

2023 РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск № 39



Ретиноиды®

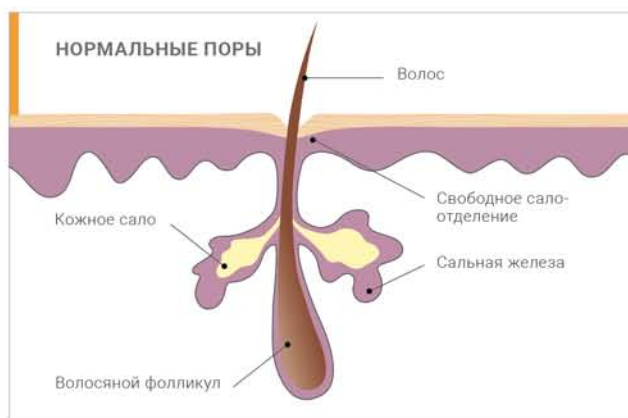
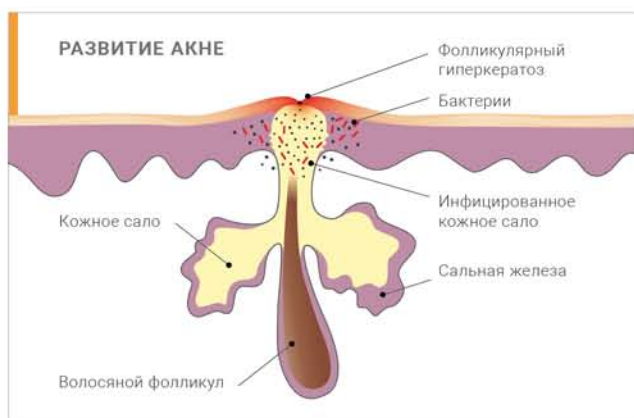
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ



РЕТИНОВАЯ МАЗЬ

Препарат выпускается отечественной компанией в соответствии с мировыми стандартами качества. При этом он дешевле зарубежных аналогов, а значит, доступен для большего числа пациентов.

**ПРЕПАРАТ СОДЕРЖИТ
ИЗОТРЕТИНОИН (0,05% И 0,1%),**
который занимает ведущее место в лечении АКНЕ



снижает выработку
кожного сала



уменьшает размеры
сальных желёз



нормализует состав кожного
сала, облегчает эвакуацию



усиливает процесс
регенерации кожи



На правах рекламы

Препарат оказывает воздействие на все звенья патогенеза АКНЕ

Эффективность Ретиноевой мази доказана клинически

Повышает кожный иммунитет

Подходит для ухода за склонной к сухости коже

Показания к применению:

Угри обыкновенные,
Себорейный дерматит,
Периоральный дерматит,
Розацеа

Ретиноиды

АЛЬМАНАХ

Выпуск 39

**ЦЕНТР ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

**АО «Ретиноиды»
г. Балашиха, 2023**

УДК–614.275
ББК–52.82
К60

Ретиноиды. Альманах. Выпуск 39. — М.: ООО «Буки Веди», 2023. — 70 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 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 978-5-4465-3946-8

© АО «Ретиноиды»

Фармацевтическое научно-производственное предприятие, 2023 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 Веб-сайт: www.retinoids.ru



ISBN 978-5-4465-3946-8

Редакционная коллегия

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

Помощник гл. редактора –
А.С. Борисовский

Вёрстка, фото –
И.И. Горбаткова

Корректор –
Инна Соколова

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

Веб-сайт:
www.retinoids.ru

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

Отпечатано в типографии
ООО «Буки Веди»

СОДЕРЖАНИЕ

Сертификат № GMP/EAEU/RU/00740-2023	4
Обращение директора АО «Ретиноиды» <i>К.В. Ноздрин</i>	5
Центр доклинических исследований АО «Ретиноиды» <i>В.И. Ноздрин и др.</i>	6
Морфофункциональные изменения кожи человека в результате влияния клещей рода <i>Demodex</i> <i>К.Н. Пустовая, Г.А. Пьявченко, Н.Т. Алексеева, С.А. Кузнецов</i>	12
Морфологическая структура кожи человека при акнеформных дерматозах <i>К.Н. Пустовая, Г.А. Пьявченко, Н.Т. Алексеева, И.О. Козлов, З.В. Шамитько, В.А. Ковригин, В.И. Ноздрин, С.А. Кузнецов</i>	23
Влияние «Ретиновой мази 0,1%» на пятна лентиги у человека (<i>Клинический случай из практики</i>) <i>К.Н. Пустовая</i>	33
Валидация методики количественного определения фенола и салициловой кислоты в препарате «Дакарцид®», мазь для наружного применения» методом ВЭЖХ <i>М.Е. Иванова</i>	35
Острая токсичность композиции, содержащей амброксол <i>Е.Н. Скробнева, С.А. Крот, В.В. Бородин, Н.А. Хочунская, К.Н. Пустовая, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, В.И. Ноздрин</i>	45
А.И. Бабухин <i>В.В. Титова</i>	51
Отзыв о книге. В.А. Быков. Гистология, цитология и эмбриология <i>В.И. Ноздрин</i>	57
Новые поступления в Музей истории фармации АО «Ретиноиды». Почтовые весы фирмы Ph.J. Maul (Германия) <i>К.С. Гузев</i>	58
АО «Ретиноиды» в выставках и конференциях <i>К.С. Гузев, К.В. Ноздрин</i>	61
Публикации сотрудников за 2022 год <i>К.С. Гузев</i>	67
Диссертанты и научные сотрудники <i>В.И. Ноздрин</i>	69

ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ

МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СЕРТИФИКАТ

СООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ
ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

№ GMP/EAEU/RU/00740-2023

Срок действия с 08.12.2022 по 07.12.2025

Выдан по итогам проведения фармацевтической инспекции в соответствии с
Правилами проведения фармацевтических инспекций

Министерством промышленности и торговли Российской Федерации

(полное наименование уполномоченного органа)

подтверждает следующее:

проведена фармацевтическая инспекция

Акционерное общество

Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды»

(полное наименование производителя)

Московская обл., г. Балашиха, мкр. Керамик, ул. Свободы, д. 1А

(адрес производственной площадки)

на основании заявления № 83 от 30.09.2022 на получение разрешения (лицензии)
на осуществление деятельности по производству лекарственных средств.

На основании сведений, полученных при проведении фармацевтической
инспекции, последняя из которых была проведена 05.12.2022, 08.12.2022
считается, что данный фармацевтический производитель соответствует
требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского
экономического союза.

Настоящий сертификат отражает статус производственной площадки на дату
проведения фармацевтической инспекции и по истечении 3 лет с даты
проведения этой фармацевтической инспекции не должен приниматься в
качестве документа, свидетельствующего о статусе соответствия. Срок действия

Страница 1 из 7

000000705

АО «ОПЦИОН», Москва, 2021 г., «Б» ТЗ № 46



Константин Владимирович Ноздрин
директор АО «Ретиноиды»

Уважаемые партнёры, коллеги, дорогие друзья!

Вы держите в руках 39 выпуск альманаха «Ретиноиды», который посвящён одному из важнейших направлений деятельности предприятия — исследованиям и разработкам новых продуктов.

Титульной статьёй альманаха является описание Центра доклинических исследований с фоторепортажем. Далее приведены несколько фундаментальных научных исследований, посвящённых основной тематике работы — проблемам дерматологии.

После этого, как обычно, представлена хроника работы предприятия, новости музейных поступлений, отзывы и публикации.

Искренне надеюсь, что Вы найдёте очередное издание альманаха «Ретиноиды» полезным и интересным.

Константин Ноздрин

ЦЕНТР ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

АО «РЕТИНОИДЫ»

В.И. Ноздрин, С.Л. Крот, К.В. Ноздрин

Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» является организацией полного цикла. Это подразумевает исследования, разработку, клинические испытания, регистрацию, вывод на рынок, производство и реализацию готового лекарственного препарата, охватывая практически весь его жизненный цикл. Такой подход позволяет компании разрабатывать, производить и реализовывать востребованную, эффективную и безопасную продукцию. За годы существования предприятия зарегистрировано более 20 патентов на составы лекарственных средств, способы их получения и применения, полезные модели и промышленные образцы, а также более 30 свидетельств на товарные знаки.

Сегодня, в эпоху развития электронных технологий, искусственного интеллекта, компьютерного моделирования и прогнозирования свойств веществ, обладающих биологическими свойствами, живая лабораторная модель остаётся обязательной и неотъемлемой частью создания нового лекарственного средства. Только в условиях живой системы возможно дать объективную оценку эффективности и безопасности лекарственного средства. Доклинические исследования занимают ключевую роль в разработке лекарственных препаратов. В рамках исследований, как правило, выявляется специфическая активность, фармакокинетика и фармакодинамика, безвредность будущего лекарства, а также ряд других показателей, характеризующих его эффективность и безопасность.

АО «Ретиноиды» за несколько десятилетий накопило значительный опыт в области доклинических исследований. В 2013 году компания недалеко от г. Орла построила и в 2014 года ввела в эксплуатацию Центр доклинических исследований, в котором разместились биологическая лаборатория (помещения для экспериментальных животных, манипуляционная, секционная), гистологическая лаборатория, лаборатория функциональных методов исследования, провизорская, архив. В 2018 году были проведены работы по реконструкции помещений вивария, в результате которых проведено зонирование помещений на «чистую» и «грязную» зоны, приобретено новое оборудование. Центр входит в структуру научного отдела, расположенного в Москве, руководителем которого является академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе Владимир Иванович Ноздрин.



Владимир Иванович Ноздрин

В Центре работает квалифицированный персонал, который систематически повышает квалификацию на семинарах, конференциях, в ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт», ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ФГБУН ИТ ФМБА России и др.

Центр доклинических исследований «Ретиноиды» способен реализовать исследования на различных моделях с использованием лабораторных грызунов (крысы, мыши, морские свинки) и кроликов, руководствуясь правилами и требованиями надлежащей лабораторной практики. Лаборатории Центра позволяют проводить функциональные исследования. В помещениях для содержания животных созданы оптимальные условия для мышей, крыс, морских свинок и кроликов. Все исследования проводятся под контролем биоэтической комиссии и на основании более 380 стандартных операционных процедур.

На базе Центра проводится изучение общетоксических свойств лекарственных средств («острая», «хроническая/субхроническая» токсичности, местнораздражающее действие и т.д.); изучение специфических видов токсичности (аллергизирующих свойств, репродуктивной токсичности и др.); доклинические исследования эффективности; изучение фармакокинетики. С 2015 года проведено 47 доклинических исследований лекарственных препаратов.

Производство учебных пособий

Ещё одним направлением деятельности Центра доклинических исследований АО «Ретиноиды» является производство учебных пособий — гистологических и биологических препаратов. Обладая хорошо оснащённой гистологической лабораторией, а также многолетними компетенциями по изготовлению гистологических препаратов, сотрудниками гистологической лаборатории удаётся производить широкий ассортимент учебных пособий высокого качества.

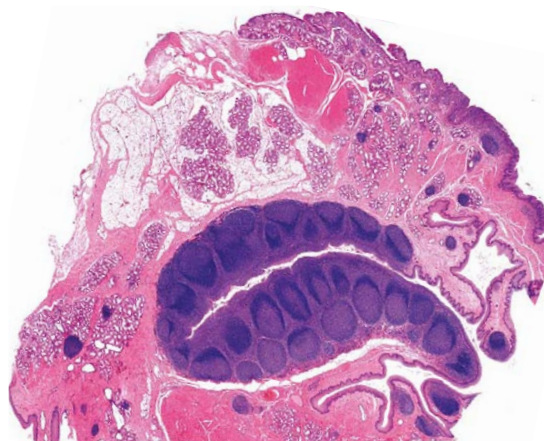
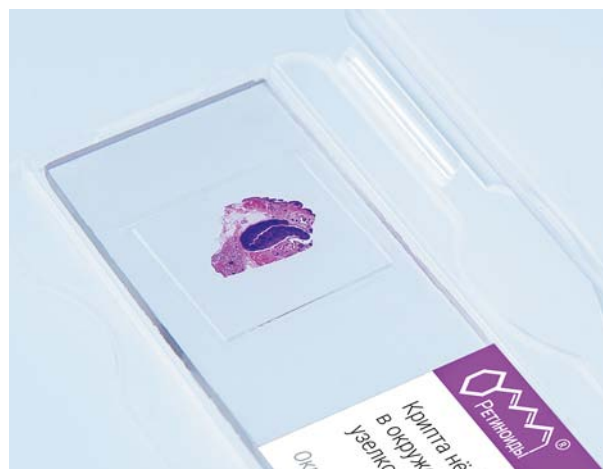
Более 100 наименований микропрепаратов охватывают практически весь курс преподавания гистологии в медицинском вузе. Кроме того, мы расширяем ассортимент за счёт препаратов для изучения биологии и ботаники. Продукция пользуется устойчивым спросом среди высших и средних учебных заведений в России и за рубежом. За более чем 10 лет изготовлено около 100 тыс. стёкол.



Центр доклинических исследований







Крипта нёбной миндалины в окружении лимфоидных узлов. Кошка. (Окр.: г. и э.)



для медицинских, биологических
и ветеринарных факультетов

Работающие в Новодмитровке научные сотрудники АО «Ретиноиды» изготавливают гистологические и биологические препараты, проводят доклинические исследования. Ими получен ряд патентов на новые лекарственные средства.

В.И. Ноздрин

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ВЛИЯНИЯ КЛЕЩЕЙ РОДА *DEMODEX*

К. Н. Пустовая^{1,2}, Г.А. Пьявченко¹, Н. Т. Алексеева³, С. Л. Кузнецов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия;

² Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», г. Балашиха, Московская область, Россия;

³ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия.

Аннотация

Введение. По последним данным до 80% людей в мире являются носителями клещей рода *Demodex*. Световая микроскопия используется для обнаружения клещей при проведении стандартизированной поверхностной биопсии кожи, соскоба кожи и др. Изучение гистологических препаратов кожи, поражённой *Demodex*, помогает проанализировать морфологические изменения структур кожи, уточнить строение и локализацию особей. Целью исследования был анализ морфофункциональных изменений кожи человека в присутствии клещей *Demodex*.

Материалы и методы. Использовали материал от 16 мужчин-добровольцев в возрасте 26–74 лет. Все участники имели признаки дерматита. Анализировали патологические изменения участков кожи при наличии клещей *Demodex* в сравнении с нормальной кожей. Обследуемым проводили панч-биопсию, а затем окрашивали препараты гематоксилином и эозином по стандартной методике. Под микроскопом осуществляли морфометрию слоёв кожи, определяли коэффициент склерозирования сальных желёз и степень деструктивных изменений коллагеновых волокон дермы и наличие инфильтрации.

Результаты. Гистологическая картина кожи, поражённой клещами рода *Demodex*, демонстрирует гипертрофию слоев эпидермиса, а также его деструкцию. Наличие «капсул» с клещами *Demodex* и продуктами их жизнедеятельности проявляется в виде гиперплазии эпителия и сальных желёз. Воспалительный процесс, вызываемый клещами *Demodex*, приводит к образованию воспалительной мононуклеарной инфильтрации и нарушению структуры коллагеновых волокон, изменению просвета капилляров, частичному разрыхлению их базальной мембраны. Со стороны сальных желёз в препаратах встречали процессы склерозирования, изменения формы, гипертрофии стенок, атрофии себоцитов и нарушения целостности базальной мембраны.

Заключение. Клещи рода *Demodex* оказывают выраженное воздействие на морфологическую структуру гистогематического барьера кожи человека. Это проявляется в нарушении целостности базальных мембран его компонентов, а также в патологии сосудов микроциркуляторного русла. На гистологических препаратах обнаружены лейкоцитарные инфильтраты и истончение коллагеновых волокон дермы рядом с местами локализации клещей *Demodex*.

Ключевые слова: морфофункциональные характеристики кожи, гистогематический барьер кожи, гистологический препарат кожи, клещи рода *Demodex*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о публикации:

Морфофункциональные изменения кожи человека в результате влияния клещей рода *Demodex* / К.Н. Пустовая и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2023. — Т. 12, № 2. — С. 64–71. — DOI 10.18499/2225-7357-2023-12-2-64-71.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN HUMAN SKIN AS A RESULT OF THE INFLUENCE OF *DEMODEX* MITES

K.N. Pustovaya^{1,2}, G.A. Piavchenko¹, N. T. Alexeeva³, S. L. Kuznetsov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Balashikha, Moscow Region, Russia;

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Abstract

Introduction. According to the latest data, up to 80% of people in the world are carriers of *Demodex* mites. Light microscopy is used to detect mites during standardized superficial skin biopsy, skin scraping, etc. The study of histological preparations of the skin affected by *Demodex* helps to analyze the morphological changes in the skin structures, to clarify the structure and localization of mites. The aim of this study was to analyze the morpho-functional changes in human skin in the presence of *Demodex* mites.

Materials and methods. We used material from 16 male volunteers aged 26–74 years. All participants had signs of dermatitis. Pathological changes in skin areas in the presence of *Demodex* mites were analyzed in comparison with normal skin. The subjects were punch-biopsied and then the preparations were stained with hematoxylin and eosin according to the standard method. Skin layers were morphometrically determined, the coefficient of sclerosis of the sebaceous glands and the degree of destructive changes in the collagen fibers of the dermis also were determined as well as the presence of leukocyte infiltration.

