порода морских свинок «Агути» характеризуется пятнистой окраской с преобладанием коричневого и чёрного пигмента. Для исследования забирали обе ушные раковины от

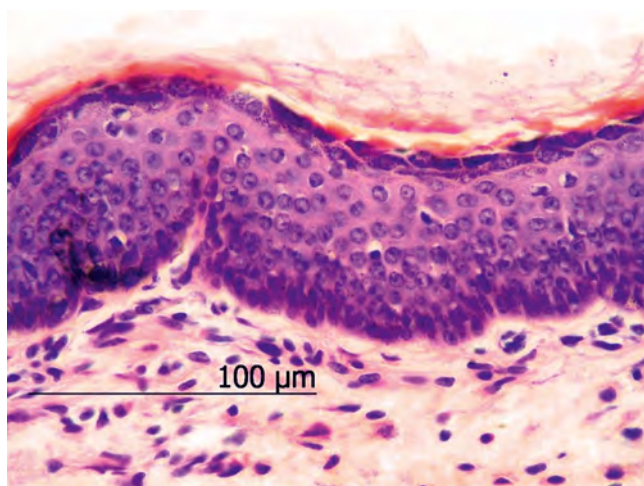
каждого животного. В первой группе, где не производили какое-либо воздействие на эпидермис ушных раковин, хорошо был виден эпидермис, содержащий все слои кератиноцитов вплоть до роговых чешуек. Просматривалось наличие эумеланина, гранулы которого были тёмными и вытянутой формы. Базальный слой был наиболее пигментированным (*микрофото 1*).



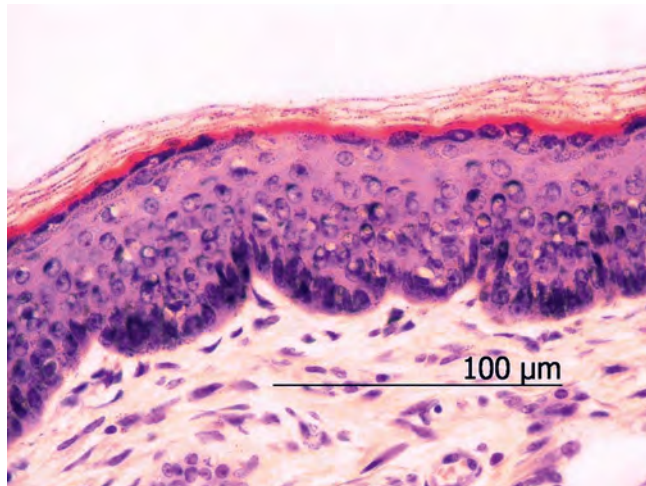
Микрофото 1.
ГРУППА 1, животное № 4



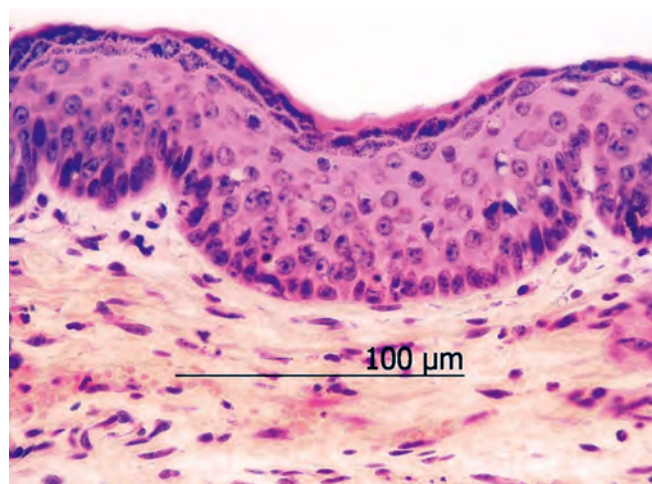
Микрофото 2.
ГРУППА 2, животное № 7
Во второй группе на ушные раковины наносили в течение 6 дней основу, эпидермис был хорошо пигментирован, никаких признаков воздействия обнаружено не было.



Микрофото 3.
ГРУППА 3, МАЗЬ С ГИДРОХИНОНОМ (2-е суток применения), животное № 14
В третьей группе на поверхность эпидермиса ушных раковин наносили мазь с гидрохиноном в течение 2 дней. У животных наблюдали снижение пигментации всех слоев эпидермиса, в том числе базального.



Микрофото 4.
ГРУППА 4, МАЗЬ С АРБУТИНОМ (2-е суток применения), животное № 16
В четвертой группе применяли мазь с арбутином в течение 2 дней. Исследование выявило сходные результаты: из 10 срезов 4 отличались пониженной степенью пигментирования.

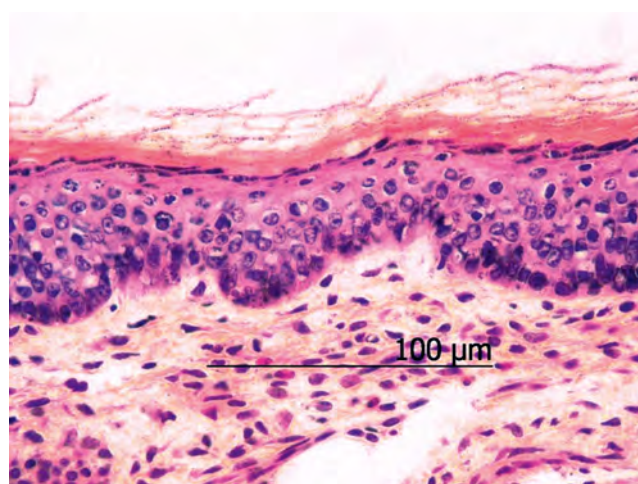
**Микрофото 5.**

ГРУППА 5, МАЗЬ С ГИДРОХИНОНОМ (4 дня применения), животное № 23

В пятой группе мазь с гидрохиноном наносили в течение 4 дней. Наблюдали значительное снижение пигментации эпидермиса.