Results. The histological picture of the skin affected by *Demodex* mites demonstrates hypertrophy of the epidermis layers as well as its destruction. The presence of "capsules" with *Demodex* mites and their metabolic products is manifested as hyperplasia of the epithelium and sebaceous glands. The inflammatory process caused by *Demodex* mites leads to the formation of inflammatory mononuclear infiltration and disruption of the structure of collagen fibers, changes in the lumen of the capillaries, partial loosening of their basement membrane. On the part of the sebaceous glands in preparations, processes of sclerosis, shape changes, hypertrophy of the walls, atrophy of sebocytes and disruption of the basement membrane were encountered.

Conclusion. *Demodex* mites have a pronounced effect on the morphological structure of the histo-hematic barrier of the skin. This is manifested in the violation of the integrity of the its basement membranes, as well as in the pathology of the microcirculatory blood vessels. Histological preparations revealed multiple leukocyte infiltrates and thinning of the collagen fibers of the dermis near the localization of *Demodex* mites.

Keywords: morphological and functional characteristics of the skin, histo-hematic barrier of the skin, histological slides of the skin, *Demodex* mites

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение

По последним данным до 80% людей в мире являются носителями клещей рода *Demodex*. Считается, что эти членистоногие являются представителями нормального микробиома кожи лица в частности в области лба, щёк и носа [6]. Однако исследователи Zeytun E. и соавт. [15], Elston C.A. и соавт. [9] и др. указывают на связь некоторых форм дерматитов с *Demodex*, что делает актуальной тему влияния клещей на отдельные структуры кожи человека. Использование методов световой микроскопии актуально для обнаружения клещей при проведении стандартизированной поверхностной биопсии кожи, поверхностного кожного соскоба, скотч-пробы, панч-биопсии [13]. Анализ гистологических препаратов кожи, поражённой *Demodex*, даёт возможность изучить морфологические изменения волосяных фолликулов, сальных желёз и соединительной ткани, уточнить строение, локализацию и количество особей.

Целью исследования стало изучение морфофункциональных изменений кожи человека в присутствии клещей рода *Demodex*.

Материал и методы

Для получения гистологических препаратов использовали материал, полученный от 16 мужчин-добровольцев в возрасте 26–74 лет, средний возраст обследуемых — 51 год. Все участники имели признаки дерматита (эритема, папуло-пустулёзные высыпания, шелушение). Субъективные жалобы включали зуд. Исследовали структурные изменения участков кожи в условиях воспалительных заболеваний в сравнении с участками нормальной кожи у одного и того же пациента.

Взятие биопсии осуществляли с добровольного информированного согласия пациентов. Обследуемым проводили анестезию выбранного участка поражённой кожи раствором 1% ультракаина. Далее использовали метод панч-биопсии — циркулярный нож погружали в кожу носогубной складки и лба на 8 мм, затем полученный участок отсекали скальпелем. Каждый фрагмент помещали в пластиковую гистологическую кассету и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Окраску материала проводили гематоксилином и эозином по стандартной методике. Всего было получено 32 препарата от 16 обследуемых. Осуществляли подсчёт и морфометрию слоёв кожи, определяли

наличие лейкоцитарной инфильтрации, а также вакуолизированных кератиноцитов и их остатков в 6 полях зрения в 2 гистологических препаратах от каждого пациента под микроскопом Axioskop 2 с камерой TourCam TP108500A и программным обеспечением TourView (TourTek, Китай). Для определения коэффициента склерозирования сальных желёз вычисляли отношение площади участков фиброза к общей площади сальной железы. Критерием степени деструктивных изменений коллагеновых волокон дермы являлось определение их толщины в сравнении с таковыми на нормальных участках кожи.

Для определения методов анализа межгрупповых различий вычисляли критерий Колмогорова – Смирнова. На основании него делали вывод о нормальности распределения случайных величин. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение и ошибку ($M \pm SE$) и проводили сравнение парных величин по t-критерию Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, определяли медиану и межквартильный размах — $Me (25L; 75U)$, после чего осуществляли межгрупповое сравнение по U-критерию Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, видна локализация клещей в структурах эпидермиса и дермы. Полученные изображения показывают, что паразиты обитают и свободно перемещаются в сально-волосяном комплексе кожи человека (рис. 1, 4, 5), инкапсулируясь при гибели, а значит, продукты их жизнедеятельности и распада могут оставаться в глубоких слоях кожи. Часто в результате деятельности клещей отмечалось очаговое повреждение базальной мембраны сальной железы. Базальные клетки были изменены, ядра пикнотизированы, уплощены. Базальная мембрана в зоне повреждения отсутствовала, была нарушена целостность базального слоя клеток ацинуса сальной железы (рис. 1). Сравнительный анализ гистологических препаратов проводили с нормальным участком кожи того же пациента (рис. 2). При подсчёте у пациентов коэффициента склерозирования получили достоверные результаты повышенного фиброзирования сальных желёз обследуемых с выявленными клещами *Demodex* в сравнении с железами, расположенными в непоражённых

участках кожи (рис. 3). Присутствие клещей в просвете волосяного фолликула характеризовалось

наличием более выраженных патологических изменений в эпидермисе и дерме (рис. 4).

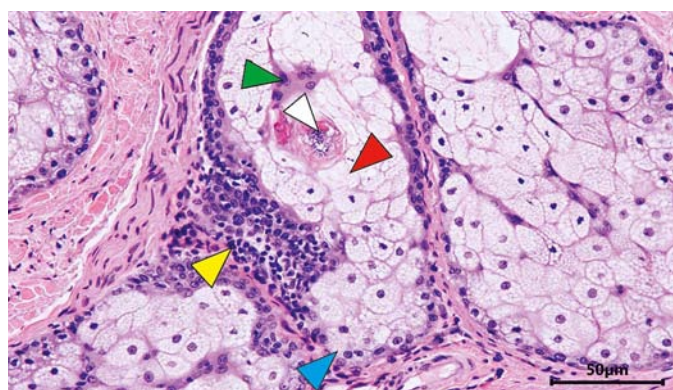


Рис. 1. Срез кожи человека в возрасте 61 год, с наличием клещей рода *Demodex* в сальной железе. **Белой стрелкой** отмечен инкапсулированный клещ рода *Demodex*, **синей** – повреждение базальной мембраны, **красной** – признаки деструкции себоцитов, **зелёной** – фиброзные изменения в сальной железе. Повышена клеточность в соединительной ткани, в основном представленная лимфоцитами и фибробластами. Имеется воспалительный инфильтрат (**жёлтая стрелка**): макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, много фибробластов. Имеются признаки отёка окружающих фолликул тканей (Окр.: г. и э.; об. $\times 40$; ок. $\times 20$)

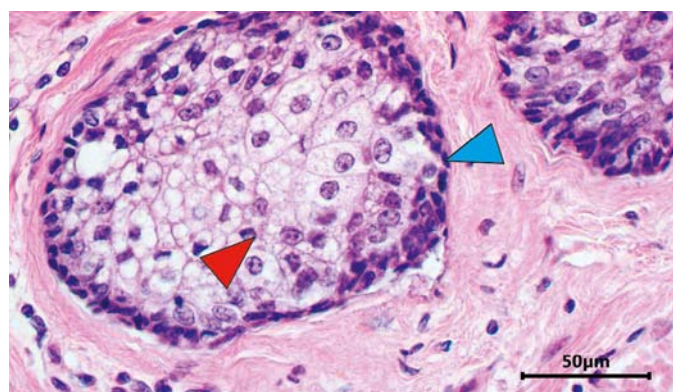


Рис. 2. Микрофотография сальной железы участка нормальной кожи того же пациента. **Синей стрелкой** отмечена цельная базальная мембрана, **красной** – отсутствие деструкции себоцитов. Отмечается отсутствие воспалительного инфильтрата (Окр.: г. и э.; об. $\times 40$; ок. $\times 20$)

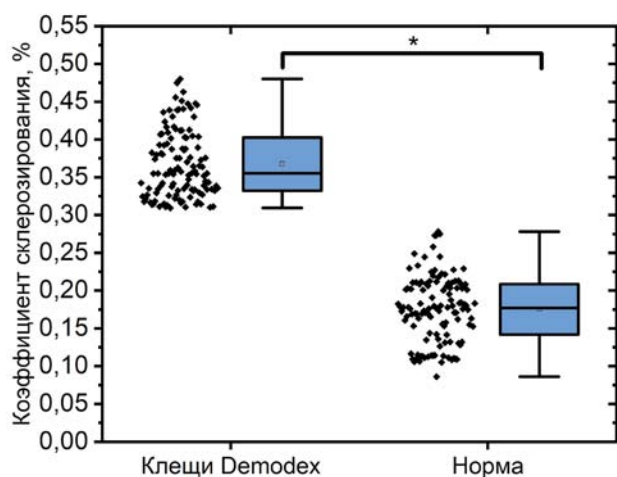


Рис. 3. Коэффициент склерозирования (отношение участков разрастания фиброзной соединительной ткани к общей площади) сальных желёз, Ме (25L; 75U)

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,001$

В частности, наблюдается наличие лимфоцитарных инфильтратов. Имеется воспалительный инфильтрат: макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, а также большое количество фибробластов. Наблюдаются деструктивные изменения коллагеновых волокон рыхлой волокнистой соединительной ткани, уменьшение их толщины. При проведении сравнительного анализа с участком кожи этого же пациента без признаков дерматита воспалительных изменений не выявлено (рис. 5).

Также нами выявлены признаки гиперемии и, как следствие, нарушение местного кровообращения в близлежащих от места инвазии тканях на срезе (рис. 6). В непоражённой коже наблюдали отсутствие полнокровия и клеток-маркеров воспалительного процесса, а коллагеновые волокна имели нормальную толщину (рис. 7). Проведение сравнительной морфометрии показало достоверное снижение толщины коллагена в участках кожи с признаками дерматита, вызванного *Demodex* (рис. 8).

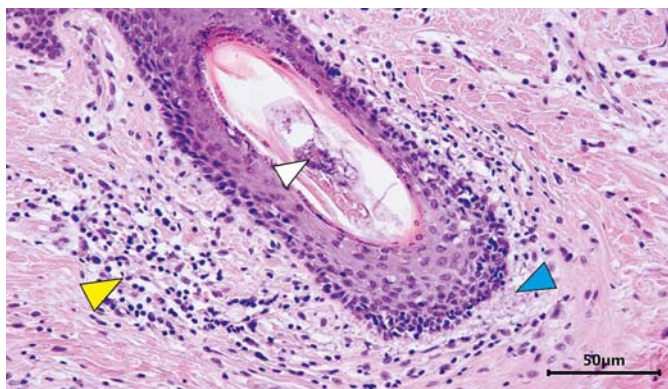


Рис. 4. Срез кожи человека в возрасте 38 лет, с наличием клещей рода *Demodex* в просвете волосяного фолликула. **Белой стрелкой** отмечен клещ рода *Demodex*. **Синей стрелкой** показано уменьшение толщины коллагеновых волокон. Повышена клеточность в соединительной ткани, в основном представленная лимфоцитами и фибробластами. Эпителиальный волосяной фолликул также инфильтрирован лимфоцитами. Имеется воспалительный инфильтрат (**жёлтая стрелка**): макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, много фибробластов. Имеются признаки отёка окружающих фолликул тканей (Окр.: г. и э.; об. × 40; ок. × 20)

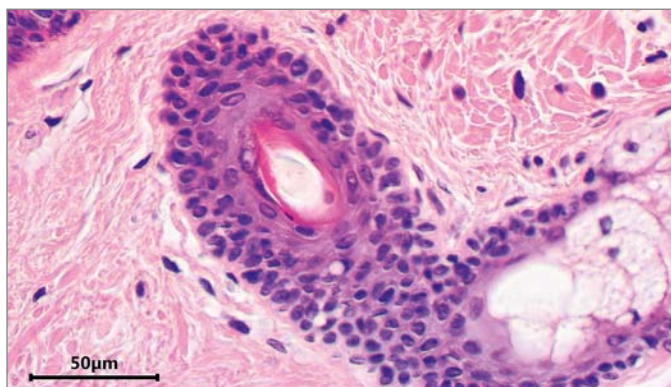


Рис. 5. Срез биопсии участка нормальной кожи того же пациента без признаков воспаления в просвете волосяного фолликула. Отмечается отсутствие воспалительного инфильтрата. Единичные клетки представлены лимфоцитами (Окр.: г. и э.; об. × 40; ок. × 20)

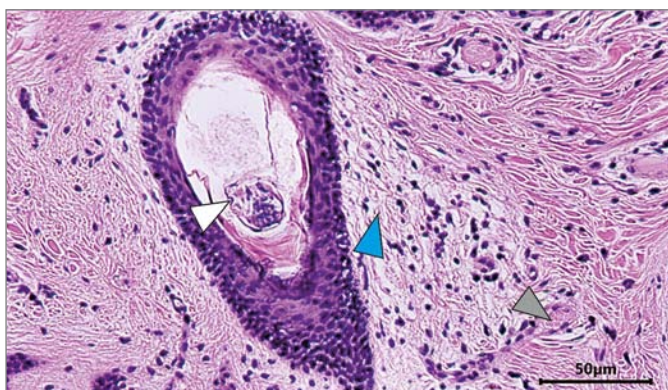


Рис. 6. Срез кожи человека в возрасте 49 лет, с наличием клещей *Demodex* в протоке сальной железы. **Белой стрелкой** отмечен клещ в просвете волосяного фолликула. **Синей** — показано уменьшение толщины коллагеновых волокон. **Серой** — обозначен один из полнокровных кровеносных капилляров, наблюдаются признаки нарушения местного кровообращения (Окр.: г. и э.; об. × 40; ок. × 20)

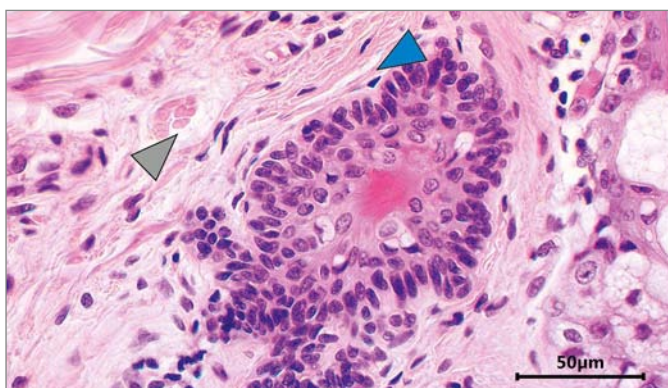


Рис. 7. Срез биопсии участка нормальной кожи того же пациента. **Серой стрелкой** обозначен один из кровеносных капилляров без признаков нарушения местного кровообращения. **Синей стрелкой** показаны коллагеновые волокна нормальной толщины (Окр.: г. и э.; об. × 40; ок. × 20)

Клещи рода *Demodex* образуют «капсулы», окружённые роговыми массами, продуктами жизнедеятельности паразитов и их остатками, вызывая ответную реакцию кожи (рис. 9). При анализе непоражённых участков эти изменения отсутст-

вовали (рис. 10). Проведение морфометрического измерения эпидермиса показало достоверное увеличение толщины базального, шиповатого, зернистого и рогового слоёв в сравнении с эпидермисом нормальной кожи (рис. 11).

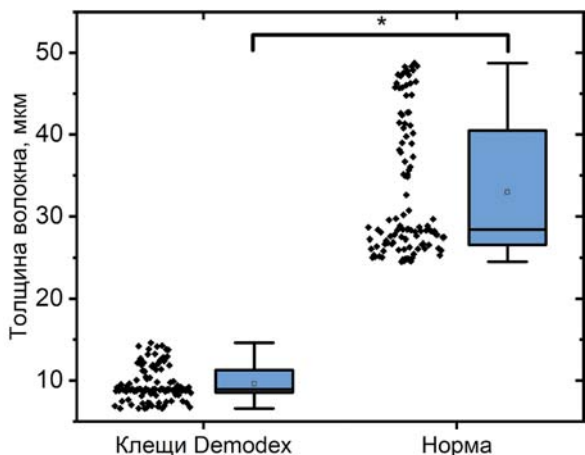


Рис. 8. Сравнительная морфометрия толщины коллагеновых волокон дермы, Ме (25L; 75U)

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,001$

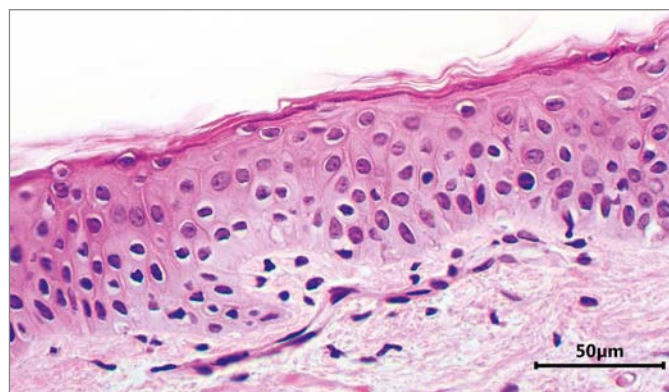
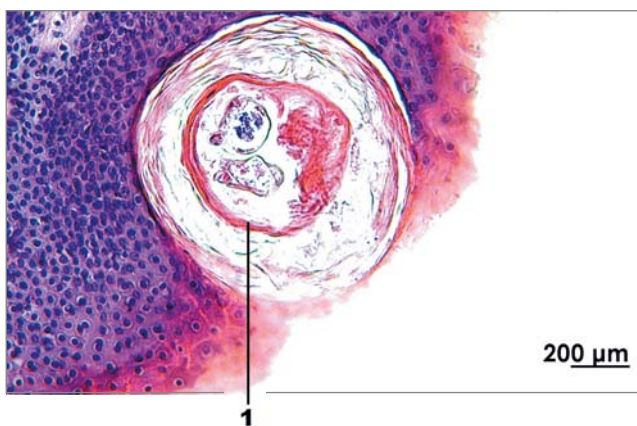


Рис. 9. Срез кожи человека в возрасте 35 лет, с наличием клещей *Demodex* в толще эпидермиса. Инкапсулированные клещи рода *Demodex*, стенки капсулы образованы роговыми массами (1). Отмечено увеличение толщины шиповатого, зернистого и рогового слоя эпидермиса (Окр.: г. и э.; об. $\times 20$; ок. $\times 20$)

Рис. 10. Эпидермис биопсии участка нормальной кожи того же пациента (Окр.: г. и э.; об. $\times 40$; ок. $\times 20$)

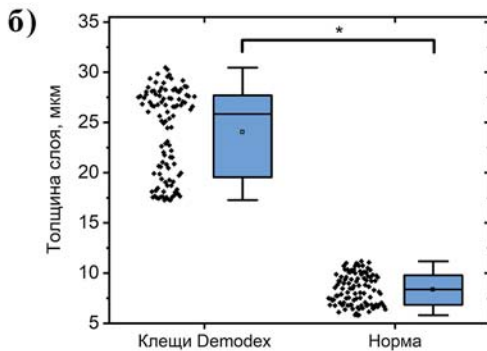
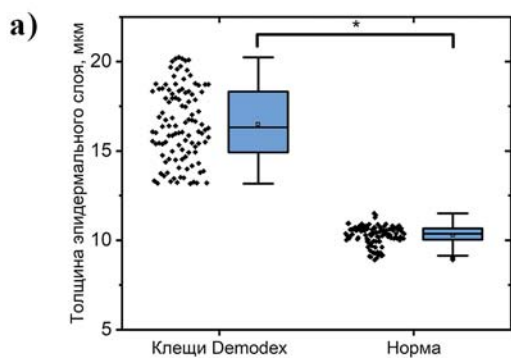
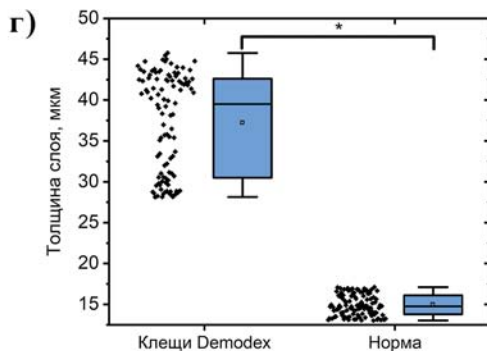
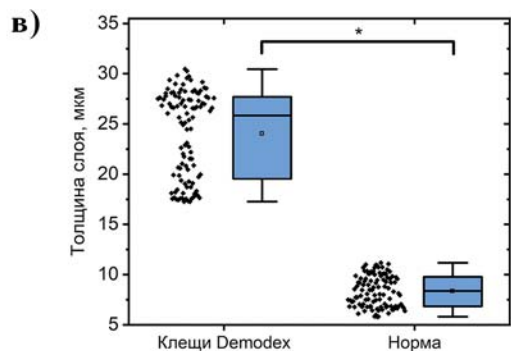


Рис. 11. Изучение толщины слоёв эпидермиса тонкой кожи:
а) базальный;
б) шиповатый;
в) зернистый;
г) роговой,
 Ме (25L; 75U)



* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,001$

Гистологическая картина кожи, поражённой клещами рода *Demodex*, демонстрирует нарушение архитектоники слоёв кожи, в частности деструкцию и десквамацию эпителия. Одной из причин является повреждение кожи ротовым аппаратом клеща, другой — механическая блокировка паразитами сально-волосяного комплекса. Образование «капсул» с клещами *Demodex* и продуктами их жизнедеятельности гистологически проявляется в виде гиперплазии эпителия и сальных желёз. Со временем происходит процесс склерозирования за счёт образования и прорастания соединительнотканых тяжей в эпидермис и нарушение целостности и структуры базальной мембраны. Воспалительный процесс в коже, вызываемый клещами рода *Demodex*, их остатками и продуктами жизнедеятельности, а также бактериями и вирусами, обитающими на поверхности особей, вызывает образование воспалительной мононуклеарной инфильтрации, а также нарушение структуры коллагеновых волокон, фибробластов. Гистологи-

чески наблюдали изменение просвета капилляров, разрыхление их базальной мембраны, периваскулярные отёки. Со стороны сальных желёз в разных препаратах встречали их склерозирование, изменение формы, гипертрофию стенок, атрофию себоцитов. Выраженность вышеуказанных процессов зависела от количества клещей в эпидермисе и дерме, а также давности процесса. Функциональные нарушения выражаются в увеличении продукции кожного сала, роговых масс, появлении рыхлости слоёв эпидермиса и дермы (снижение тургора кожи), нарушении процессов транспорта и питания кожи (разрушение эндотелия капилляров).

Количественный подсчёт клеток (табл. 1), коэффициента склероза в сальных железах (рис. 3), толщины коллагеновых волокон (рис. 8) и слоёв эпидермиса (рис. 11) подтвердил гистологическую картину деструктивных изменений в эпидермисе и дерме, нарушение гистогематического барьера, появление воспалительных инфильтратов в коже, поражённой клещами рода *Demodex*.

Структуры	Количество	
	Норма	При наличии клещей рода <i>Demodex</i>
Лимфоциты, ед.	3,0±0,4	10,0±2,1*
Нейтрофилы, ед.	0,5±0,1	2,6±0,8*
Эозинофилы, ед.	3,7±1,4	16,8±4,1*
Эритроциты вне сосудов, ед.	0	7,3±1,1*
Вакуолизированные кератиноциты, ед.	3,8±1,1	24,3±5,2*
Остатки кератиноцитов вне рогового слоя эпидермиса, ед.	5,9±0,4	16,1±2,0*

Таблица 1. Определение наличия структур в эпидермисе и дерме кожи ед. в п.з., $M \pm SE$

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,05$

Таким образом, мы наблюдали нарушение морфофункциональной структуры и целостности архитектоники кожи, а также сально-волосяного комплекса, капилляров и соединительной ткани. Эти компоненты являются составными частями гистогематического барьера кожи.

Впервые клещи рода *Demodex* были описаны французским дерматологом Berger. Он обнаружил

их, исследуя содержимое соскоба наружного слухового прохода. В дальнейшем свой вклад в определение видов, строения и локализации *Demodex* внесли учёные Simon G., Акбулатова Л.Х., Ayres S., и др. [4, 5, 8, 14].

Вопросы особенностей жизненного цикла паразита и его влияния на кожу человека в процессе жизнедеятельности остаются актуальными.

Одним из методов, позволяющих изучить эти вопросы, является получение микрофотографий срезов кожи с дальнейшим использованием световой микроскопии. Лавриненко М.В. и соавт. [2] представили в своей работе наиболее распространённые методы диагностики и идентификации клещей *Demodex*. Elston С.А., Elston D.M. в 2014 году опубликовали снимки микропрепаратов с использованием окраски гематоксилином и эозином и без неё [9]. На этих микрофотографиях особи *Demodex* расположены в воронке волосяного фолликула в виде шипиков, а вокруг них имеются продукты их жизнедеятельности и множественные роговые чешуйки. На изображениях, полученных без использования гистологических красителей, авторы также оценили внешнее сходство двух видов клещей: *D. folliculorum* и *D. brevis*.

Важным вопросом остаётся изучение патоморфологических изменений структур кожи, связанных с клещами рода *Demodex*.

Изменения волосяных фолликулов

Гистологические поражения кожи в присутствии клещей рода *Demodex* описаны в работе Лавриненко М.В. и соавт. [2]. Авторы указали на наличие очаговой лимфоплазматической, нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации, а также разрушение эпителия фолликулов, гиперпластоз и возможное образование цист и гранулём.

В 2014 году Elston С. и Elston D. отметили способность бактерий, входящих в симбиоз с *Demodex* и размножающихся на поверхности и в желудочно-кишечном тракте клещей, стимулировать пролиферацию лимфоцитов в месте локализации особей в структурах сально-волосяного комплекса [9].

Результаты исследования Chen W. и Plewig G. в статье 2014 года подтверждают данные, связывающие возникновение выраженной фолликулярной и перифолликулярной воспалительной инфильтрации с присутствием *Demodex* [6]. Позже Zeytun E. и Karakurt Y. также пишут о способности клещей *Demodex* разрушать эпителиальные клетки волосяных фолликулов [15]. Недавние исследования Jacob S. и соавт. [12] продемонстрировали связь *Demodex* и процесса развития хронического воспаления.

В 2017 году в исследовании Рогова Ю.И. и соавт. [3] были выявлены отдельные базофильные частицы клеща в области волосяных воронок, сальных желёз и пилосебацейных комплексов.

Анализ биопсийных срезов при наличии воспалительных поражений кожи показал присутствие перифокального продуктивного воспаления разной степени тяжести, часто с повреждением фолликула и проникновением структур клеща в дерму.

Изменения сальных желёз

В обзорной работе о влиянии клещей *Demodex* на кожу человека Белоусова Н.Ю. и соавт. [1] пишут о гипертрофии, разрушении железистого эпителия и нарушении выработки липидов, что приводит к выраженной сухости кожного покрова.

В работах English F.P. и соавт. [10] отмечают, что особи *Demodex*, мигрируя через сальные железы, разрывают мелкие кровеносные сосуды, цепляясь за них когтями. Как следствие, возникает интенсивное локализованное воспаление сальных желёз.

В 2018 году Zeytun E. и Karakurt Y. [15] описали способность клещей посредством ротового аппарата разрушать эпителиальные клетки сальных желёз, мелкокалиберные сосуды и нарушать барьер кожи, провоцируя воспаление.

Кроме этого, Demirdag H.G. И соавт. [7] в своём исследовании отмечают снижение выработки и изменение состава кожного сала у пациентов. Некоторые исследования свидетельствуют о влиянии клеща на кожу в целом: группа учёных во главе с Demirdag H.G. [7] и Foley R. [11] в отдельных работах выявили снижение показателей влажности кожи и pH более чем на 0,05 единиц.

Таким образом, наше исследование подтверждает и дополняет ранее опубликованные данные о способности клещей рода *Demodex* вызывать воспалительную реакцию в коже, образовывать «капсулы», наполненные гомогенным веществом, разрушать структуры сально-волосяного комплекса, а также сосуды малого калибра, лежащие вблизи места обитания паразитов.

Заключение

Клещи рода *Demodex* оказывают значительное влияние на морфологическую структуру гистогематического барьера кожи человека. Это выражается в повреждении целостности базальных мембран сально-волосяного комплекса, а также в нарушении микроциркуляторного русла в виде полнокровия капилляров и частичной деструкции их стенок, присутствия лейкоцитарных инфильтратов и истончении коллагеновых волокон дермы рядом с местами локализации и инкапсуляции

клещей рода *Demodex*. Кроме того, наблюдали достоверное увеличение толщины базального, шиповатого, зернистого и рогового слоёв эпидермиса в сравнении с участками нормальной кожи.

Как правило, такие изменения могут наблюдаться в результате длительно текущего воспалительного процесса, важную роль в котором могут играть клещи рода *Demodex*.

Литература / Reference

1. Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Демодекс vs человек (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. 2019; 12 (180): 126–132. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.12.26> [Belousova N.Yu., Poltanova T.I. Demodex vs human (literature review). Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2019; 12(180): 126–132] (In Russian).
2. Лавриненко М.В., Ревенко Ж.А. Современные представления о биологии, эпидемиологии, патогенезе и клинике демодекса. Клиническая инфектология и паразитология. 2013; 4 (07): 118–126 [Lavrinenko M.V., Revenko Zh.A. Current understanding of the biology, epidemiology, pathogenesis and clinic of demodicosis. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2013; 4 (07): 118–126] (In Russian).
3. Rogov Yu.I., Kuz'menko-Moskvina Yu.A. Присутствие демодекса в кожных биопсиях человека. В сборнике: Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века «материалы 17-й международной научной конференции в 2 ч.». 2017: 208–209 [Rogov Yu. I., Kuz'menko-Moskvina Yu.A. Presence of Demodex in human skin biopsies. V sbornike: Sakharovskie chteniya 2017 goda: ekologicheskie problemy XXI veka "materialy 17-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii v 2 ch.". 2017: 208–209] (In Russian).
4. Akbulatova L.Kh. Demodicidosis of man. 1963. Vestnik Dermat. i Venerol. 38: 34–42. (In Russian.)
5. Ayres S. Rosacea-like demodicidosis. Calif Med. 1963. 98(6): 328–330. PMID: 18732637
6. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br.J. Dermatol. 2014. 170(6): 1219–1225. DOI: 10.1111/bjd.12850
7. Demirdağ H.G., Özcan H., Gürsoy Ş., Beker Akbulut G. The effects of sebum configuration on Demodex spp. density. Turk. J. Med. Sci. 2016. 46(5): 1415–1421. DOI: 10.3906/sag-1504-77
8. Desch C., Nutting W.B. Demodex folliculorum (Simon) and D. brevis (Akbulatova) of man: redescription and reevaluation. J. Parasitol. 1972. 58(1): 169–177. PMID: 5062457
9. Elston C.A., Elston D.M. Demodex mites. Clin. Dermatol. 2014. 32(6): 739–743. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.012
10. English F.P., Zhang G.W., McManus D.P., Horne F.A. The presence of the parasite Demodex folliculorum on the skin surface of the eyelid. Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 1991. 19(3): 229–234. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1991.tb00666.x
11. Foley R., Kelly P., Gatault S., Powell F. Demodex: a skin resident in man and his best friend. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2021. 35(1): 62–72. DOI: 10.1111/jdv.16461
12. Jacob S., VanDaele M.A., Brown J.N. Treatment of Demodex. Associated Inflammatory Skin Conditions: A Systematic Review. Dermatol. Ther. 2019. 32(6): e13103. doi: 10.1111/dth.13103. PMID: 31583801.
13. Litwin D., Chen W., Dzika E., Korycińska J. Human Permanent Ectoparasites. Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article. Iran. J. Parasitol. 2017. 12(1): 12–21. PMID: 28747952
14. Simon G. Ueber eine in den kranken und normalen Haarsicken des Menschen lebende Milbe. Arch. Anat. Physiol. Wissensch. Med. 1842. P. 218–237.
15. Zeytun E., Karakurt Y. Prevalence and Load of Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acari: Demodicidae) in patients with chronic blepharitis in the province of Erzincan, Turkey. J. Med. Entomol. 2018. 56(1): 2–9. DOI: 10.1093/jme/tjy143

Ответственный за переписку:

Пустовая Кристина Николаевна, научный сотрудник АО «Ретиноиды»,
e-mail: pustovaya@retinoids.ru

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Диабетическая полинейропатия* — осложнение сахарного диабета, характеризующееся прогрессирующей гибелью нервных клеток и волокон, приводящее к потере чувствительности и развитию язв стопы.



РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И МИКОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ



УХОД ЗА КОЖЕЙ СТОП

- Регулярный осмотр стоп
- Избавление от ксероза и гиперкератоза
- Щадящие методы обработки кожи стоп и ногтей
- Лечение бактериальных поражений

* Нестерова М.В., Галкин В.В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С. 97–105

УХОД ЗА СТОПАМИ



ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКЕРАТОЗА

- Наносить мазь УРОДЕРМ® 2 раза в день в течение 2 недель на участки гиперкератоза
- Наносить мазь УРОДЕРМ® на участок локального гиперкератоза под окклюзионную повязку на 10–12 часов
- Выполнять щадящую чистку



ЛЕЧЕНИЕ ТРЕЩИН

- Наносить лосьон ЛАВРИК® 2 раза в день на трещины и кожу межпальцевых складок
- Наносить мазь СТИЗАМЕТ® 2 раза в день на трещины



ПРОФИЛАКТИКА МИКРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГИПЕРКЕРАТОЗА

- Наносить лосьон ЛАВРИК® 2 раза в день на кожу стопы и межпальцевых складок
- Наносить крем УРОКРЭМ® 10% 1 раз в день на кожу стопы и межпальцевых складок

УРОДЕРМ®

10 и 35 г

Мазь с концентрацией мочевины 30%

- Обладает выраженным кератолитическим действием
- Смягчает и увлажняет кожу
- Повышает эффективность наружных антимикотических препаратов при лечении грибковых заболеваний (*микозов*)
- Способствует удалению избыточных роговых наслоений

РУ № ЛП-001277



ЛАВРИК®

Антимикробный лосьон, содержит хлоргексидина биглюконат 0,3%

- Предназначен для гигиенической обработки кожи стоп
- Обладает широким спектром антимикробной активности
- Оказывает увлажняющее действие на кожу

Объём: 150 мл, 1 и 5 л



СТИЗАМЕТ®

10 и 35 г

Мазь с метилурацилом 3% на водоземulsionной основе

- Стимулирует регенерацию кожи
- Оказывает противовоспалительное действие
- Снижает возможность инфицирования

РУ № Р N003880/01



УРОКРЭМ®10

Увлажняющий крем, активный компонент — мочевина 10%

- Питает и увлажняет кожу
- Обладает отшелушивающим действием
- Подходит для лечения ксероза и гиперкератоза

Объём: 100 и 250 мл



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АКНЕФОРМНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

К.Н. Пустовая^{1,2}, Г.А. Пьявченко¹, Н.Т. Алексеева³, И.О. Козлов⁴, З.В. Шамитько¹,
В.А. Ковригин¹, В.И. Ноздрин², С.Л. Кузнецов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия;

² Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», г. Балашиха, Московская область, Россия;

³ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орёл, Россия.