Вывод

1% мази с гидрохиноном и арбутином при 2- и 4-кратном ежедневном нанесении на кожу ушных раковин морских свинок-самцов

**Микрофото 6.**

ГРУППА 6, МАЗЬ С АРБУТИНОМ (4 дня применения), животное № 28

В шестой группе животным наносили мазь с арбутином, которая также показала похожий результат после 4 дней нанесения: из 10 срезов 8 имели высокую депигментацию эпидермиса, особенно его базального слоя.

породы «Агути» вызывали сходное действие, уменьшая их пигментацию.

Литература

1. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». [Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 009/2011 «O bezopasnosti parfyumerno-kosmeticheskoy produkcii»].
2. С.Л. Крот, М.Г. Костяева, В.В. Бородин, Е.Н. Скребнева, Н.И. Аванесова, Н.А. Хочунская, Н.Н. Старокольцева, Н.С. Крючкова, Т.В. Архипова, С.В. Ивайкин, К.Н. Пустовая, В.И. Ноздрин. Влияние шампуня с нафталанской нефтью одинаковой концентрации на кожу крыс-самцов линии Wistar. В сб.: Ретиноиды. Альманах № 37. М.: АО «Ретиноиды», 2022. – с. 70–74. [S.L. Krot, M.G. Kostyaeva, V.V. Borodin, E.N. Skrebneva, N.I. Avanesova, N.A. Hochunskaya, N.N. Starokol'ceva, N.S. Kryuchkova, T.V. Arhipova, S.V. Ivajkin, K.N. Pustovaya, V.I. Nozdrin. Vliyanie shampunya s naftalanskoj neft'yu odinakovoj koncentracii na kozhu krys-samcov linii Wistar. V sb.: Retinoidy. Al'manah № 37. M.: AO «Retinoidy», 2022. – s. 70–74].
3. СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», 2014. [SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i sodержaniyu eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivarijev)», 2014.].
4. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение № 4 к приказу от 13.11.1984. № 742) [Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nyh zhivotnyh (Prilozhenie № 4 k prikazu ot 13.11.1984. № 742)].
5. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с. [Mezhgosudarstvennyj standart GOST 33044-2014 Principy nadležashchej laboratornoj praktiki M.: Standartinform, 2015. – 16 s.].
6. Приказ № 199н от 01.04.2016 Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики [Prikaz № 199n ot 01.04.2016 Ob utverzhdenii Pravil nadležashchej laboratornoj praktiki].
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 51–63 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Pod red. A.N. Mironova. – M.: Grif i K, 2012. – S. 51–63].
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева, М.: «Медицина», 2005. – 832 с. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv. Pod red. R.U. Habrieva, M.: «Medicina», 2005. – 832 s.].
9. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Изд-во мед. литер., 1963. – 151 с. [Belen'kij M.L. Elementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo efekta. – L.: Izd-vo med. liter., 1963. – 151 s.].
10. 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.].
11. Стекольников А.А., Щербачев Г.Г., Яшин А.В., Шараскина 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.].

Сведения об авторах

Алексеев Александр Геннадьевич (Alexeev) – декан лечебного факультета ОГУ имени И.С. Тургенева, 8 (4862) 43-18-45

Горбунова Марина Вячеславовна (Gorbunova) – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ОГУ имени И.С. Тургенева, 8 (4862) 43-21-85

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

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

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

Участие авторов

Алексеев А.Г., Горбунова М.В. – определение пигментных гранул в эпидермисе.

Крот С.А. – изготовление исследуемых препаратов.

Костяева М.Г. – просмотр гистологических препаратов.

Бородин В.В. – проведение эксперимента.

Скребнева Е.Н. – контроль за качеством постановки эксперимента.

Аванесова Н.И. – изготовление гистологических препаратов.

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

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

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

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

Ивайкин Сергей Владимирович (Ivaykin) – главный инженер, 8 (919) 208-79-51

Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya) – врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору, 8 (915) 280-00-90

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

Хочунская Н.А. – контроль за состоянием животных.

Старокольцева Н.Н. – уход за тест-моделями.

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

Архипова Т.В. – ведение документации.

Ивайкин С.В. – техническое обеспечение эксперимента.

Пустовая К.Н. – перевод и транслитерация.

Ноздрин В.И. – дизайн, написание статьи.

Конфликт интересов

А.Г. Алексеев – декан лечебного факультета медицинского института ОГУ имени И.С. Тургенева. М.В. Горбунова – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии того же вуза. Е.Н. Скребнева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в том же вузе. М.Г. Костяева преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в Российском университете дружбы народов. 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 № 002-21-БЭК от 12.04.21).

Автор, ответственный за переписку:

Ноздрин Владимир Иванович, АО «Ретиноиды», e-mail: krot@retinoids.ru

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ИЗМЕНЕНИЕ

**к свидетельству на товарный знак (знак обслуживания)
№ 481373**

**Продление срока действия исключительного права
на товарный знак**

Дата, до которой продлен срок действия исключительного права:
01 февраля 2032 г.

Запись внесена в Государственный реестр
товарных знаков и знаков обслуживания
Российской Федерации **02 июля 2021 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 **Г.П. Ивлиев**



В МУЗЕЕ ОРЛОВСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ПОЯВИЛСЯ УНИКАЛЬНЫЙ ЭКСПОНАТ – СПРАВОЧНИК «ОРЛОВСКИЕ ЛЕКАРИ»



ВАЛЕНТИНА ВАСИЛЬЕВНА ТИТОВА

*Кандидат исторических наук,
заслуженный работник культуры РФ,
Почетный член Президиума Союза
музеев России.*

Это первое библиографическое издание, содержащее систематический свод сведений о представителях медицинской науки и здравоохранения, которые родились, учились, жили и работали в Орловской губернии с конца XVIII до первой трети XX века. Почти 800 страниц текста, около тысячи фамилий, сотни библиографических ссылок, десятки фотографий – труд, посильный целому отделу исследователей. На самом деле – итог многолетней работы кандидата исторических наук, заслуженного работника культуры РФ Валентины Титовой.

В.В. Титова родилась в 1953 г. В 1977 году закончила историко-английский факультет Орловского государственного педагогического института.