Аннотация

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических изменений кожи человека при акнеформных дерматозах.

Материал и методы. Использовали материал от 6 добровольцев обоего пола в возрасте от 26 до 64 лет. Все обследуемые имели признаки акнеформных дерматозов разной степени тяжести. Исследовали патологически изменённые участки в сравнении с нормальной кожей у одного и того же пациента. Обследуемым проводили анестезию и с помощью панча осуществляли взятие кусочка кожи размером 3×3 мм². После фиксации, промывки, проводки, заливки и резки проводили окраску гематоксилином и эозином. Осуществляли подсчёт и морфометрию клеточных структур кожи, определяли наличие лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, эритроцитов, а также вакуолизованных кератиноцитов и их остатков в 6 полях зрения в 3 гистологических препаратах от каждого пациента под микроскопом Axioskop 2 с камерой TourCam TP108500A и программным обеспечением TourView (TourTek, Китай). Критерием степени деструктивных изменений коллагеновых волокон дермы являлось определение их толщины.

Результаты. Морфологическая структура кожи при акнеформных дерматозах отличается увеличением толщины шиповатого, зернистого и рогового слоёв эпидермиса, наличием воспалительного лимфогистиоцитарного инфильтрата в дерме, расположенного около сально-волосяного комплекса, истончением коллагеновых волокон дермы, нарушением целостности базальных мембран, гипертрофии и гиперплазии сальных желёз, образованием фиброза. Эти изменения могут привести к нарушению целостности и функционирования гистогематического барьера кожи и увеличению площади распространения воспалительного процесса.

Заключение. Морфологические изменения кожи при акнеформных дерматозах проявляются гипертрофическими процессами эпидермиса, истончением коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы, наличием лимфогистиоцитарного инфильтрата, нарушением целостности базальной мембраны сальных желёз. В нормальной коже наблюдали отсутствие таких признаков.

Ключевые слова: морфометрия кожи, акнеформные дерматозы, гистологический препарат кожи, гистогематический барьер кожи

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о публикации:

Морфофункциональные изменения кожи человека при акнеформных дерматозах / К.Н. Пустовая и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2022. — Т. 11, № 4. — С. 33–40. — DOI 10.18499/2225-7357-2022-11-4-33-40.

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF HUMAN SKIN IN ACNEFORM DERMATOSES

K.N. Pustovaya^{1,2}, G.A. Piavchenko¹, N.T. Alekseeva³, I.O. Kozlov⁴, Z.V. Shamitko¹, V.A. Kovrigin¹, V.I. Nozdrin², S.L. Kuznetsov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Balashikha, Moscow Region, Russia;

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁴ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia.

Abstract

The aim of this study was to study the morphological changes in human skin with acneform dermatoses.

Material and methods. The material for the study was obtained from 6 volunteers of both sexes aged 26 to 64 years. All subjects had signs of acneform dermatoses of varying severity. Pathologically changed areas were studied in comparison with normal skin in the same patient. The subjects were anesthetized and a piece of skin 3x3 mm² in size was taken with the punch biopsy. After fixation, washing, wiring, pouring and cutting, hematoxylin and eosin staining was performed. The counting and morphometry of skin cell structures was carried out, the presence of lymphocytes, neutrophils, eosinophils, erythrocytes, vacuolized keratinocytes and their remnants in 6 fields of view in 3 histological slides from each patient was determined from each patient under an Axioskop 2 microscope with a TouPCam TP108500A camera and TouPView software (TouPTek, China). The criterion for the degree of destructive changes in the collagen fibers of the dermis was the determination of their thickness.

Results. The morphological structure of the skin in acneform dermatoses is characterized by an increase in the thickness of the stratum corneum, granular and spinous layers of the epidermis, the presence of an inflammatory lymphohistiocytic infiltrate in the dermis located near the sebaceous-follicular complex, thinning of the collagen fibers of the dermis, a violation of the integrity of the basement membranes, hypertrophy and hyperplasia of the sebaceous glands, and the formation of fibrosis. These changes can lead to disruption of the integrity and functioning of the histo-hematic barrier of the skin and an increase in the area of spread of the inflammatory process.

Conclusion. Morphological changes of the skin in acneform dermatosis are manifested by hypertrophic processes of the epidermis, thinning of the collagen fibers of the papillary layer, the presence of a lymphohistiocytic infiltrate, and a violation of the integrity of the basement membrane of the sebaceous glands. In normal skin, the absence of such signs was observed.

Keywords: skin morphometry, acneform dermatoses, histological slides of the skin, histo-hematic barrier of the skin

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение

Акнеформные дерматозы — обширная группа заболеваний, характеризующихся наличием высыпаний, сходных по локализации и клиническим проявлениям. Несмотря на то, что эти патологии могут иметь различную этиологию и патогенез, для них характерны некоторые общие патоморфологические признаки — изменения структуры эпидермиса и дермы, наличие маркеров клеточного воспаления. Существует большое количество исследований, посвящённых изучению патоморфологических признаков распространённых акнеформных дерматозов: акне, розацеа, себорейного и периорального дерматитов [4, 6, 8, 11, 15–22].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических изменений кожи человека при акнеформных дерматозах.

Материал и методы

Материал для исследования был получен от 6 добровольцев обоего пола в возрасте от 26 до 64 лет. Все обследуемые имели признаки акнеформных дерматозов разной степени тяжести, такие как эритема, папулёзные высыпания, шелушение. Исследовали патологически изменённые участки в сравнении с нормальной кожей у одного и того же пациента.

Взятие панч-биопсии осуществляли с письменного информированного добровольного согласия пациентов. Обследуемым проводили анестезию выбранного участка поражённой кожи раствором 1% ультракаина. С помощью панча (трубчатый скальпель в виде ручки, Medax, Италия) осуществляли взятие кусочка кожи в височной области или лба (на границе с волосистой частью головы), или носогубного треугольника размером 3×3 мм². Каждый фрагмент помещали в пластиковую кассету и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Осуществляли промывку, проводку, заливку и резку материала. Окраску проводили гематоксилином и эозином, используя стандартные протоколы окраски. Всего было получено 18 препаратов от 6 обследуемых. Осуществляли подсчёт и морфометрию клеточных структур кожи, определяли наличие лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, эритроцитов, а также вакуолизированных кератиноцитов и их остатков в 6 полях зрения в 3 гистологических препаратах от каждого пациента под микроскопом Axioskop 2 с камерой TouchCam TP108500A

и программным обеспечением TouchView (TouchTek, Китай). Критерием степени деструктивных изменений коллагеновых волокон дермы являлось определение их толщины.

Для определения методов анализа межгрупповых различий вычисляли критерий Колмогорова – Смирнова. На основании него делали вывод о нормальности распределения случайных величин. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение и ошибку ($M \pm SE$) и проводили сравнение парных величин по t-критерию Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, определяли медиану и межквартильный размах — Me (25L; 75U), после чего осуществляли межгрупповое сравнение по U-критерию Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

Толщина и структура слоёв кожи, волосяных фолликулов и сальных желёз может отличаться, как и количество клеток. Сравнительное исследование морфометрических параметров патологически изменённых и нормальных участков кожи у одного и того же пациента показало достоверное различие специфических признаков (табл. 1). Эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием, расположенным на базальной мембране. Кератиноциты организованы в эпидермальные пролиферативные единицы. Клеточный состав эпидермиса включает кератиноциты, меланоциты, клетки Меркеля и Лангерганса, а также лимфоциты. Дерма — соединительнотканная структура, которая разделяется на верхний сосочковый (рыхлая неоформленная волокнистая соединительная ткань) и нижний сетчатый слой (плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань). Клеточный состав дермы разнообразен: фибробласты и фиброциты, нейтрофилы, гистиоциты, базофилы, эозинофилы, лимфоциты (в большинстве Т-лимфоциты) и др. (рис. 1).

Акнеформные дерматозы (угревая болезнь, розацеа, периоральный и себорейный дерматиты) являются воспалительными заболеваниями кожи (рис. 2). Морфологическая структура и клеточный состав тканей зависят от стадии патологии (острая/хроническая), давности заболевания, присоединения бактериальной флоры, состояния иммунной системы и других факторов. В большинстве случаев морфологические изменения при угревой болезни обусловлены нарушением

процесса ороговения и развитием гиперкератоза. На раннем этапе воспалительный процесс характеризуется повреждением стенки сальной железы, притоком лимфоцитов и нейтрофилов в ответ на бактериальное обсеменение. В дальнейшем происходит разрыв волосяного фолликула и выброс секрета сальной железы в окружающие ткани. Воспалительная реакция при этом локализуется в дерме. Гистологическая картина при розацеа отличается расширением сосудов, разрастанием соединительной ткани, невыраженной инфильтрацией дермы лимфоцитами с нейтрофильны-

ми гранулоцитами. При тяжёлой степени определяются нейтрофилы, гистиоциты и лимфоциты, а также может присутствовать гиперплазия сальных желёз и фиброз. Морфологические изменения в коже при периоральном дерматите характеризуются слабовыраженным воспалением с перифолликулярным или периваскулярным инфильтратом. При себорейном дерматите наблюдаются лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты вокруг гиперплазированных сальных желёз, а также вакуолизация кератиноцитов.

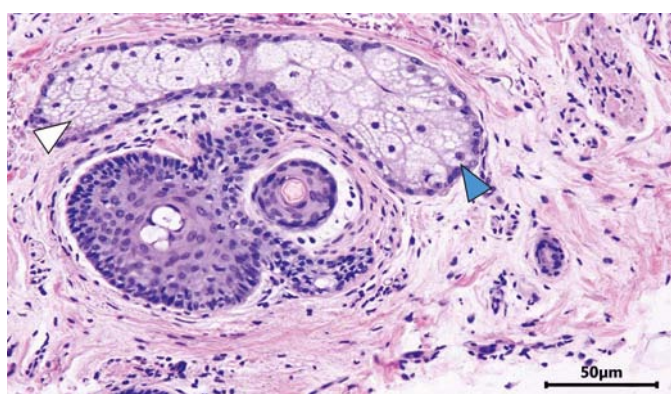


Рис. 1. Срез кожи человека в норме. **Белой стрелкой** отмечена сальная железа без признаков воспаления, деструкции. **Синей** — целостность базальной мембраны (Окр.: г. и э.; об.х10; ок.х20)

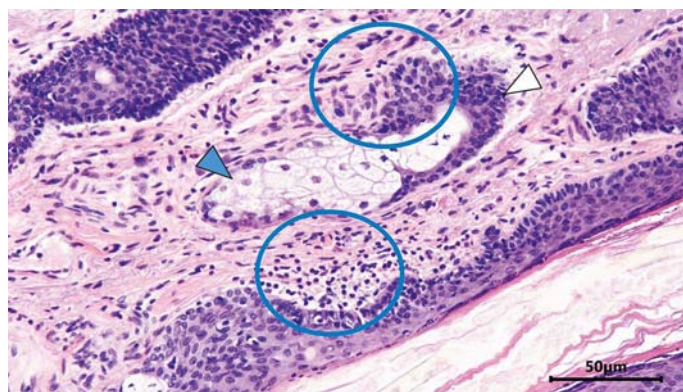


Рис. 2. Срез кожи человека с акнеформным дерматозом. **Белой стрелкой** отмечена гиперплазия стенки сальной железы, **синей** — нарушение целостности базальной мембраны. Повышена клеточность в соединительной ткани, в основном представленная лимфоцитами и фибробластами. Имеется воспалительный инфильтрат (в круге): макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты (Окр.: г. и э.; об.х10; ок.х20)

Таблица 1. Определение наличия структур в эпидермисе и дерме кожи, ед. в п.э., $M \pm SE$

Структуры	Количество		Структуры	Количество	
	Норма	Акнеформные дерматозы		Норма	Акнеформные дерматозы
Лимфоциты, ед.	$4,0 \pm 0,7$	$9,5 \pm 2,2^*$	Эритроциты вне сосудов, ед.	0	$6,8 \pm 1,1^*$
Нейтрофилы, ед.	$0,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,8^*$	Вакуолизованные кератиноциты, ед.	$7,7 \pm 2,1$	$22,1 \pm 5,7^*$
Эозинофилы, ед.	$2,3 \pm 1,6$	$17,2 \pm 4,0^*$	Остатки кератиноцитов вне рогового слоя эпидермиса, ед.	$8,9 \pm 1,6$	$15,1 \pm 2,4^*$

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных акнеформных дерматозов, $p \leq 0,05$

Коллагеновые волокна в сосочковом слое дермы в норме имеют толщину 1–10 мкм, хаотичное расположение, формирующее слой рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 3). При распространении воспалительного процесса за пре-

делы сально-волосяного комплекса происходили изменения в сосочковом слое дермы. Они были выражены в изменении структуры и истончении коллагеновых волокон, прилежащих к участку воспаления (рис. 4, 5).

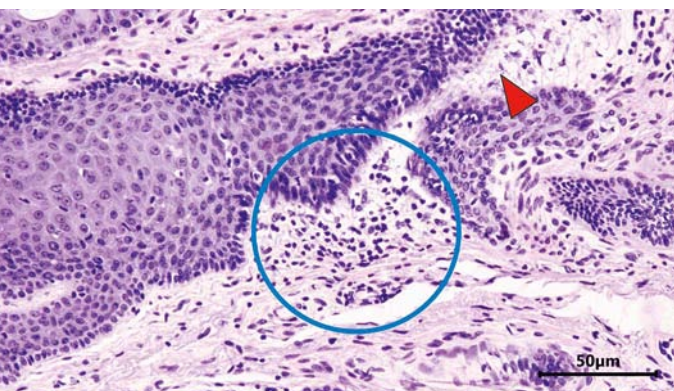
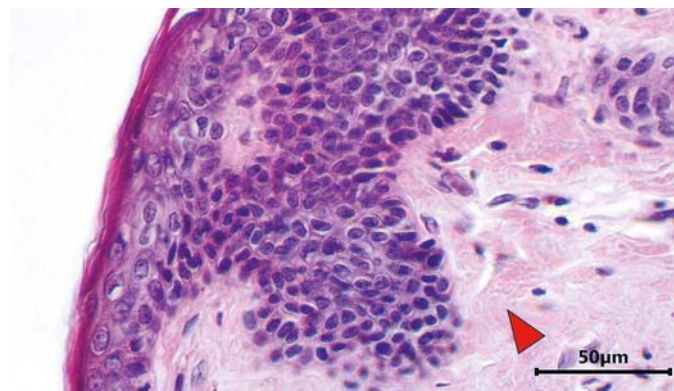


Рис. 3. Срез кожи человека в норме. **Красной стрелкой** отмечены коллагеновые волокна (Окр.: г. и э.; об.×10; ок.×20)

Рис. 4. Срез кожи того же человека с акнеформным дерматозом. **Красной стрелкой** отмечено уменьшение толщины коллагеновых волокон. Повышена клеточность в соединительной ткани, в основном представленная лимфоцитами и фибробластами. Эпителий также инфильтрирован лимфоцитами. Имеется воспалительный инфильтрат (в круге): макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты (Окр.: г. и э.; об.×10; ок.×20)

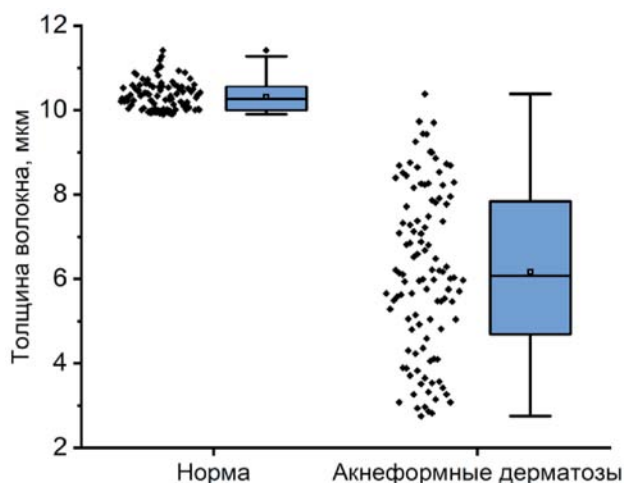


Рис. 5. Толщина коллагеновых волокон дермы, Me (25L; 75U)

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,05$

При проведении морфометрического исследования слоёв эпидермиса нормальной кожи (рис. 6) в сравнении с акнеформными дерматозами (рис. 7) наблюдали гипертрофию шиповатого, зернистого и рогового слоёв и гипотрофию базального слоя эпидермиса (рис. 8). Эти данные говорят об активном воспалительном процессе со снижением клеточной

пролиферации, в связи с чем клинически можно предположить обострение хронического заболевания. Выявление большего количества отдельных клеток, отвечающих за воспалительный процесс, продуктов распада кератиноцитов, а также общее увеличение толщины эпидермиса и дермы подтверждает данные гистологического исследования.

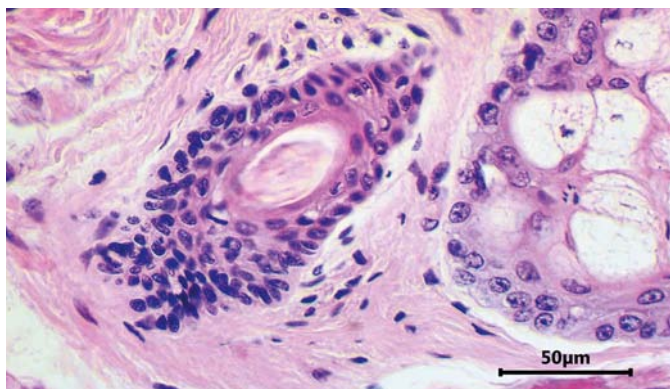


Рис. 6. Срез волосяного фолликула кожи человека в норме (Окр.: г. и э.; об.х10; ок.х20)

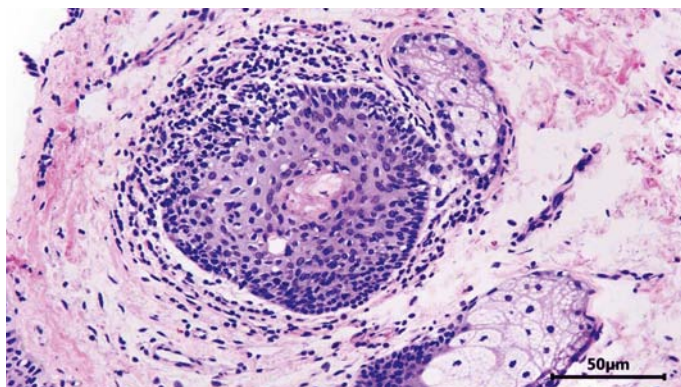


Рис. 7. Срез кожи того же человека с акнеформным дерматозом. Гипертрофия шиповатого, зернистого, рогового слоёв эпидермиса (Окр.: г. и э.; об.х10; ок.х20)

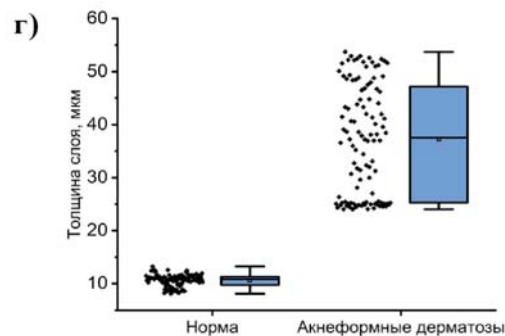
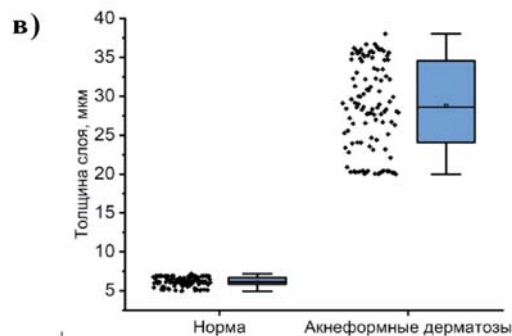
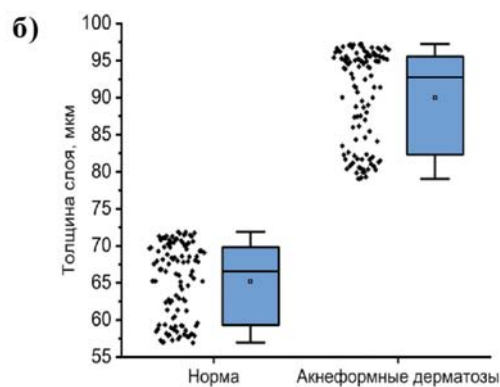
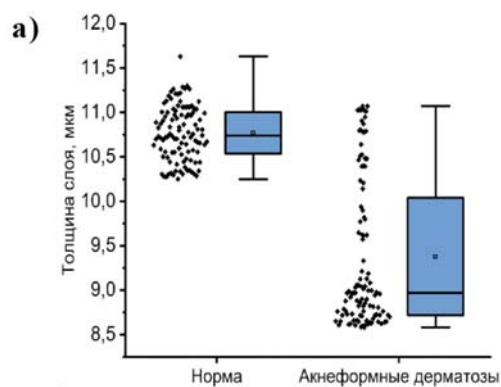


Рис. 8. Слои эпидермиса тонкой кожи:
а) базальный;
б) шиповатый;
в) зернистый;
г) роговой,
 Me (25L; 75U)

* достоверность различий изучаемых показателей в сравнении с группой без выявленных клещей рода *Demodex*, $p \leq 0,05$

Таким образом, морфологическая структура кожи при акнеформных дерматозах отличается наличием гиперкератоза, воспалительного лимфогистиоцитарного инфильтрата в дерме, расположенного около сально-волосяного комплекса, гипертрофии и гиперплазии сальных желёз, фиброза. Эти изменения могут привести к нарушению целостности и функционирования гистогематического барьера кожи и увеличению площади распространения воспалительного процесса.

При акнеформных дерматозах наблюдаются патологические изменения эпидермиса. Как правило, они проявляются увеличением толщины эпителия с явлениями гиперкератоза, паракератоза, спонгиоза, неравномерного акантоза и вакуольной дистрофии клеток шиповатого слоя, а также наличием межклеточного отёка в эпидермисе [5, 12, 17].

Абдухаликова М.А. и соавт. [1] при ультразвуковом исследовании наблюдали снижение акустической плотности эпидермиса, возникающее за счёт гиперпролиферации его клеток.

Большинство авторов отметили увеличение толщины рогового слоя [1, 5, 11, 12, 17]. Однако вопрос морфометрических изменений других слоёв эпидермиса тонкой кожи (базального, шиповатого, зернистого) остаётся не до конца ясным. Наше исследование выявило истончение базального слоя, гипертрофию шиповатого и зернистого слоёв, что может быть результатом снижения пролиферативной активности клеток вследствие хронического воспалительного процесса. В других научных работах авторы отметили утолщение базального слоя у пациентов с себорейным дерматитом за счёт гипертрофии клеток вследствие сниженной пролиферативной активности [1]. При измерении толщины слоёв эпидермиса следует помнить, что данные показатели определяются не только патологическими, но и возрастными изменениями кожи: становится тоньше базальный слой, снижается уровень пролиферации базальных кератиноцитов, что влияет на толщину всех слоёв эпителия [9].

Патогистологические изменения структур дермы при акнеформных дерматозах характеризуются некоторыми общими признаками. Это появление воспалительного инфильтрата, нарушение целостности базальных мембран сальных желёз, эндотелия капилляров, истончение волокон коллагена, склеротические процессы дермы и др.

Воспаление является одним из основных признаков акнеформных дерматозов, поэтому лейкоцитарный инфильтрат в дерме можно наблюдать у пациентов с любым заболеванием из этой группы [2, 8, 20]. Иммунные клетки локализуются, как правило, вокруг кровеносных сосудов и сально-волосяных комплексов. Количественный и качественный состав инфильтрата непостоянный — он зависит от типа, тяжести течения и продолжительности заболевания. Так, при исследовании биоптата кожи пациентов с различными подтипами розацеа Perrigouard С. и соавт. [20] определили периваскулярный и перифолликулярный инфильтрат, состоящий в основном из CD4+ Т-лимфоцитов и гистиоцитов, реже встречались плазматические клетки. Также исследователи отметили, что при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа дерма инфильтрирована тучными клетками и нейтрофильными гранулоцитами, в то время как эозинофильная инфильтрация более характерна для пациентов с папулопустулёзной розацеа. Это может быть полезным в диагностике и изучении особенностей патогенеза розацеа. В настоящее время механизм данного заболевания не до конца ясен, кроме того, патогенез отдельных форм может отличаться [17].

Клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата зависит от типа исследуемого элемента. Например, при угревой болезни в биоптате папулы был выявлен умеренно выраженный инфильтрат мононуклеарного характера, который локализовался в дерме и состоял из макрофагов и лимфоцитов [6, 8]. В пустулах воспалительный процесс имел полиморфноклеточный характер, локализовался в эпидермисе и дерме в виде очагового скопления нейтрофильных лейкоцитов [6, 8]. Профессиональные антигенпрезентирующие клетки, выявленные в папулах методом иммуногистохимии (CD1α, Langerin), располагались преимущественно в шиповатом и базальном слоях эпидермиса. Лимфоциты — диффузно в местах наибольшего скопления инфильтрата [15]. Количественное и качественное различие инфильтрата в папулах и пустулах говорит об отличных друг от друга механизмах образования. Формирование папулы происходит в условиях адекватного иммунного ответа, когда антигены в эпидермисе фагоцитируются антигенпрезентирующими клетками, которые затем мигрируют

в зону краевых синусов регионарных лимфатических узлов. При возникновении пустулы, в силу небольшого количества клеток Лангерганса, кератиноциты становятся основными антигенпрезентирующими клетками, а также вырабатывают цитокины, стимулируя миграцию нейтрофильных лейкоцитов [8].

В одном из исследований Layton A.M. и соавт. [16] изучали вопрос зависимости клеточного состава лейкоцитарного инфильтрата от времени, прошедшего с начала воспаления у пациентов с акне. В первые 24 часа наблюдали периваскулярные и перидуктальные очаговые инфильтраты CD4+ Т-лимфоцитов, которые также содержали CD1+ дендритные клетки (предположительно клетки Лангерганса). Нейтрофилы были заметны при воспалении продолжительностью более 24 ч. в элементах, клинически классифицируемых как пустулы. Это может свидетельствовать о ведущей роли Т-лимфоцитов в возникновении воспаления, в то время как нейтрофилы привлекаются к месту повреждения хемотаксическими факторами, продуцируемыми Т-клетками [14, 16].

При акнеформных дерматозах наблюдаются патологические изменения сально-волосяных комплексов, характеризующиеся четырьмя основными признаками: воспалением, фолликулярным гиперкератозом, гипертрофией сальных желёз и колонизацией характерных микроорганизмов. Причиной фолликулярного гиперкератоза является преобладание процесса пролиферации над десквамацией [3]. Под действием внешних и внутренних факторов может происходить трансформация состава кожного сала и его гиперсекреция [5, 12]. В нём снижается содержание α -линоленовой кислоты, которая участвует в регуляции дифференцировки кератиноцитов [6]. Это приводит к гиперпролиферации себоцитов, закрытию протока сально-волосяного фолликула, что отмечается во многих гистологических исследованиях [6, 8]. Как следствие, создаются анаэробные условия, благоприятные для развития *Cutibacterium acne* и других микроорганизмов. Бактерии выделяют адгезивные вещества, что приводит к ещё большему скоплению корнеоцитов в области воронки волосяного фолликула [3]. Микроорганизмы способствуют процессу воспаления, которое приводит к деструкции сальных желёз. В своём исследовании Теддер Е.И.

и соавт. [11] наблюдали разрушенные волосяные фолликулы и перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты в дерме. При воспалении выделяются матриксные металлопротеиназы, антимикробные пептиды, провоспалительные цитокины, среди которых — IL-1, запускающий фолликулярную гиперпролиферацию и ремоделирование состава кожного сала [3, 14]. У пациентов с акне сальные железы были увеличены в 5–6 раз и деформированы: встречались железы ромбовидной, неправильной многоугольной формы. Эти изменения были следствием гиперпролиферации, что подтверждается повышенным содержанием маркера клеточной пролиферации в базальных, созревающих и разрушающихся себоцитах [4]. В некоторых исследованиях у пациентов с акнеформными дерматозами потовые железы также имели признаки гиперпролиферации железистых эпителиоцитов и макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации их стромы [6].

Ещё одним общим признаком для акнеформных дерматозов является деградация внеклеточного матрикса, что является следствием воспаления. Было отмечено уменьшение количества эластических и коллагеновых волокон, их истончение [20]. При угревой болезни было обнаружено повышение уровня эластазы нейтрофильных клеток, MMP-12 (макрофагальной эластазы), а также MMP-1 MMP-2, MMP-3, MMP-9, способных разрушать коллагеновые и эластические волокна [7, 19]. Деградация эластических волокон происходит не только на уровне белка, но и на уровне процесса транскрипции, что было выявлено методом ПЦР [19]. У пациентов с акне соотношение коллагена-1 к коллагену-3 увеличилось, хотя содержание обоих типов коллагена было ниже по сравнению с нормальной кожей. Авторы исследования объясняют данное явление повышением уровня TGF- β 1, который в большей степени способствует компенсаторному восстановлению коллагена-1 [19].

Perrigouard C. и соавт. [20] в своём исследовании пациентов с розацеа наблюдали расширенные сосуды аномальной формы с прерывистым эндотелием, набухшими эндотелиальными клетками как следствие воспалительных процессов. Эти нарушения могут возникать из-за действия как внешних (физические, химические, биологические раздражители), так и внутренних факторов

(например, гиперреактивность врожденной системы иммунитета). Например, при чрезмерном синтезе антимикробных пептидов и стрессовых молекул происходит дегрануляция тучных клеток эпителия [10]. Высвобождающиеся медиаторы расширяют сосуды, повышают их проницаемость, стимулируют миграцию иммунных клеток в ткань. Вазодилатация с усилением местного кровотока вызывает появление периваскулярного и интерстициального отека. В результате увеличивается толщина сосочкового слоя дермы. За счёт наличия отека при ультразвуковом исследовании акнеформных дерматозов заметно снижается акустическая плотность дермы по сравнению со здоровой кожей [1]. По нашему мнению, периваскулярный и интерстициальный воспалительный отёк может служить одной из причин уменьшения толщины и структуры коллагеновых волокон дермы.

Воспалительные реакции при акнеформных дерматозах приводят к повреждению структур кожи, деградация межклеточного матрикса. При заживлении ран происходят склеротические процессы в дерме, которые характеризуются чрезмерным накоплением коллагена с образованием гипертрофического рубца. Ключевым элементом данного этапа является повышение уровня TGF- β 1, что приводит к активной пролиферации фибробластов, выработке коллагена [23].

Заражённость клещами рода *Demodex* у пациентов с акнеформными дерматозами гораздо выше, чем у людей со здоровой кожей. Так, при исследовании пациентов с розацеа паразиты присутствуют почти в 80% случаях [20]. Возможно, повышение местной температуры кожи в результате воспалительной реакции создаёт благоприятную среду для их размножения. Не исключено, что клещи являются частью патогенеза розацеа, оказывая провоспалительный эффект: паразиты влияют на секрецию воспалительных цитокинов, таких как IL-8 и TNF-альфа, и экспрессию TLR [13]. В настоящее время *D. folliculorum* считается одним из отягчающих факторов течения розацеа за счёт стимуляции иммунного ответа [10]. Клещи рода *Demodex* также могут способствовать развитию угревой сыпи вследствие закупорки фолликулов [24].

Заключение

Морфологические изменения гистогематического барьера кожи при акнеформных дерматозах проявляются гипертрофическими процессами эпидермиса, истончением коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы, наличием лимфогистиоцитарного инфильтрата, нарушением целостности базальной мембраны сальных желёз. В нормальной коже наблюдали отсутствие таких признаков.

Литература / Reference

1. Абдухаликова М.Л., Малова И.О. Морфометрическая оценка эффективности терапии акне системным изотретиноином в форме IdoSE. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; 1: 99–104. [Abdukhalikova M.L., Malova I.O. Morphometric evaluation of the effectiveness of acne therapy with systemic isotretinoin in the form of IdoSE. Bulletin of dermatology and venereology. 2016; 1: 99–104] (In Russian).
2. Адашкевич В.П. Перiorальный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. Приложение к журналу Consilium medicum. 2008: 17–20. [Adaskevich V.P. Perioral dermatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. Supplement to Consilium medicum. 2008: 17–20] (In Russian).
3. Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова А.С. и соавт. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2020; Т. 19. 6: 408–419. [Araviiskaya E.R., Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S. et al. Modern ideas about the pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapeutic tactics of acne vulgaris in children and adolescents. Issues of modern pediatrics. 2020; T. 19. 6: 408–419] (In Russian).
4. Багрец А.Н. Роль локального стероидогенеза в регуляции пролиферации себоцитов при акне: дис. канд. мед. наук. Красноярск; 2014. 100. [Bagrets A.N. The role of local steroidogenesis in the regulation of sebocyte proliferation in acne: dis. kand. med. nauk. Krasnoyarsk; 2014. 100] (In Russian).
5. Вартамян А.А. Влияние комбинированной наружной терапии больных акне на морфологические и функциональные изменения кожи: авторефер. дис. канд. мед. наук. Москва; 2012. 24. [Vartanyan A.A. Influence of combined external therapy of patients with acne on morphological and functional changes in the skin: avtorefer. dis. kand. med. nauk. Moskva; 2012. 24] (In Russian).
6. Губина-Вакулук Г.И., Броннова И.М. Патогенетическая терапия акне и патоморфологические аспекты изменений кожи в процессе саногенеза. ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». 2017; Т. 17. 2 (58): 98–107. [Gubina-Vakulik G.I., Bronnova I.M. Pathogenetic therapy of acne and pathomorphological aspects of skin changes in the process of sanogenesis. VGUZU "Ukrainskaya meditsinskaya stomatologicheskaya akademiya". 2017; T. 17. 2 (58): 98–107] (In Russian).