В.В. Титова – создатель экспозиции мемориального Дома-музея В.А. Русанова и его первая заведующая. С января 1989 по декабрь 2012 г. – директор Орловского областного краеведческого музея.

В.В. Титова – соавтор концепции военно-исторического музея, проекта краеведческого музея (в г. Ливны), Болховского краеведческого музея. Совместно с сотрудниками ею были созданы экспозиция Музея рода Шатиловых, Музея истории Шатиловской сельскохозяйственной опытной станции, мемориальная экспозиция Музея В.Н. Хитрово.

В 2003 г. В.В. Титова была объявлена победителем конкурса «Женщина – директор года» в номинации «Культура». Имя Титовой вошло в энциклопедию «Лучшие люди России».

Сегодня В.В. Титова доцент Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева. — **Валентина Васильевна, что побудило вас на столь титаническую работу?**

— Дело в том, что несколько лет назад в краеведческий музей пришло письмо из Киевского медицинского национального музея с просьбой уточнить родство лекарей по фамилии Афанасьевы. Мои орловские коллеги отделились отпиской, а я заинтересовалась темой и с одобрения заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии мединститута Владимира Ивановича Ноздрина занялась её изучением. В итоге узнала, что в Орловской губернии родились или работали лекарями представители трёх родов Афанасьевых. Причём Афанасьевы – уроженцы села Фроловского Мценского района, в двух поколениях дали отечественной медицине шесть врачей и ветврача. Малоархангельский же

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

WWW.BERESTIN.RU

фельдшер Фёдор Афанасьев воспитал с супругой пятерых детей, связавших свою жизнь с здравоохранением. Земскими врачами стали в том числе и две его дочери.

Работая в областном архиве по установлению родства всех лекарей Афанасьевых, я попутно нашла и много других фамилий. Так, с лёгкой руки Ноздрина родилась идея книги. Много сведений для неё я получила и в медицинской библиотеке Санкт-Петербурга.

— **Почему вы очертили временной отрезок с конца XVIII века до Октябрьской революции?**

— Всё просто. Самый «возрастной» в справочнике – орловский лекарь Иван Дмитриевич Книгин, доктор медицины, заслуженный профессор, родился в 1773 году в селе Яковлево тогда ещё Орловского наместничества Киевской губернии и начал практиковать в 1798 году. Позднее преподавал в Императорской медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге и Харьковском университете. Лекаря с более ранней практикой я просто не нашла. А остановилась на 1917 году, потому что история регионального здравоохранения в XX веке достаточно полно освещена в материалах Орловского медицинского общества и монографиях профессора Павла Гурова.

— **Можно ли утверждать, что «Орёл вспоил на своих мелких водах» и немало выдающихся врачей?**

— В полной мере! Орёл и регион связаны с именами выдающихся учёных-медиков или организаторов здравоохранения. Среди известных имён немало профессоров медицины: психиатр и дефектолог Азбукин, невропатолог Анфимов, гистолог, один из основоположников отечественной гистологии и бактериологии Бабухин, хирург Басов и офтальмолог Головин, педиатры Власов и Горохов, оториноларинголог Заседателей, терапевт Зеленин, фармаколог и биохимик Лавров, токсиколог Правдин, невролог Рот, акушер-гинеколог Феноменов... Список почитаемых в медицинских кругах имён можно продолжить.

— **Много ли в справочнике женских имён?**

— Достаточно, особенно со второй половины XIX века, когда в европейских и российских университетах женщинам наконец разрешили учиться. Назову лишь несколько фамилий. Княжна Вера Гедройц, первая в России женщина-хирург. С отличием окончила университет в Швейцарии, во время русско-японской войны служила хиругом санитарного поезда и

Царскосельского госпиталя, обучала азам медицины жену и дочерей Николая Второго (рис. 1).



Рис. 1. Императрица Александра Фёдоровна с дочерьми ассистирует князю Вере Гедройцу в операционной, 1915 г.

Орловская дворянка Зинаида Окунькова-Гольдингер, одна из трёх женщин, допущенных впервые в 1874 году к учёбе на медицинском факультете Сорбонны. В советское время её услугами пользовались жёны Ленина и Сталина, Клара Цеткин, Александра Коллонтай...

Не менее интересная судьба и у Татьяны Матвеевны Красиной, дочери военного лекаря и жены уездного врача, первого заведующего детской лечебницей в Орле Александра Красина.

— Расскажите о сборе материала. Как управлялись с таким огромным объёмом информации?

— Должна признаться, что справочник не претендует на исчерпывающую полноту, некоторым именам недостаёт даже необходимых базовых

сведений. Это связано с тем, что в годы революции и оккупации погибли или были уничтожены многие архивные и музейные документы, семейные архивы и библиотечные фонды. Вот почему так важно было собрать и сохранить даже самые скудные биографические сведения. Для удобства пользования справочником я поделила его на несколько частей. В первой указаны имена врачей-уроженцев и воспитанников учебных заведений Орловской губернии конца XVIII – начала XX веков, вернее, тех, чьи судьбы удалось проследить. В этот же раздел внесены и имена первых орловских женщин, которые связали свою жизнь с медициной.

Во второй части представила материалы о врачах, кто волею судьбы или по собственному выбору оказался причастным к орловской медицине. В конце книги – отдельными списками – разместила фамилии выпускников Орловской и Елецкой мужских гимназий и Орловской духовной семинарии, выбравших профессию лекаря. Очень надеюсь, что книга побудит читателей, в том числе и студентов-волонтёров, продолжить работу по восстановлению полноты исторической памяти во врачебном деле – одном из самых благородных видов человеческой деятельности.

Новошинская Валентина Афанасьевна,

член Союза журналистов РФ.

«Орловская городская газета», № 43 (529),

6 ноября 2020 г.