7. Назаренко А.Р., Потехаев Н.Н., Львов А.Н. и соавт. Роль матриксных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Медицинский алфавит. 2021; 9: 24–28. [Nazarenko A.R., Potekaev N.N., Lvov A.N. et al. The role of matrix metalloproteinases in inflammation in acne: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis. Medical alphabet. 2021; 9: 24–28] (In Russian).
8. Новиков А.И., Охлопков В.А., Кононов А.В. и соавт. Иммуноморфологическая характеристика папул и пустул при угрях обыкновенных. Омский научный вестник. 2008; 1(65): 78–81. [Novikov A.I., Okhlopkov V.A., Kononov A.V. et al. Immunomorphological characteristics of papules and pustules in acne vulgaris. Omsk Scientific Bulletin. 2008; 1(65): 78–81] (In Russian).
9. Ноздрин В.И., Горелова М.В., Белоусова Т.А. Возрастные изменения эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин. Морфология. 2011. Т. 139. 1: 74–81. [Nozdryn V. I., Gorelova M. V., Belousova T. A. Age-related changes in the epidermis of the scalp in men. Morphology. 2011. T. 139. 1: 74–81] (In Russian).
10. Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2017. Т. 16. 4: 4–13. [Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V., Matushevskaya Yu.I. Topical issues of pathogenesis and therapy of rosacea. Clinical dermatology and venereology. 2017. T. 16. 4: 4–13] (In Russian).
11. Теддер Е.И., Кашутин С.А., Шагров Л.А. и соавт. Структурные и морфометрические параметры эпидермиса при себорейном дерматите и себорейной алопеции. Морфологические ведомости. 2018; Т. 26. 3: 23–26. [Tedder E.I., Kashutin S.L., Shagrov L.L. et al. Structural and morphometric parameters of the epidermis in seborrheic dermatitis and seborrheic alopecia. Morphological statements. 2018; T. 26. 3: 23–26] (In Russian).
12. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш. и соавт. Себорейный дерматит: патогенетические аспекты, клинические формы и терапия больных. Лечащий врач. 2019; 8: 48–51. [Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.Sh. et al. Seborrheic dermatitis: pathogenetic aspects, clinical forms and therapy of patients. Attending doctor. 2019; 8: 48–51] (In Russian).
13. Aktaş Karabay E., Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. An. Bras. Dermatol. 2020; 95(2): 187–193. DOI: 10.1016/j.abd.2019.08.023
14. Firlej E., Kowalska W., Szymaszek K., et al. The role of skin immune system in acne. J. Clin. Med. 2022; 11(6): 1579. DOI: 10.3390/jcm11061579
15. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J. Invest. Dermatol. 2003; 121(1): 20–27. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
16. Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. Exp. Dermatol. 1998; 7(4): 191–197. DOI: 10.1111/j.1600-0625.1998.tb00323.x
17. Lee W.J., Jung J.M., Lee Y.J., et al. Histopathological Analysis of 226 patients with rosacea according to rosacea subtype and severity. The Am. J. Dermatopathol. 2016; 38(5): 347–352. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000454
18. Melnik B. Rosacea: the blessing of the celts — an approach to pathogenesis through translational research. Acta. Derm. Venereol. 2016; 96(2): 147–156. DOI: 10.2340/00015555-2220
19. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H., et al. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- β 1 signalling. Br. J. Dermatol. 2019; 181(6): 1226–1237. DOI: 10.1111/bjd.17851
20. Perrigouard C., Peltre B., Cribier B. Étude histologique et immunohistochemique des anomalies vasculaires et inflammatoires de la rosacée. Ann. Dermatol. Vénéreol. 2013; 140(1): 21–29. DOI: 10.1016/j.annder.2012.10.592
21. Wilson B.B., Dent C.H., Cooper P.H. Papular acne scars a common cutaneous finding. Arch. Dermatol. 1990; 126(6): 797–800.
22. van Zuuren E.J., Arents B.W.M., van der Linden M.M.D., et al. Rosacea: new concepts in classification and treatment. Am. J. Clin. Dermatol. 2021; 22(4): 457–465. DOI: 10.1007/s40257-021-00595-7.
23. Yang J.H., Yoon J.Y., Moon J., et al. Expression of inflammatory and fibrogenetic markers in acne hypertrophic scar formation: focusing on role of TGF- β and IGF-1R. Arch. Dermatol. Res. 2018; 310(8): 665–673. DOI: 10.1007/s00403-018-1856-2
24. Zhao Y.E., Hu L., Wu L.P., et al. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2012; 13(3): 192–202. DOI: 10.1631/jzus.B1100285

Ответственный за переписку:

Пустовая Кристина Николаевна, научный сотрудник АО «Ретиноиды»,

e-mail: pustovaya@retinoids.ru

ВЛИЯНИЕ «РЕТИНОВОЙ МАЗИ 0,1%», НА ПЯТНА ЛЕНТИГО У ЧЕЛОВЕКА

(Клинический случай из практики)

К.Н. Пустовая

В научный дерматологический центр (НДЦ) АО «Ретиноиды» обратился пациент с жалобами на пигментное пятно в области правой щеки. При проведении осмотра и дерматоскопии на аппарате РДС-2 (Россия) был выставлен диагноз «лентиго» (код по МКБ L81.4). Ниже представлена информация о пациенте.

Пациент А., мужчина, 76 лет.

Жалобы: пятно на правой стороне кожи щёчной области справа.

Anamnesis morbi: отмечает начало возникновения пятна около 1 года назад. Причина появления неизвестна. Самостоятельного лечения пациент не проводил. В течение года отмечал появление похожих пятен на обеих сторонах кожи височных областей.

Anamnesis vitae: алергоанамнез не отягощён. Наследственность не отягощена. Хронические заболевания — сахарный диабет 2 типа.

Status localis: невоспалительный процесс на коже представлен меланоцитарным новообразованием в виде пятна, размером до 1,5 см в диаметре, коричневого цвета с вкраплениями тёмно-коричневого цвета в латеральной части. Пятно имеет правильную округлую форму с чёткими границами и локализуется на коже правой щёчной области.

Диагностика: дерматоскопия на аппарате РДС-2 (Россия).

Ds: Лентиго [L81.4].

Лечение: Избегать прямого контакта с УФ лучами. Использовать солнцезащитные средства с SPF 50. Рекомендовано лазерное удаление лентиго.

На повторном приёме через 60 дней пациент сообщил о самостоятельном использовании препарата «Ретиновая мазь 0,1%» на область лентигинозного пятна 1 раз в сутки на протяжении около одного месяца. При этом пациент избегал прямого солнечного излучения, но не использовал солнцезащитные средства или другую терапию.

В результате осмотра и повторной дерматоскопии выявлено уменьшение интенсивности окраски пигмента. Кроме того, отмечена нечёткость границ и появление мелких очагов нормального цвета кожи по периферии пятна.

Таким образом, можно предположить, что препарат «Ретиновая мазь 0,1%» тормозит дальнейшее развитие пигментации, а также, возможно, способствует разрушению пигментных пятен. Мы полагаем это возможным благодаря способности изотретиноина усиливать процессы регенерации и клеточного обновления кожи.

Полученные данные могут послужить основанием для разработки новых показаний к применению препарата.

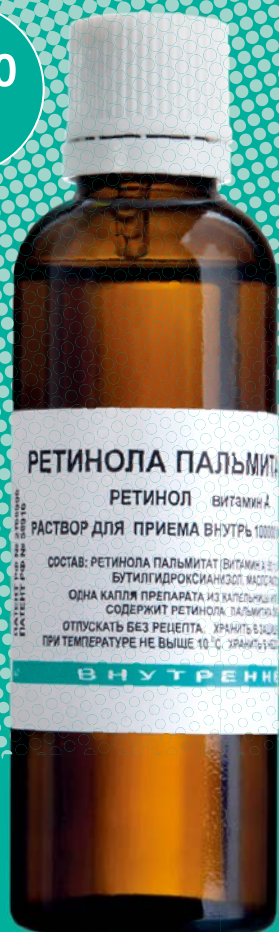
Автор, ответственный за переписку:

Пустовая Кристина Николаевна,
научный сотрудник АО «Ретиноиды»,
e-mail: pustovaya@retinoids.ru

Онлайн- калькулятор для РАСЧЁТА ДОЗ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА

№ P N000550/01

10/50
мл



- Возможно применение в детском возрасте
- Высокая биодоступность
- Удобная лекарственная форма с дозатором
- Входит в список ЖНВЛП



Ретиноиды®

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

www.retinoids.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛА И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРЕПАРАТЕ «ДАКАРЦИД[®], МАЗЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ» МЕТОДОМ ВЭЖХ

Validation of the method of quantitative determination of phenol and salicylic acid in the “Dakarcid[®], ointment for external use” by HPLC

М.Е. Иванова

Фармацевтическое научно-производственное предприятие АО «Ретиноиды»,
Россия, Московская область, г. Балашиха, ул. Свободы (Керамик мкр.), д. 1А

Резюме

В ходе данного исследования разработана и валидирована аналитическая методика количественного определения фенола и салициловой кислоты в многокомпонентном лекарственном препарате методом ВЭЖХ. Установлен оптимальный диапазон концентраций для фенола (от 0,5 до 10,0 мкг/мл) и салициловой кислоты (от 140 до 280 мкг/мл), подобраны оптимальные условия пробоподготовки методом жидкость-жидкостной экстракции смесью тетрагидрофурана с водным раствором соляной кислоты. Определены параметры пригодности хроматографической системы. Валидационную оценку методики проводили по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (точность и внутрилабораторная сходимость). Разработанная методика применяется для выполнения рутинных испытаний препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения» по показателю «Количественное определение фенола и салициловой кислоты».

Ключевые слова: фенол, салициловая кислота, валидация, ВЭЖХ

Summary

In the course of this study, an analytical method for the quantitative determination of phenol and salicylic acid in a multicomponent drug product by HPLC was developed and validated. The optimal range of concentrations for phenol (from 0.5 to 10.0 µg/ml) and salicylic acid (from 140 to 280 µg/ml) was established, the optimal conditions for sample preparation were selected by liquid-liquid extraction with a mixture of tetrahydrofuran and an aqueous solution of hydrochloric acid. The suitability parameters of the chromatographic system were determined. The validation evaluation of the methodology was carried out in terms of indicators: specificity, linearity, precision, stability. The developed method is used to perform routine tests of the drug “Dakarcid[®], ointment for external use” in terms of “Quantitative determination of phenol and salicylic acid”.

Keywords: phenol, salicylic acid, validation, HPLC

Введение

Проблема внешней привлекательности актуальна в любом возрасте, но особенно остро она воспринимается в молодёжной среде. Косметические недостатки на лице, а именно высыпания в виде угревой сыпи, розацеа, часто являются проявлениями демодекоза. Демодекоз вызывается инвазией клещами рода *Demodex* (Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Альманах «Ретиноиды», № 36, 2021, с. 29–34).

На нашем предприятии разработан состав лекарственного препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения», направленного на лечение демодекоза. Дакарцид[®] — новый многокомпонентный препарат, в состав которого наряду с а-пиненом, серой и цинком входят фенол и салициловая кислота. Разработка и изучение новых препаратов предполагает надёжный мониторинг концентраций действующих веществ. Цель данной работы состояла в разработке и валидации методики количественного определения фенола и салициловой кислоты в мази для лечения демодекоза методом ВЭЖХ.

Экспериментальная часть

Валидацию разработанной методики количественного определения содержания фенола и салициловой кислоты в препарате «Дакарцид[®], мазь для наружного применения» проводили в соответствии с установленными требованиями [1] на образцах препарата и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях. Исследовали следующие валидационные характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (точность и внутрилабораторная сходимость).

Реактивы и стандартные образцы

В работе были использованы следующие стандартные образцы и реактивы: стандартный образец фенола (Sigma-Aldrich кат. № 5566), стандартный образец салициловой кислоты (Sigma-Aldrich кат. № PHR1013), изопропиловый спирт фирмы «Компонент-реактив», тетрагидрофуран нестабилизированный для ВЭЖХ фирмы J. T. Baker, кислота ледяная уксусная фирмы «Фишер», кислота соляная фирмы «Компонент-реактив».

Оборудование

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence LC-20AD (Shimadzu Corporation, Япония), оснащённом градиентным насосом, термостатом колонок, дегазатором, автосамплером с системой охлаждения образцов,

диодно-матричным детектором SPD-M20AD. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения LCsolutions версии 5,73 (Shimadzu Corporation, Япония).

Условия хроматографического разделения

Хроматографическое разделение проводили на колонке производства Phenomenex размером 150x4,6 мм, заполненной сорбентом Phenyl-Hexyl с диаметром частиц 5 мкм при длине волны 270 нм, соответствующей максимуму поглощения фенола, и 302 нм, соответствующей максимуму поглощения салициловой кислоты. Объём вводимой пробы — 20 мкл. Все измерения проведены при температуре 35 ± 1 °С. Элюирование проводили в изократическом режиме при скорости потока подвижной фазы 1 мл/мин. Подвижная фаза — смесь тетрагидрофурана нестабилизированный (для ВЭЖХ), вода, уксусная кислота ледяная в объёмном соотношении 16:81:3. Общее время хроматографирования — 45 мин.

Методика анализа

Приготовление испытуемого раствора

400 мг мази помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл смеси тетрагидрофурана нестабилизированного (для ВЭЖХ) и 1 М раствора хлористоводородной кислоты (в объёмном соотношении 4:1), обрабатывали ультразвуком до растворения основы, периодически перемешивая (около 2 мин.). Доводили объём раствора до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, устойчивый к органическим растворителям.

Приготовление растворов стандартных образцов

- Стандартный раствор фенола: 20 мг помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл изопропилового спирта. После полного растворения доводили объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивали.
- Стандартный раствор фенола и салициловой кислоты: 20 мг стандартного образца салициловой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в 80 мл подвижной фазы. Прибавляли 1 мл стандартного раствора фенола, доводили объём раствора до метки подвижной фазой и перемешивали. Этот раствор использовали для проверки пригодности хроматографической системы.

**Проверка пригодности
хроматографической системы**

Хроматографическая система считается пригодной, если при хроматографировании стандартного раствора фенола и салициловой кислоты выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику фенола, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику салициловой кислоты, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение площади пиков не должно превышать 2%;
- фактор асимметрии пиков должен быть от 0,7 до 1,3;

- разрешение между пиками фенола и салициловой кислоты должно быть не менее 2,0;
- время удерживания фенола около 11 ± 1 мин.;
- относительное время удерживания салициловой кислоты — около 2,2.

Валидация методики

Специфичность

Для подтверждения отсутствия влияния плацебо на разделяющую способность хроматографической системы были проанализированы образцы плацебо и модельные смеси, полученные из плацебо с добавлением стандартных образцов фенола и салициловой кислоты. Анализ показал отсутствие на хроматограмме плацебо (рис. 1, 2) пиков с временами удерживания, соответствующими временам удерживания фенола и салициловой кислоты.

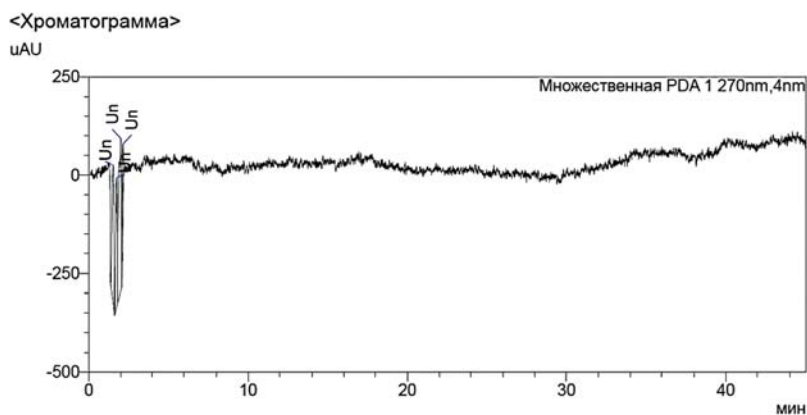


Рис. 1. Хроматограмма раствора blank при длине волны 270 нм для определения фенола

<Таблица пиков>

PDA Ch1 270nm			
Пик No.	Имя	Вр. удерж.	Высота
1	Un	1,541	355
2	Un	1,737	329
3	Un	2,013	386
4	Un	2,139	203

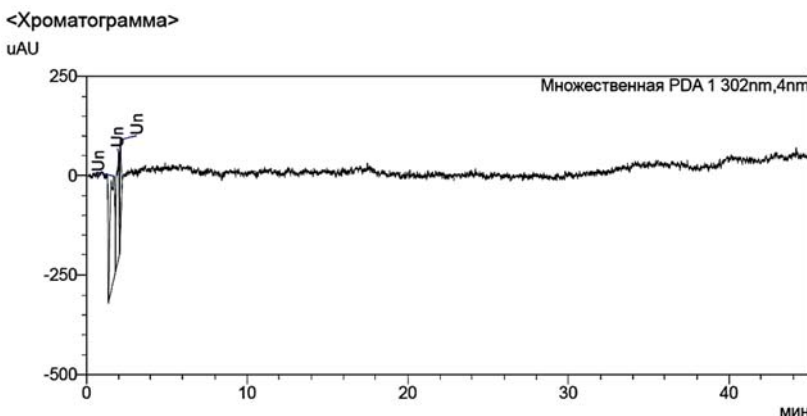


Рис. 2. Хроматограмма раствора blank при длине волны 302 нм для определения салициловой кислоты

<Таблица пиков>

PDA Ch1 302nm			
Пик No.	Имя	Вр. удерж.	Высота
1	Un	1,725	255
2	Un	2,012	265
3	Un	2,121	225

Специфичность была также подтверждена совпадением времени удерживания пиков фенола и салициловой кислоты на хроматограмме стан-

дартного раствора (рис. 3–5) и на хроматограмме испытуемого раствора мази (рис. 6, 7).