ВЕРРУКАЦИД®

Фенол + Метакрезол

ОТ БОРОДАВОК И ПАПИЛЛОМ

7+



РУ № Р N001835/01



Удобно,
Быстро,
Без боли

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРИЖИГАЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОЖИ

- Безболезненное удаление бородавок, папиллом, сухих мозолей и кератом в домашних условиях
- Обладает прижигающим действием, коагулирует белки кожи
- Действует мягко, не проникая в здоровые ткани кожи

30 лет
с заботой
о Вашей коже
Ретиноиды

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ



Видео-инструкция:
WWW.PAPILOM.NET

ПОЧЕМУ ПОДСТАКАННИК

Сотрудники компании «Ретиноиды» на протяжении нескольких десятилетий собирают коллекцию подстаканников. Первый экземпляр был приобретён В.И. Ноздриным в 1970 году*, а позже, когда Предприятие уже существовало, при коллективном чаепитии вдруг выяснилось, что подстаканниками пользуются почти все присутствующие за столом. Тогда и возникла идея создания коллекции, которая пополняется по сей день. В настоящее время собрание насчитывает около полутора сотен экземпляров, которые хранятся в офисе АО «Ретиноиды» (рис. 1). Поэтому, когда мы обдумывали подарки по случаю 30-летия Предприятия, захотелось создать собственный подстаканник.

Реализацией проекта занялся Е.К. Гузев. Инициативной группой была разработана концепция будущего изделия. В результате целого года работы появился подстаканник, не имеющий аналогов по своему исполнению. Литейная мастерская «Arapasov.ru», выполнившая работу, владеет уникальной технологией в области детализации изделий, а также использования и комбинации нескольких видов металлов. Это позволило акцентировать внимание на некоторых частях композиции. Корпус подстаканника выполнен из бронзы, «юбка» – из латуни, медальон с наименованием Предприятия – из мельхиора.

Центральную часть корпуса подстаканника занимает чаша со змеёй, символизирующая связь медицины и фармации. На переднем фоне расположен шестигранный медальон, отражающий фрагмент структурной формулы витамина А, в центре которого помещена надпись «30 лет»,

обозначающая юбилейную дату Предприятия. Ниже расположена надпись «Ретиноиды», на фоне стилизованного логотипа компании (рис. 2). Левая сторона корпуса посвящена научным разработкам лекарственных средств. Микроскоп – символ технических достижений человечества, позволивший изучить микромир и его роль в развитии медицины, в частности – строение тканей и клеток, а также приблизиться к пониманию действия лекарств. Стопка книг означает накопленные научные знания. Ступка с пестиком символизирует фармацевтическую разработку, без которой невозможно создание лекарственного препарата. Химические колбы на штативе, одна из которых подогревается пламенем спиртовки, указывает на синтетическое происхождение многих лекарственных субстанций, а лабораторная крыса в пластиковом боксе – на обязательный этап доклинических испытаний с участием биологических моделей. Всё это находится на столе с выдвижными ящиками, который так привычен взгляду провизора, фармацевта или химика. (рис. 3). Правая часть корпуса подстаканника посвящена фармацевтической промышленности. Реактор, типичный для производства, система трубопроводов, аппарат для фасовки и конвейер с расположенными на нём тубами с мазью демонстрируют сегодняшнее состояние технологической платформы АО «Ретиноиды». Роботизированная рука, захватывающая тубу, отражает развитие производственной инфраструктуры, направленной на автоматизацию и роботизацию технологического процесса (рис. 4).

К.В. Ноздрин, К.С. Гузев, Е.К. Гузев

* В кн.: С.И. Круглов. Подстаканники... Каталог-определитель. М.: 2012. ООО «Хобби-Пресс».



Рис 1. Коллекция подстаканников АО «Ретиноиды»



Рис 2. Сувенирный набор к 30-летию АО «Ретиноиды»



Рис 3. Левая сторона корпуса подстаканника



Рис 4. Правая сторона корпуса подстаканника

30 лет

с заботой
о Вашей коже

РЕТИНОИДЫ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Подстаканник 30 лет «Ретиноиды»

ЦЕНТРАЛЬНУЮ ЧАСТЬ подстаканника занимает **чаша со змеёй**, привычно ассоциирующаяся сегодня с медициной и фармацевцией. На переднем плане расположен **шестигранный медальон**, отражающий фрагмент структурной формулы витамина А, в центре которого помещена надпись «30 лет» – юбилей Предприятия. Ниже, на фоне стилизованного логотипа компании, также имеющего очертания **химической формулы витамина А**, расположена надпись «Ретиноиды» и год её основания.

ЛЕВАЯ СТОРОНА
посвящена научным разработкам
лекарственных средств

ПРАВАЯ СТОРОНА
посвящена фармацевтической
промышленности



Художник: Апанасов Руслан Сергеевич (Санкт-Петербург)

1

Микроскоп
символизирует технические
достижения человека в изучении
микромра и его роли в развитии
медицины

2

Стопка книг
означает накопленные
за историю человечества
научные знания

3

Ступка с пестиком
символизирует фармацевтическую
разработку, которая всегда предшествует
созданию лекарственного препарата

4

**Химические колбы
на штативе**, одна из которых
подогревается пламенем спиртовки,
указывают на синтетическое
происхождение многих
лекарственных субстанций

5

**Лабораторная мышь
в боксе** как биологическая модель
обязательного этапа
доклинических испытаний

Реактор
(типичный для нашего
производства)

Аппарат
для наполнения
туб мазью

Конвейер

6

Демонстрируют современное состояние
технологической платформы АО «Ретиноиды»

7

Роботизированная рука,
захватывающая тубу, стремящаяся передать
её на новый цикл научного исследования, отражает
развитие производства, направленного
на автоматизацию и роботизацию технологического
процесса, а также непрерывность цикла создания
и производства современных, эффективных
и безопасных лекарств для человека

СКУЛЬПТУРА «НЕЗНАКОМЕЦ»

Скульптура «Незнакомец» принадлежала председателю Государственного комитета по радио и телевидению при Совете Министров СССР, С.Г. Лапину, ныне покойному.