<Хроматограмма>

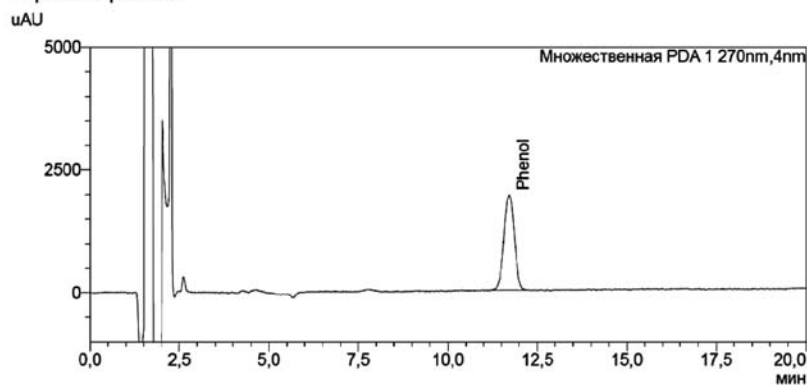


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы стандартного раствора фенола (270 нм)

<Таблица пиков>

PDA Ch1 270nm							
Пик No	Имя	Вр удерж.	Площадь	Высота	ЧТТ(USP)	Коеф. асим.	Разреш. (USP)
1	Phenol	11,718	38965	1935	7668	0,978	-

<Хроматограмма>

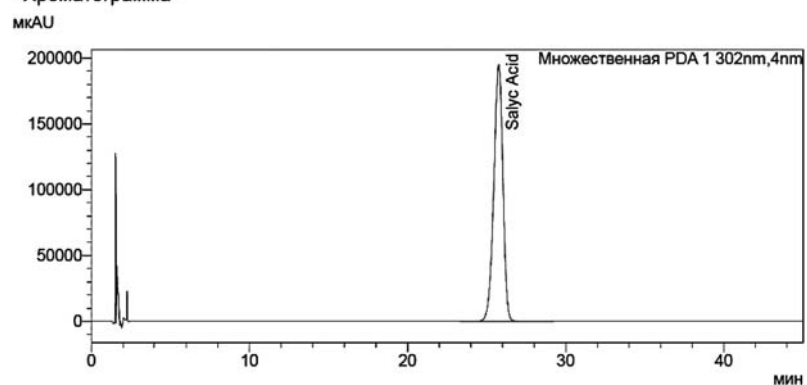


Рис. 4. Хроматограмма стандартного раствора салициловой кислоты (302 нм)

<Таблица пиков>

PDA Ch1 302nm							
Пик No	Имя	Вр удерж.	Площадь	Высота	ЧТТ(USP)	Коеф. асим.	Разреш. (USP)
1	Salicy Acid	25,770	7798930	194919	9539	0,912	-

<Хроматограмма>

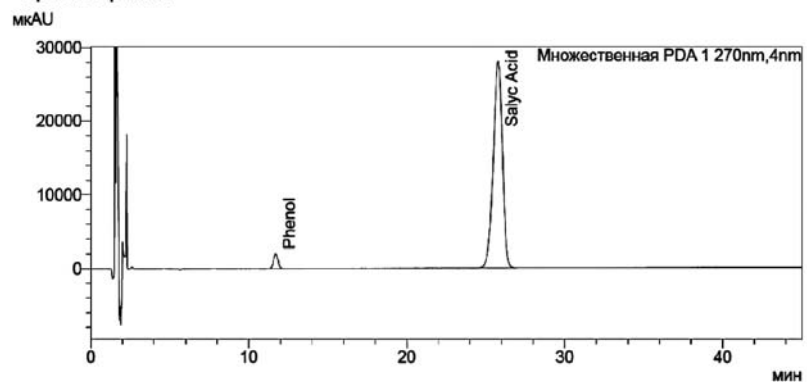


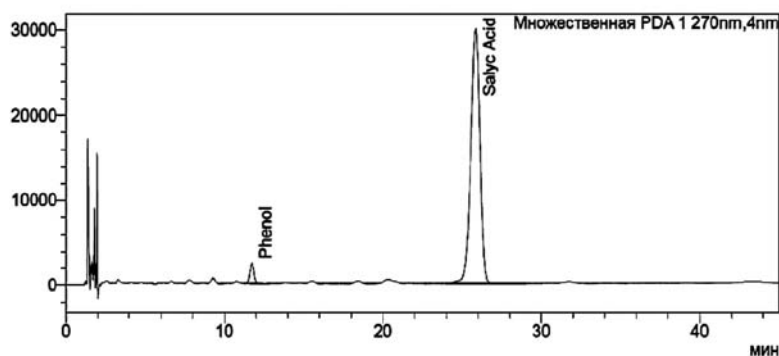
Рис. 5. Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы при 270 нм

<Таблица пиков>

PDA Ch1 270nm							
Пик No	Имя	Вр удерж.	Площадь	Высота	ЧТТ(USP)	Коеф. асим.	Разреш. (USP)
1	Phenol	11,711	38795	1964	7736	1,022	-
2	Salicy Acid	25,794	1130856	28056	9380	0,915	17,627

<Хроматограмма>

мкАУ



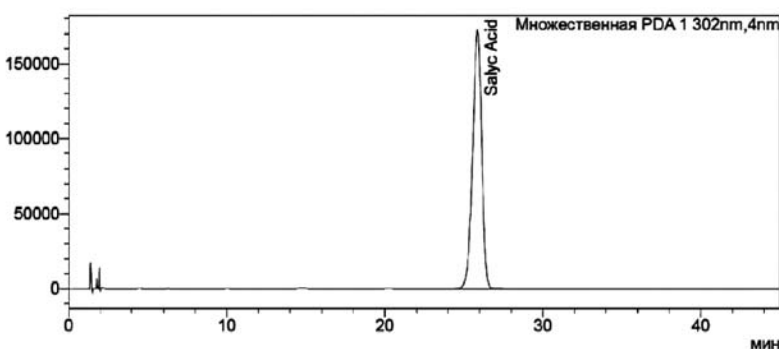
<Таблица пиков>

PDA Ch1 270nm							
Пик No.	Имя	Вр.удерж.	Площадь	Высота	ЧТТ(USP)	Коеф. асим.	Разреш. (USP)
1	Phenol	11.743	46925	2410	8033	0.984	--
2	Salyc Acid	25.875	1208925	30012	9658	0.902	17.920

Рис. 6. Хроматограмма раствора препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения», сер. 010620, приготовленного по валидируемой методике, для определения фенола при 270 нм

<Хроматограмма>

мкАУ



<Таблица пиков>

PDA Ch1 302nm							
Пик No.	Имя	Вр.удерж.	Площадь	Высота	ЧТТ(USP)	Коеф. асим.	Разреш. (USP)
1	Salyc Acid	25.874	6844554	171981	9714	0.909	--

Рис. 7. Хроматограмма раствора препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения», сер. 010620, приготовленного по валидируемой методике, для определения салициловой кислоты при 302 нм

Линейность

Для подтверждения линейности готовили растворы стандартных образцов фенола и салициловой кислоты с различным содержанием этих веществ в диапазоне аналитической области методики — от 0,5 до 10 мкг/мл для фенола и от 140 до 280 мкг/мл для салициловой кислоты. Параметры линейной регрессии для пиков фенола и салициловой кислоты были вычислены методом наименьших квадратов программой Excel с использованием линейной модели $S = bC + a$ (где S и C — площадь пика и концентрация определяемого вещества, b — угловой коэффициент, a — свободный член) и рассчитан коэффициент корреляции r по экспериментально измеренным значениям переменной S для заданных значений аргумента C [2, 3].

Коэффициент отклика (нормализованный сигнал, U) рассчитывали для каждого стандартного

раствора определяемого вещества по формуле: $U = S/C$, где S и C — площадь пика и концентрация определяемого вещества в растворе [4]. Относительное стандартное отклонение (RSD) для нормализованного сигнала не превышало 2%, что соответствовало критерию приемлемости методики (не более 2%).

Результаты приведены в табл. 1, 2 и представлены на рис. 8, 9.

Полученные данные показывают, что зависимость между концентрацией в растворе (фенола или салициловой кислоты) и соответствующей ей величиной площади пика действующего вещества в области действия методики линейна и отражает пропорциональность возрастания площади пика (фенола или салициловой кислоты) на хроматограммах при возрастании количеств анализируемых веществ в испытываемых растворах.

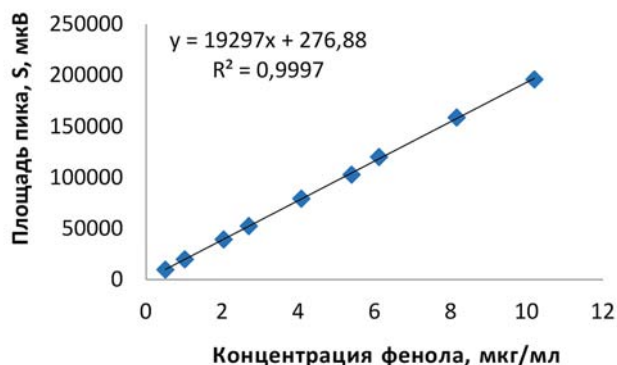


Рис. 8. Зависимость между концентрацией фенола и площадью пика фенола

Линейность зависимости площади пика фенола от концентрации подтверждена визуально графиком (рис. 8) и регрессионным уравнением: $S = 19297 C + 277$. Коэффициент корреляции $r = \sqrt{0,9997} = 0,9998$, что соответствует критерию приемлемости методики $r \geq 0,990$ (рис. 8). RSD нормализованного отклика (U, %) для фенола — 0,94%, что соответствует критерию приемлемости методики (не более 2%) и подтверждает повторяемость и воспроизводимость приготовленных растворов (табл. 1).

Таблица 1. Исследование зависимости между концентрацией фенола в растворе и величиной площади пика фенола в диапазоне исследуемых концентраций

Концентрация фенола в растворе, C (мкг/мл)	Площадь пика, S, мкВ	Коэффициент отклика $U = S/C$	RSD (U) (норма – не более 2%)
0,5	9827	19268,63	0,94
1,0	19956	19564,71	
2,0	39459	19342,65	
2,7	52531	19455,93	
4,1	79325	19442,40	
5,4	102841	19044,63	
6,1	120118	19627,12	
8,2	158749	19454,53	
10,2	196010	19216,67	

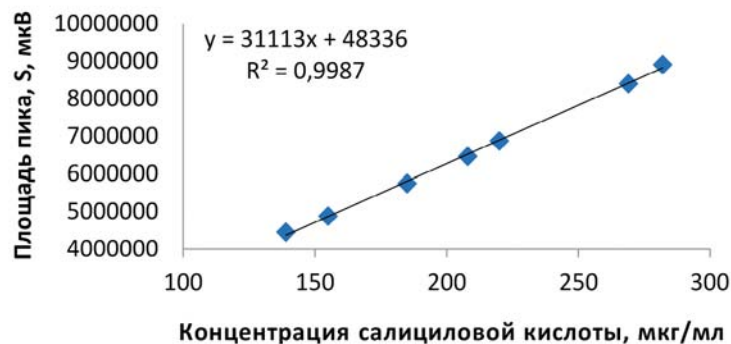


Рис. 9. Зависимость между концентрацией салициловой кислоты и площадью пика салициловой кислоты

Линейность зависимости площади пика салициловой кислоты от концентрации подтверждена визуально графиком (рис. 9) и регрессионным уравнением: $S = 31113 C + 48336$. Коэффициент корреляции $r = \sqrt{0,9987} = 0,9993$, что соответствует критерию приемлемости методики $r \geq 0,990$. RSD нормализованного отклика (U, %) для салициловой кислоты — 1,01%, что соответствует критерию приемлемости методики (не более 2%) и подтверждает повторяемость и воспроизводимость приготовленных растворов (табл. 2).

Таблица 2. Исследование зависимости между концентрацией величиной площади пика салициловой кислоты в диапазоне исследуемых концентраций

Концентрация салициловой кислоты в растворе, C (мкг/мл)	Площадь пика, S, мкВ	Коэффициент отклика $U = S/C$	RSD (U) (норма – не более 2%)
140	4452052	32029,15	1,01
155	4879084	31477,96	
185	5741679	31036,10	
215	6803132	31642,47	
220	6868425	31220,11	
269	8397943	31533,70	
280	8902692	31462,92	

Правильность и точность (прецизионность)

Правильность и точность методики подтверждали анализом серии модельных смесей, которые готовили из вспомогательных веществ с добавлением навесок стандартных веществ [5].

Для приготовления модельных смесей в каждую из 9 мерных колб из тёмного стекла вместимостью 100 мл были добавлены по 0,4 г плацебо препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения», навески салициловой кислоты и аликвоты стандартного раствора фенола так, чтобы конечные концентрации фенола и салициловой кислоты находились в линейном диапазоне методики. Результаты приведены в табл. 3–6.

Количество фенола или салициловой кислоты в растворах было рассчитано по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times V_1}{S_0 \times V_0}$$

S_0 — среднее значение площади пика фенола или салициловой кислоты на хроматограммах стандартного раствора;

S_1 — среднее значение площади пика фенола или салициловой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора;

a_0 — навеска стандартного образца фенола или салициловой кислоты;

V_0 — объём стандартного образца с учётом разведения, мл;

V_1 — конечный объём с учётом разведения, мл.

Открываемость R (%) определена по формуле:

$R = 100 * M_n / M_v$, где M_n и M_v — найденное экспериментально и взятое (добавленное) количество фенола или салициловой кислоты.

№ п/п	Добавленное количество, Мв, мкг	Площадь пика, мкВ	Определено, Мн, мкг	Открываемость, % $R = 100 * M_n / M_v$	Среднее значение открываемости, %	RSD, %
1	102	19615	101,4	99,38	100,37	0,76
2	102	19868	102,7	100,66		
3	102	19700	101,8	99,81		
4	204	39779	205,6	100,77		
5	204	39459	203,9	99,96		
6	204	39235	202,8	99,39		
7	1020	199615	1031,5	101,13		
8	1020	199045	1028,6	100,84		
9	1020	200208	1034,6	101,43		

Таблица 3. Результаты количественного определения фенола в растворах модельных смесей

Открываемость фенола для среднего из девяти значений (табл. 3) находится в диапазоне 100,37–0,59%, что отвечает требованиям критерия приемлемости методики для количественного определения

и находится в интервале 100,0–2,0%. Относительное стандартное отклонение (RSD) полученных результатов 0,76%, что отвечает требованиям критерия приемлемости методики (не более 2%).

n	F=n-1	R ср, %	Sx ст. отклон. ср.	t (P, f) расчётное	t (P, f) табличное	$\Delta R = S_x$ ст. отклон. ср. $\times t$ (P, f)	$\epsilon, \% = 100 \times \Delta R / R_{ср}$
9	8	100,37	0,2531	1,462	2,31	0,59	0,58

Таблица 4. Метрологические характеристики среднего результата анализа при оценке правильности методики количественного определения содержания фенола в препарате «Дакарцид[®], мазь для наружного применения» при доверительной вероятности 95%

Как видно из данных, приведённых в *табл. 4*, относительная ошибка среднего результата ($\varepsilon = 0,58\%$) не превышает 2,0%, табличное значение коэффициента Стьюдента при 95% доверительной вероятности и степени свободы $f=8$ равно 2,31, т. е.

$t_{\text{выч.}} < t_{\text{табл.}}$ (95%, 8). Все эти данные позволяют считать, что результаты, полученные нашим методом, являются правильными, точными и не отягощены систематической ошибкой.

№ п/п	Добавленное количество, Мв, мкг	Площадь пика, мкВ	Определено, Мн, мкг	Открываемость, % R=100 *Мн/Мв	Среднее значение открываемости, %	RSD, %
1	13,9	4452052	14,1	101,19	99,51	1,36
2	15,5	4879084	15,4	99,45		
3	18,5	5741679	18,1	98,06		
4	20,8	6459456	20,4	98,12		
5	20,9	6745478	21,3	101,97		
6	21,5	6803132	21,5	99,97		
7	22,0	6868425	21,7	98,64		
8	26,9	8397943	26,5	98,64		
9	28,2	8902692	28,1	99,74		

Таблица 5. Результаты количественного определения салициловой кислоты в растворах модельных смесей

Открываемость салициловой кислоты для среднего из девяти значений (*табл. 5*) находится в диапазоне до $99,53 \pm 1,05\%$, что отвечает требованиям критерия приемлемости методики для количественного определения и находится в интервале $100,0 \pm 2,0\%$. Относительное стандартное отклонение (RSD) полученных результатов 1,36%, что отвечает требованиям критерия приемлемости методики (не более 2%).

Как видно из данных, приведённых в *табл. 6*, относительная ошибка среднего результата ($\varepsilon = 1,05\%$) не превышает 2,0%. Расчётное значение коэффициента Стьюдента меньше табличного значения коэффициента Стьюдента при 95% доверительной вероятности и степени свободы $f=8$, т. е. $t_{\text{выч.}} < t_{\text{табл.}}$ (95%, 8), что позволяет сделать вывод о том, что результаты, полученные нашим методом, являются правильными, точными и не отягощены систематической ошибкой.

n	F=n-1	R ср, %	Sx ст. отклон. ср.	t (P, f) расчётное	t (P, f) табличное	$\Delta R = Sx \text{ ст. отклон. ср.} \times t (P, f)$	$\varepsilon, \% = 100 \times \Delta R / R_{\text{ср}}$
9	8	99,53	0,4525	1,039	2,31	1,045	1,05

Таблица 6. Метрологические характеристики среднего результата анализа при оценке правильности методики количественного определения содержания салициловой кислоты в препарате «Даккарцид[®], мазь для наружного применения» при доверительной вероятности 95%

Внутрилабораторная сходимость

Для оценки внутрилабораторной сходимости было проведено испытание препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения» (сер. 010620) по показателю «Количественное определение фенола и салициловой кислоты» в различные дни на разных хроматографах. Были приготовлены из одной серии препарата по 6 испытуемых растворов по валидируемой методике. Каждый из растворов готовился независимо от других растворов

и инжескирован на двух хроматографических системах фирмы Шимадзу (хроматограф 1 и хроматограф 2). Сравнение результатов вычислений представлено в табл. 7, 8.