Дата создания и ФИО автора неизвестны. Наследник в связи с большими размерами произведения от собственности отказался. И рабо-

та была передана скульптору Д.А. Юнаковскому, много работавшему в Орле, и после официальной оценки приобретена В.И. Ноздриным. Постамент сделан Г.А. Ноздриным (справа) и Н.С. Верижниковым, съёмка – В.Г. Дышленко. Скульптура подарена АО «Ретиноиды» и установлена перед одним из зданий Предприятия в августе 2021 г.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ИЗМЕНЕНИЕ

к свидетельству на товарный знак (знак обслуживания)

№ 477441

**Продление срока действия исключительного права
на товарный знак**

Дата, до которой продлен срок действия исключительного права:

17 января 2032 г.

Запись внесена в Государственный реестр
товарных знаков и знаков обслуживания
Российской Федерации **02 июля 2021 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Иевлев



ОТЗЫВ НА КАЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОПРЕПАРАТОВ ПО КУРСУ БОТАНИКИ

Представленный набор из 12 готовых микропрепаратов составляет комплект для изучения с помощью учебного биологического микроскопа в проходящем свете, позволяющий самостоятельно проводить лабораторные практикумы по базовым разделам ботаники. Габариты микропрепаратов – стандартные, и их можно использовать с любым биологическим микроскопом. Применяемые методы окрашивания и фиксирования позволяют рассмотреть характерные анатомо-диагностические признаки органов, отдельных клеток и их органелл. Хорошо сохранена форма клеток и их основных структур. В комплект входят кожица лука, кончик корня с корневым чехликом, корневые волоски, завязь и семяпочка, пыльник, поперечные срезы стеблей клевера, купены, липы, льна, поперечный срез листа сосны, продольный срез мужской шишки сосны, пыльца сосны. Каждый микропрепарат включает структуры, что, несомненно, повышает их ценность и может быть рекомендовано при серийном выпуске. Такой микропрепарат вызовет интерес у студентов, будет полезен для начинающих преподавателей в соответствии с современными требованиями к обучению. В коробке для микропрепаратов можно предусмотреть наличие двух образцов без этикеток, которые будут использованы для проверки знаний обучающихся.

«Кончик корня с корневым чехликом» – стандартный микропрепарат, используемый при исследовании строения корня, а также для изучения фаз митоза, которые хорошо просматриваются благодаря удачному срезу и качественному окрашиванию. Отдельно хочется отметить микропрепарат «Пыльник», в котором благодаря удачному срезу, окраске и фиксированию великолепно различим тапетум, который нечасто удаётся увидеть на других подобных микропрепара-

тах. Отличное качество следует также отметить для микропрепаратов «Стебель клевера (поперечный срез)», «Стебель купены (поперечный срез)», «Стебель липы (поперечный срез)», на которых хорошо просматриваются все задекларированные производителем структуры. «Пыльца сосны» также является высококачественным микропрепаратом, на котором можно рассмотреть формирование мужского геметофита.

Следует высказать также некоторые замечания. Так, не совсем удачным следует признать микропрепарат «Завязь и семяпочка». Само название предполагает, что в нём должны быть хорошо различимы семяпочки, однако детали их строения не удаётся рассмотреть. Не видны нуцеллус, микропиле и зародышевый мешок: ни стадии его формирования, ни полностью сформированный. В микропрепарате «Лён (поперечный срез)» не диагностируются детали строения флоэмы. Название на этикетке стоит скорректировать и написать: «Стебель льна (поперечный срез)».

В заключение следует отметить, что препараты, представленные АО «Ретиноиды», повысят качество подготовки студентов вузов, техникумов, учащихся средних школ и могут быть рекомендованы к серийному производству.

Зав. кафедрой фармацевтического естествознания
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет),
кандидат биологических наук
А.Н. Луферов

Эксперт, старший преподаватель кафедры
фармацевтического естествознания
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)
Л.В. Фёдорова

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗА 2021 Г.

1. *Аванесова Н.И., Бородин В.В., Гузев К.С., Иванова М.Е., Крючкова Н.С., Ломановская Т.А., Скребнева Е.Н., Хорошаев О.Е., Цуканов Е.Е., Ноздрин В.И.* Изменения эритроцитов при экспериментальном гипервитаминозе А. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. № 36. – С. 83–85.
2. *Володин П.В.* Бензилбензоат с Украины. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 8–9.
3. *Гузев К.С.* Из истории открытия витамина А. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 9.
4. *Гузев К.С.* История создания VII Государственной фармакопеи СССР (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – № 2. – С. 128–135.
5. *Гузев К.С.* Наш ретинола пальмитат. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 15–17.
6. *Гузев К.С.* Первая лицензия на производство. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 10–14.
7. *Гузев К.С., Сапожников Д.В.* В Зилаир за дёгтем. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 18–19.
8. *Иванова М.Е.* Валидация методики количественного определения ретинола пальмитата в сыворотке крови животных методом ВЭЖХ с помощью градиентного элюирования. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 40–46.
9. *Иванова М.Е.* Работаю на современном оборудовании. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. № 36. – С. 20.
10. *Карпова А.В., Дудолов В.П.* Стихи о компании от медицинского отдела. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 21.
11. *Ноздрин В.И., Гузев К.С., Костяева М.Г., Крот С.А., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокорльцева Н.Н., Хочунская Н.А.* Кожа крыс с моделью псориаза под действием средства Нафтадерм®, эмульсия для приготовления ванн. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 47–51.
12. *Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокорльцева Н.Н., Хочунская Н.А., Черныш Е.С.* Эффективность линимента Нафтадерм® в лечении артрита коленного сустава у мышей. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 65–69.
13. *Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Крот С.А., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокорльцева Н.Н., Хочунская Н.А.* Модель псориаза у крыс линии Wistar. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 52–58.
14. *Ноздрин В.И., Костяева М.Г., Крот С.А., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Старокорльцева Н.Н., Хочунская Н.А.* Влияние смеси ГЛС (ретинола пальмитат + метилурацил + дексапантенол + хлоргексидина биглюконат) на ожоговые раны у крыс. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 59–64.
15. *Ноздрин К.В.* Со взглядом в будущее. АО «Ретиноиды» – 30 лет. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 5–7.
16. *Ноздрин К.В.* Социальная ответственность бизнеса АО «Ретиноиды». Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 22–23.
17. *Ноздрин К.В., Бородин В.В., Крот С.А., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.В.,*

- Крючкова Н.С., Староколыцева Н.Н., Хочунская Н.А., Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Влияние мази «Стизамет®» на заживление ожоговых ран у крыс в стандартных условиях. Вестник последипломного медицинского образования. Дерматовенерология. – 2021. – № 1. – С. 11–14.
18. *Ползунов С.В.* Жизнь проходит не напрасно. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 23.
19. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Влияние температуры на продолжительность жизни клещей рода *Demodex in vitro*. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 79–81.
20. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Возможность использования метода дерматоскопии для оценки эффективности лечения некоторых фациальных дерматозов. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 70–75.
21. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Клещи рода *Demodex*. Причина или сопутствие некоторым заболеваниям кожи (обзор). Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 27–39.
22. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Оценка изменений индексов качества жизни у пациентов с акнеформными дерматозами. Тезисы XXXVIII Научно-практической конференции «Рахмановские чтения». 2021. Дерматология в России. <http://www.dermatology.ru/abstracts/74453/74478>
23. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Подвижность клещей рода *Demodex* в анаэробных условиях *in vitro*. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 78–79.
24. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Подвижность клещей рода *Demodex* в естественной питательной среде *in vitro*. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 81–82.
25. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Подвижность клещей рода *Demodex* в условиях светового раздражителя *in vitro*. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 77–78.
26. *Пустовая К.Н., Ноздрин В.И.* Подвижность клещей рода *Demodex* при добавлении щёлочи *in vitro*. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 76–77.
27. *Тергалинская Н.М.* Есть с чем сравнивать. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 24.
28. *Шахова М.А.* Предприятие – как семья. Альманах «Ретиноиды». – М.: АО «Ретиноиды», 2021. Вып. 36. – С. 24–25.
29. *Юсупова Л.А., Карпова А.В.* Клиническая эффективность шампуня с экстрактом нафталанской нефти Нафтадерм® при лечении пациентов с себорейным дерматитом и псориазом. Косметика & медицина. 2021. № 1. С. 125–133.

К.С. Гузев

ПАМЯТИ ТАТЬЯНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ БЕЛОУСОВОЙ

(1945 – 2021)



Завершила свой жизненный путь Татьяна Александровна Белоусова. Кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, автор множества научных статей, патентов и монографий, талантливый педагог, мастер русского слова.

Татьяна Александровна 20 лет своей профессиональной жизни посвятила работе в компании «Ретиноиды». Начав трудовую деятельность в августе 1998 года в научном отделе Предприятия, Татьяна Александровна принимала участие в создании оригинальных лекарственных препаратов. В сферу её ответственности входило научное редактирование диссертаций, других печатных материалов, готовившихся к публикации в стенах Предприятия. Научный редактор альманаха «Ретиноиды», автор 5 монографий, учебных по-

собий, патентов. В мастерстве владения русским языком на Предприятии ей не было равных. Мы все считали мнение Татьяны Александровны в части вопросов орфографии, пунктуации и стилистики истиной в последней инстанции. Трудолюбие, организованность, глубокие и всесторонние знания, ответственность и пунктуальность снискали ей уважение коллектива.

Татьяна Александровна отличалась мягким характером. С ней было комфортно общаться. Она была добра как с близкими, так и с малознакомыми коллегами.

Татьяну Александровну ценили все, кому довелось с ней работать. Память об этом человеке и о её вкладе в развитие Предприятия будут теплом согревать наши сердца.

Коллектив АО «Ретиноиды»

ПАМЯТИ ЮРИЯ ТАРАСОВИЧА ВОЛКОВА (1962 – 2021)



15 марта 2021 г. ушёл из жизни Юрий Тарасович Волков. Юрий Тарасович родился в семье потомственных врачей. В 1985 г. с отличием окончил 1 лечебный факультет Первого медицинского института им. И.М. Сеченова. Затем работал старшим лаборантом на кафедре гистологии этого же института, продолжая научные исследования, начатые в студенческие годы.

Ещё будучи студентом, Юрий Тарасович Волков совместно с В.И. Ноздриным изучали иммунные реакции организма на введение витамина А. Данные, полученные в результате многочисленных экспериментов, впоследствии вошли в регистрационные досье на несколько лекарственных препаратов с ретиноидами. В 1995 г. он защитил диссертацию на звание кандидата медицинских наук на тему: «Клеточные иммуноморфологические аспекты механизма действия биологически активных форм витамина А», а в 2004 г. совместно со своими учителями проф. В.И. Ноздриным и проф. В.М. Земсковым подготовил и выпустил монографию «Иммуноморфологические аспекты действия витамина А».

В 90-е годы, работая в компании АО «Ретиноиды» он активно принимал участие в изучении фармакологических свойств лекарственных средств с производными витамина А. Являясь соавтором двух патентов на изобретение, Юрий Тарасович опубликовал более 40 научных работ.

В 1995 г. завершив работу в АО «Ретиноиды», Ю.Т. Волков вместе с семьёй переехал в Ирландию

(Дублин) и продолжил свои исследования в отделе клинической медицины в Тринити колледже. Некоторое время спустя, он получил там звание профессора и возглавил научные исследования кафедры молекулярной и трансляционной медицины медицинского факультета колледжа.

Мы поддерживали тёплые и дружеские отношения до последних дней его жизни. Практически в каждый визит его в Россию мы встречались, обсуждали успехи и делились планами. В один из таких визитов В.И. Ноздрин предложил Ю.Т. Волкову принять участие в создании учебного пособия по гистологии на русском и английском языках. Юрий Тарасович принял это предложение, и в 2019 г. в свет вышел уникальный для России учебник «Гистология в кратком изложении. Текст и атлас», который был высоко оценён ведущими отечественными морфологами.

Ю.Т. Волков руководил множеством фундаментальных исследований в Тринити колледже. Результаты его трудов опубликованы в ведущих мировых журналах. Коллектив компании «Ретиноиды» скорбит об уходе из жизни яркого учёного, прекрасного организатора, талантливого лектора и педагога, товарища и друга. Скромность, доброжелательность, самобытность, общительность и искромётный юмор были отличительными чертами характера Юрия Тарасовича Волкова. Вечная ему память.

Коллектив АО «Ретиноиды»

Юрий Тарасович с 1991 г. до 1995 г. работал на Предприятии на постоянной основе, выполняя функции руководителя отдела кадров и научного сотрудника. Активно принимал участие в изучении фармакологических свойств и разработке методов клинического применения таких лекарственных препаратов, как свечи с 13-цис-ретиноевой кислотой (Дерморетин®), ретинола пальмитат, масляный раствор по 10000 МЕ/мл, мази Радевит®, Видестим®, Ретиноевая мазь. Изучал специфические и токсические свойства отечественного аналога Ацитретина – ретиноида второго поколения.

Он является соавтором двух патентов на изобретение: «Акарицидное средство» – эмульсия бензилбензоата 20% (1994) и «Средство для лечения гипергидроза» – гель «Формагель®» (1995). В частности, при изучении специфической активности геля Формагель® Юра обнаружил, что из всех лабораторных животных только на лапках крысы имеются потовые железы, похожие на человеческие. Благодаря этому нам удалось установить механизм действия формалина на потовую железу и доказать высокую специфическую активность препарата.

В конце 90-х годов Юрий Тарасович уехал в Ирландию. Но несмотря на расстояние, мы поддерживали тёплые отношения. При каждом приезде он посещал АО «Ретиноиды», радовался нашим успехам. Иногда из-за границы помогал приобретать «стандартные образцы» для анали-

за наших лекарственных средств или уникальные реактивы для окраски гистологических микропрепаратов.

В 2018 г. В.И. Ноздрин и Т.А. Белоусова приступили к работе над двуязычной монографией «Гистология в кратком изложении. Текст и атлас». По обоюдному согласию авторы пригласили участвовать в подготовке к печати этой монографии и Юру Волкова. Работа над монографией продолжалась более двух лет. Этот уникальный для России труд увидел свет в 2019 году.

Вероятно, мы одними из первых узнали о тяжёлой болезни Юрия Тарасовича. Он обсуждал это с В.И. Ноздриным, а тот делился с нами грустными новостями. Мы с болью следили за её развитием и вместе с Юрой сопереживали при прохождении им курсов лечения. Несмотря на плохое самочувствие, он с юмором описывал своё состояние – горько шутил над собой.

Так получилось, что о смерти Юрия Тарасовича Волкова мы узнали спустя 3 месяца. Очень сожалеем, что не смогли своевременно высказать соболезнования семье.

Научный отдел Предприятия, с которым Юрий Тарасович плодотворно сотрудничал, помнит его и сожалеет о кончине большого отечественного учёного. Мы гордимся, что наш коллега, уехав за рубеж, достойно представлял научную школу 1 Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Вечная и добрая ему память!

К. Гузев

ПАМЯТИ АНДРЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ГАНЧЕНКОВА

(1987 – 2021)



23 июля 2021 года в результате внезапной болезни оборвалась жизнь нашего коллеги Андрея Александровича Ганченкова.

Андрей проработал в компании чуть больше трех лет; он занимал должность бренд-менеджера по гистологии. В его обязанности входило продвижение и продажа гистологических препаратов. Андрей предложил множество идей по продвижению продуктов компании. Фирменный стиль гистологических и биологических препаратов – это его заслуга. Свою работу он любил, был полон идей...

Исполнительный и ответственный, доброжелательный и отзывчивый, Андрей всегда был готов помогать людям и делиться своим внутренним светом.

Сотрудники ценили его деловые качества, а родственники – доброту и опеку. Воспоминания о нём на всю жизнь останутся в сердцах окружающих его людей.

Коллектив компании АО «Ретиноиды» выражает искренние соболезнования родным и близким Андрея.

Коллеги отдела маркетинга

УШЁЛ ИЗ ЖИЗНИ ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ ЕВСТАФЬЕВ

(1955 – 2021)



4 сентября 2021 г. на 67 году жизни скоропостижно скончался главный врач ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер», доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ Владимир Викторович Евстафьев.

Трудовая жизнь Владимира Викторовича после окончания учёбы в 1978 году Смоленского медицинского государственного института была объединена с медицинской специальностью, выбранной им раз и навсегда, – дерматовенерологией. Блестящие знания и высокая работоспособность Владимира Викторовича проявились в начале трудовой деятельности в качестве заведующего стационарным отделением Смоленского

областного кожно-венерологического диспансера, а на должности главного врача профильного учреждения здравоохранения он работал 30 лет. Владимир Викторович умело совмещал организаторскую деятельность с научно-исследовательской работой. В 1992 году он защитил кандидатскую диссертацию. Его авторству принадлежит более 90 научных работ, опубликованных в российских и международных изданиях.

О сотрудничестве компании «Ретиноиды» с Владимиром Викторовичем вспоминает Вера Игоревна Альбанова: «Нам посчастливилось сотрудничать с Владимиром Викторовичем Евстафьевым – прекрасным дерматологом, организатором и просто хорошим человеком. В пору, когда в отечественные ретиноиды никто не верил, он одним из первых поддержал продукцию

нашего Предприятия, внимательно ознакомился с ней и увидел её перспективы. В 2001 году по его инициативе, поддержанной администрацией г. Смоленска, была открыта специализированная дерматологическая аптека и лечебно-диагностический центр при ней. Сейчас медицинские центры встречаются повсеместно, тогда как в те годы они были большой редкостью даже в Москве. Мы были на открытии аптеки и центра и видели, с какой любовью и заботой они создавались. Мы не раз посещали Смоленск с лекциями и сообщениями о новых препаратах, участвовали в конференциях. Каждый раз Владимир Викторович лично встречал и провожал нас, заботился о нашем комфорте. Не забуду, когда проходила конференция в пригороде Смоленска, в номерах стояли цветы, а в холодильнике были продукты для тех, кто не успевал к ужину. Благодаря его

усилиям мы всегда были окружены вниманием и чувствовали себя комфортно.

Владимир Викторович активно участвовал в изучении и внедрении в дерматологическую практику препаратов производства АО «Ретиноиды». Смоленск был первым городом, где начались клинические испытания наружных препаратов с ретинола пальмитатом, метилурацилом, нафаланской нефтью. Где бы мы ни встречались, Владимир Викторович всегда интересовался жизнью Предприятия, спрашивал о новых разработках. Его внимание и поддержка отличались бескорыстием. Он честно и открыто говорил о достоинствах и недостатках наших разработок, радовался успехам».

Уход Владимира Викторовича Евстафьева – безвременная и невозполнимая утрата. Выражаем искренние соболезнования его родным и близким.

АО «Ретиноиды»

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВИЧА СЕЛЕЗНЁВА

(1953 – 2021)

Селезнёв А.С. родился в 1953 г., в 1977 г. окончил санитарно-гигиенический факультет 1 Московского медицинского института им. И.М. Сеченова по специальности: врач-гигиенист, эпидемиолог. Успешно защитив диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Александр Сергеевич более 40 лет проработал на кафедре микробиологии и прошёл путь от ассистента до доцента кафедры. Более 20 лет занимал должность заместителя декана санитарно-гигиенического

(позднее – медико-профилактического) факультета. Пытливый учёный, прекрасный методист, лектор, Александр Сергеевич Селезнёв является автором более 60 печатных работ и 2 патентов на изобретение. Приоритетное направление научной работы – бактериология, разработка новых противобактериальных препаратов растительного происхождения.

Сотрудничество компании «Ретиноиды» с А.С. Селезнёвым началось в далёкие 90-е годы,



когда Предприятие только образовалось. Тогда В.И. Ноздрин по-приятельски обратился к Александру Сергеевичу с просьбой помочь разобраться с проблемой микробиологической чистоты разрабатываемых лекарственных препаратов. Это сотрудничество привело к созданию ряда лекарственных средств, содержащих различные вещества в качестве консервантов, разработке процессов очистки фармацевтических субстанций. При его поддержке на Предприятии была создана микробиологическая лаборатория, кото-

После окончания курса микробиологии на фармацевтическом факультете ММА им. И.М. Сеченова и сдачи экзамена, мне поручили должность микробиолога в отделе контроля качества АО «Ретиноиды». Тогда и состоялось знакомство с Александром Сергеевичем Селезнёвым. На тот момент на Предприятии уже была организована небольшая микробиологическая лаборатория. Мы стали часто встречаться с Александром Сергеевичем, обсуждая вопросы контроля микробиологической чистоты выпускаемых лекарственных препаратов. Я обращался к нему за помощью при освоении методик микробиологического анализа, возил для идентификации микроорганизмов проросшие чашки Петри. Мы

рую Александр Сергеевич курировал много лет. Предложенные им подходы и решения к обеспечению микробиологической чистоты производства и выпускаемых продуктов остаются актуальными и эффективными по сей день.

Александр Сергеевич был нашим другом и партнёром. Всегда спокойный, улыбчивый, безотказный, приятный в общении и с хорошим чувством юмора. Таким он останется в памяти всех, кто его знал.

Коллектив АО «Ретиноиды»

разрабатывали программы действий для борьбы с промышленными микробными загрязнениями, подбирали консерванты для наших препаратов, оценивали их антимикробное действие. По результатам исследований готовили к публикации статьи и тезисы. Наше сотрудничество длилось много лет, и за это время мы подружились. Общение перестало быть формальным, беседы заканчивались уже поздно вечером, когда пора было разъезжаться по домам из опустевшего анатомического корпуса на Моховой.

Грустно осознавать уход из жизни прекрасного специалиста, доброго и отзывчивого человека, талантливого педагога, друга и помощника Александра Сергеевича Селезнёва. Вечная ему память!

К. Ноздрин

**ПАМЯТИ
АНДРЕЯ ЮРЬЕВИЧА
СООЛЯТТЭ
(1964 – 2021)**



После тяжёлой скоротечной болезни ушёл из жизни Андрей Юрьевич Солянтэ. Давний партнёр и друг компании «Ретиноиды». Эксперт по управлению проектами, сценарному планированию, развитию и повышению эффективности бизнеса. Руководитель компании «ВРМ Консалтинг Групп», преподаватель программ МВА в МГУ им. М.В. Ломоносова и в РЭУ им. Г.В. Плеханова.

Сотрудничество с Андреем Юрьевичем началось в 2009 году, когда он в составе команды по приглашению АО «Ретиноиды» заложил основу регламентации бизнеса Компании, внедрив процессные подходы к управлению. После небольшого перерыва партнёрство продолжилось. Совместно с Андреем Юрьевичем было подго-

товлено и проведено несколько стратегических сессий по развитию Предприятия. Он помог спланировать перенос производства в новый корпус, разработал несколько фундаментальных регламентов процессов.

В Андрее Юрьевиче сочетались острый ум, порядочность, такт, пунктуальность и высочайший профессионализм. Он был полон оптимизма, обладал тонким, искромётным юмором.

Добрая память об Андрее Юрьевиче, его прекрасных деловых и человеческих качествах останется в сердцах всех, кто его знал и работал с ним. Коллектив компании «Ретиноиды» искренне скорбит в связи с его ранним уходом из жизни и выражает глубокие соболезнования родным и близким.

Коллектив АО «Ретиноиды»

РЕТИНОИДЫ

Альманах, выпуск 37

Гл. ред. — В.И. Ноздрин

Редакционно-издательская подготовка выполнена в АО «Ретиноиды»
Адрес: 143983, Московская обл., г. Балашиха,
ул. Свободы (Керамик мкр.), д. 1А;
тел./факс: 8 (495) 234–61–18; (495) 234–61–19; научный отдел: (495) 648–29–65

Подписано в печать 28.12.2021
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