Сравнение средних значений результатов подтвердило, что выборки однородны с вероятностью 95% и разница средних результатов статистически незначима: RSD не превысило 2%, вычисленное значение критерия Фишера меньше табличного [6, 7].

№ п/п	Результат анализа на хроматографе 1, %	Результат анализа на хроматографе 2, %
Проба 1	0,0558	0,0556
Проба 2	0,0559	0,0558
Проба 3	0,056	0,0557
Проба 4	0,0559	0,0559
Проба 5	0,056	0,0558
Проба 6	0,0561	0,0556
Среднее выборки, %	0,0560	0,0557
Стандартное отклонение отдельного результата, s, %	0,00010	0,00012
RSD, %	0,19	0,22
Дисперсия, S ²	1,10E-08	1,47E-08
Вычисленное значение критерия Фишера, $F = S^2(\text{хроматограф 1}) / S^2(\text{хроматограф 2})$		0,75
Табличное значение критерия Фишера F (P, f1, f2), где P = 95%, f1 = f2 = n-1 = 6-1 = 5		5,05

Таблица 7. Внутрилабораторная сходимость результатов количественного определения фенола в препарате «Дакарцид[®], мазь для наружного применения»

№ п/п	Результат анализа на хроматографе 1, %	Результат анализа на хроматографе 2, %
Проба 1	5,01	5,02
Проба 2	5,01	4,99
Проба 3	5,02	5,01
Проба 4	5,01	4,99
Проба 5	5,02	5,01
Проба 6	4,98	5,01
Среднее выборки, %	5,01	5,01

Таблица 8. Внутрилабораторная сходимость результатов количественного определения салициловой кислоты в препарате «Дакарцид[®], мазь для наружного применения»

Таблица 8. Продолжение

№ п/п	Результат анализа на хроматографе 1, %	Результат анализа на хроматографе 2, %
Стандартное отклонение отдельного результата, s, %	0,01472	0,01225
RSD, %	0,29	0,24
Дисперсия, S ²	2,17E-04	1,50E-04
Вычисленное значение критерия Фишера, $F = S^2$ (хроматограф 1) / S ² (хроматограф 2)		1,44
Табличное значение критерия Фишера F (P, f1, f2), где P = 95%, f1 = f2 = n-1 = 6-1 = 5		5,05

Выводы

Разработана и проведена валидация методики по параметрам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (точность и внутрилабораторная сходимость). Методика соответствует всем вышеперечисленным критериям.

Разработанная аналитическая методика применяется для выполнения рутинных испытаний

препарата «Дакарцид[®], мазь для наружного применения» по показателю «Количественное определение фенола и салициловой кислоты» методом ВЭЖХ в контрольно-аналитической лаборатории АО «Ретиноиды».

Литература / Reference

1. ГФ РФ XIV, ОФС.1.1.0012.15, т. 1: 222–235.
2. *Береговых В.В., Аладышева Ж.И.* Порядок организации работ по квалификации и валидации на фармацевтическом предприятии. Фармация. 2008; 4: 22–27.
3. *Йоахим Эрмер, Джон Х. МакБ. Миллер.* Валидация методик в фармацевтическом анализе. М., 2013.
4. *Кейтлин И.М.* Валидация аналитических методик. Виалек. М., 2017.
5. Руководство ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик». Содержание и методология. Фармация. 2008; 4: 3–10.
6. *Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Харитонов Ю.Я.* Валидация аналитических методов. Фармация. 2006; 4: 8–12.
7. *Носырев П., Носырева М.* Валидация аналитических методик: теория и практика. Часть 1 и 2. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2003; 11: 62–65; 2003; 12: 65–67.

Участие авторов

Иванова М.Е. — валидация методики, написание статьи.

Сведения об авторе:

Иванова М.Е. — ведущий химик-аналитик
АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды».

Ответственный за переписку:

Иванова Маргарита Евгеньевна, АО «Ретиноиды»,
e-mail: ivanovaM@retinoids.ru; krot@retinoids.ru

Конфликт интересов:

нет.

Благодарность:

Кроту С.А. — технологу по разработке лекарственных и косметических средств за предоставление исследуемых образцов.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ АМБРОКСОЛ

Е.Н. Скребнева, С.Л. Крот, В.В. Бородин, Н.А. Хочунская,
К.Н. Пустовая, Т.В. Архипова, Н.С. Крючкова, В.И. Ноздрин

Фармацевтическое научно-производственное предприятие АО «Ретиноиды»

Резюме

Цель исследования — определение потенциального острого токсического действия композиции, содержащей амброксол, при его однократном внутрибрюшинном введении самцам мышей и крыс.

Материалы и методы. Исследование было проведено на самцах беспородных мышей весом 19 ± 1 г и крысах линии Wistar весом 100 ± 10 г. Животные были разделены на 4 группы, по 6 голов в каждой группе. Исследуемый препарат вводили однократно внутрибрюшинно. В течение следующих 14 суток ежедневно утром и вечером проводили наблюдение за состоянием животных. Массу тела животных регистрировали при формировании групп, перед введением препарата и плацебо на 2, 8, и 14 сутки после введения. На 14 сутки после введения исследуемого препарата животные были подвергнуты плановой эвтаназии в CO_2 камере и аутопсии с последующим патологоанатомическим исследованием.

Результаты. Композиция, содержащая 5% амброксола гидрохлорида, не обладает острой токсичностью.

Заключение. Однократное внутрибрюшинное введение геля 5% амброксола гидрохлорида самцам мышей и крыс в дозе 2500 мг/кг не приводило к их гибели от токсичности, не оказывало влияния на показатели относительной массы тела, не вызывало патологических изменений во внутренних органах и тканях животных.

Ключевые слова:

острая токсичность, однократное внутрибрюшинное введение, амброксол

ACUTE TOXICITY OF THE COMPOSITION, CONTAINING AMBROXOL

E.N. Skrebneva, S.L. Krot, V.V. Borodin, N.A. Khochunskaya, K.N. Pustovaya,
T.V. Arkhipova, N.S. Kryuchkova, V.I. Nozdrin

J.-s.c. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids"

Abstract

The purpose of the study was to determine the potential acute toxic effect of a composition containing Ambroxol upon its single intraperitoneal injection to male mice and rats.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male mice weighing 19 ± 1 g and Wistar rats weighing 100 ± 10 g. Animals were divided into 4 groups, 6 individuals in each group. The study drug was injected once intraperitoneally. Over the next 14 days, clinical observation of the condition of the animals was carried out daily in the morning and in the evening. The body weight of the animals was recorded during the formation of groups, before the injection of the drug (placebo) and on days 2, 8 and 14 after injection. On the 14th day after the injection of the study drug, the animals were subjected to planned euthanasia in a CO₂ chamber and autopsy, followed by post-mortem examination.

Results. The composition containing 5% ambroxol hydrochloride does not have acute toxicity.

Conclusion. A single intraperitoneal injection of 5% ambroxol hydrochloride gel to male mice and rats at a dose of 2500 mg/kg did not lead to their death from toxicity, did not affect relative body weight, did not cause pathological changes in the internal organs and tissues of animals.

Keywords:

acute toxicity, single intraperitoneal injection, ambroxol

Введение

Исследование острой токсичности лекарственных средств является важным аспектом их доклинического изучения, так как позволяет оценить риски препарата при клинических исследованиях. Результаты изучения токсичности лекарственных средств при однократном введении позволяют не только обосновать дозы для исследования токсичности при многократном введении и специфических видов токсичности, но и оценить целесообразность дальнейшего исследования препарата.

Материалы и методы

Все процедуры в исследовании выполнены согласно утверждённому письменному плану и стандартным операционным процедурам АО «Ретиноиды».

Исследование было проведено на самцах беспородных мышей весом 19 ± 1 г и крысах линии Wistar весом 100 ± 10 г. Животные были разделены на 4 группы, по 6 голов в каждой группе. Характеристика экспериментальных групп представлена в *табл. 1*.

№ группы	Вид, пол	Количество животных в группе	Вводимый материал	Доза ЛС*, мг/кг	Доза ЛС*, мг/жив	Режим введения
Исследуемые группы						
1	мыши ♂	6	Гель с амброксола гидрохлоридом	2500	50	однократно, внутрибрюшинно
2	крысы ♂	6		2500	250	
Группы сравнения						
3	мыши ♂	6	Гель с амброксола гидрохлоридом (плацебо)	2500	50	однократно, внутрибрюшинно
4	крысы ♂	6		2500	250	

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп

* расчёты произведены условно, исходя из массы тела мыши, равной 20 г, крысы 100 г.

Гель с амброксола гидрохлоридом и плацебо вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 2500 мг/кг.

Критериями оценки острой токсичности являлись:

- число павших животных и сроки их гибели;
- масса тела животных;
- клиническая картина интоксикации;
- поведенческие реакции;
- результаты аутопсии павших и умерщвлённых в ходе эксперимента животных (макроскопическая оценка).

После нанесения препарата в течение 1, 2, 3 и 4 часов проводили клиническое наблюдение за состоянием животных с целью выявления отклонений от нормы и случаев гибели. В течение следующих 14 суток ежедневно утром и вечером проводили внешний клинический осмотр животных в «клетках содержания», «в руках» и «на открытой площадке» с целью выявления отсрочен-

ной картины интоксикации, регистрации гибели от интоксикации, сроков гибели. Массу тела животных регистрировали при формировании групп, перед введением препарата и плацебо на 2, 8 и 14 сутки после введения. На 14 сутки после введения исследуемого препарата животные были подвергнуты плановой эвтаназии в CO₂ камере и аутопсии с последующим патологоанатомическим исследованием, в ходе которого проведена оценка повреждающего действия препарата на системы внутренних органов и тканей. При аутопсии проводили внешний осмотр, осмотр полости черепа, состояние органов и тканей шеи, грудной и брюшной полости. Животные находились в помещениях при температуре 20–26 °С и относительной влажности 30–70 %, содержались в стандартных поликарбонатных клетках по 6 голов. Кормление мышей и крыс осуществляли с использованием сбалансированного гранулированного комбикорма ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия)

в соответствии с ГОСТ 55453-2013. Корм и фильтрованная водопроводная вода давались *ad libitum*. До начала эксперимента животных содержали в карантине в течение 14 дней.

В исследование были отобраны животные без признаков отклонений в состоянии здоровья. Группы сформированы методом случайного отбора с учётом массы тела в качестве ведущего признака. Метод маркировки животных — метка эозином на различных участках тела.

Оборудование: весы ВЛТЭ-2200, ФГУП «Завод Госметр», Россия, А697; весы ВЛТЭ-500, ФГУП «Завод Госметр», Россия, А007; установка

для усыпления (эвтанази) животных АЕ0904, ООО «НПК Открытая Наука», Россия.

Результаты

Однократное внутрибрюшинное введение самцам мышей и крыс геля, содержащего амброксола гидрохлорид в дозе 2500 мг/кг, перенесено животными удовлетворительно. Гибель от токсичности отсутствовала (табл. 2).

Внешние признаки интоксикации отсутствовали в течение всего срока наблюдения (14 суток): животные были активные, их реакции на человека, тактильные, звуковые и болевые раздражители были умеренно выражены (табл. 3).

№ группы	Вид, пол	Количество животных в группе	Вводимый материал	Доза ЛС, мг/кг	Гибель животных от токсичности		
					всего погибло	%	сроки гибели, сутки
Исследуемые группы							
1	мыши ♂	6	Гель с амброксола гидрохлоридом	2500	0	0	—
2	крысы ♂	6		2500	0	0	—
Группы сравнения							
3	мыши ♂	6	Гель с амброксола гидрохлоридом (плацебо)	2500	0	0	—
4	крысы ♂	6		2500	0	0	—

Таблица 2. Гибель животных от токсичности после однократного внутрибрюшинного введения геля с амброксола гидрохлоридом (ЛС)

№ группы	Вид, пол	Вводимый материал	Доза ЛС, мг/кг	Внешние проявления интоксикации
Исследуемые группы				
1	мыши ♂	Гель с амброксола гидрохлоридом	2500	Отсутствовали
2	крысы ♂		2500	Отсутствовали
Группы сравнения				
3	мыши ♂	Гель с амброксола гидрохлоридом (плацебо)	2500	Отсутствовали
4	крысы ♂		2500	Отсутствовали

Таблица 3. Внешние проявления интоксикации, зарегистрированные в течение 14 суток наблюдения после однократного внутрибрюшинного введения геля с амброксола гидрохлоридом и геля с амброксола гидрохлоридом (плацебо)

Сведения, представленные в табл. 4 и 5, свидетельствуют, что масса тела животных (как мышей, так и крыс), получавших гель с амброксола гидрохлоридом внутрибрюшинно однократно в дозах 2500 мг/кг, а также у животных контрольных групп (плацебо) в дозе 2500 мг/кг, достоверно

снижалась на вторые сутки после введения препарата, что может быть связано со стрессом, который испытывали животные при внутрибрюшинном введении, а затем равномерно увеличивалась на протяжении всего срока наблюдения (14 суток).

Время после окончания введения геля с амброксола гидрохлоридом	Масса тела животных, г	
	мыши ♂	крысы ♂
Фон	30,3±3,9	154,2±13,1
2-е сутки	29,6±4,5	144,4±12,6
8-е сутки	31,9±6,6	151,3±11,2
14-е сутки	35,4±6,1	160,8±7,6

Таблица 4. Динамика массы тела животных после однократного внутрибрюшинного введения геля с амброксола гидрохлоридом

Время после окончания введения геля с амброксола гидрохлоридом (плацебо)	Масса тела животных, г	
	мыши ♂	крысы ♂
Фон	31,4±2,9	153,9±10,9
2-е сутки	30,9±3,2	149,9±10,5
8-е сутки	33,9±4,2	156,7±11,2
14-е сутки	36,1±5,4	167,7±12,7

Таблица 5. Динамика массы тела животных после однократного внутрибрюшинного введения геля с амброксола гидрохлоридом (плацебо)

Отсутствие статистически значимых отличий по значениям массы тела мышей и крыс опытных групп от соответствующих контрольных групп на протяжении всего исследования указывает на то, что гель с амброксола гидрохлоридом при однократном внутрибрюшинном введении не оказывал влияния на массу тела животных.

Плановая эвтаназия и аутопсия мышей и крыс контрольной группы, получавших однократно внутрибрюшинно гель с амброксола гидрохлоридом (плацебо) в дозе 2500 мг/кг, и опытных групп, получавших однократно внутрибрюшинно гель с амброксола гидрохлоридом в дозе 2500 мг/кг, были проведены на 14 сутки после окончания эксперимента. При вскрытии и макроскопическом исследовании состояния внутренних органов животных опытных и контрольных групп признаков токсического поражения не выявлено.

Выводы

Однократное внутрибрюшинное введение геля с амброксола гидрохлоридом самцам мышей и крыс в дозе 2500 мг/кг не приводило к их гибели от токсичности и не оказывало влияния на показатели относительной массы тела.

При патологоанатомическом исследовании животных, проведённом после введения препарата, патологических изменений во внутренних органах и тканях животных не выявлено.

Заключение

Тестируемый препарат гель с амброксола гидрохлоридом не обладает токсическим действием при внутрибрюшинном введении самцам мышей и крыс.

Литература / Reference

1. Федеральный закон от 12.04.2010. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Решение Совета ЕАК № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016.
3. Решение Совета ЕАК № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
4. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2015.
5. Межгосударственный стандарт ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартинформ, 2007.
6. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при кожном поступлении: ГОСТ 32373-2013. М.: Стандартинформ, 2014.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях / пер с англ. под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. СПб., 2012. 48 с.
9. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.

Сведения об авторах

Скребнева Елена Николаевна (Skrebneva E.N.) — специалист по обеспечению качества доклинических исследований, 8 (953) 617-42-58

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

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

Хочунская Надежда Александровна (Khochunskaya N.A.) — заведующая биологической лабораторией, ветеринарный врач, 8 (960) 643-86-80

Пустовая Кристина Николаевна (Pustovaya K.N.) — врач-дерматовенеролог, уполномоченное лицо по фармаконадзору, 8 (915) 280-00-90

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

Крючкова Наталия Сергеевна (Kryuchkova N.S.) — провизор, 8 (920) 285-29-69

Ноздрин Владимир Иванович (Nozdrin V.I.) — заместитель директора по научной работе, 8 (968) 684-84-34

Участие авторов

Скребнева Е.Н. — контроль за качеством постановки эксперимента;
 Крот С.Л. — изготовление препаратов для доклинического исследования;
 Бородин В.В. — проведение эксперимента;
 Хочунская Н.А. — контроль за состоянием животных;
 Пустовая К.Н. — перевод статьи;
 Архипова Т.В. — архивирование документов по исследованию;
 Крючкова Н.С. — хранение, выдача препаратов для исследования;
 Ноздрин В.И. — дизайн исследования, написание и редактирование статьи;

Конфликт интересов

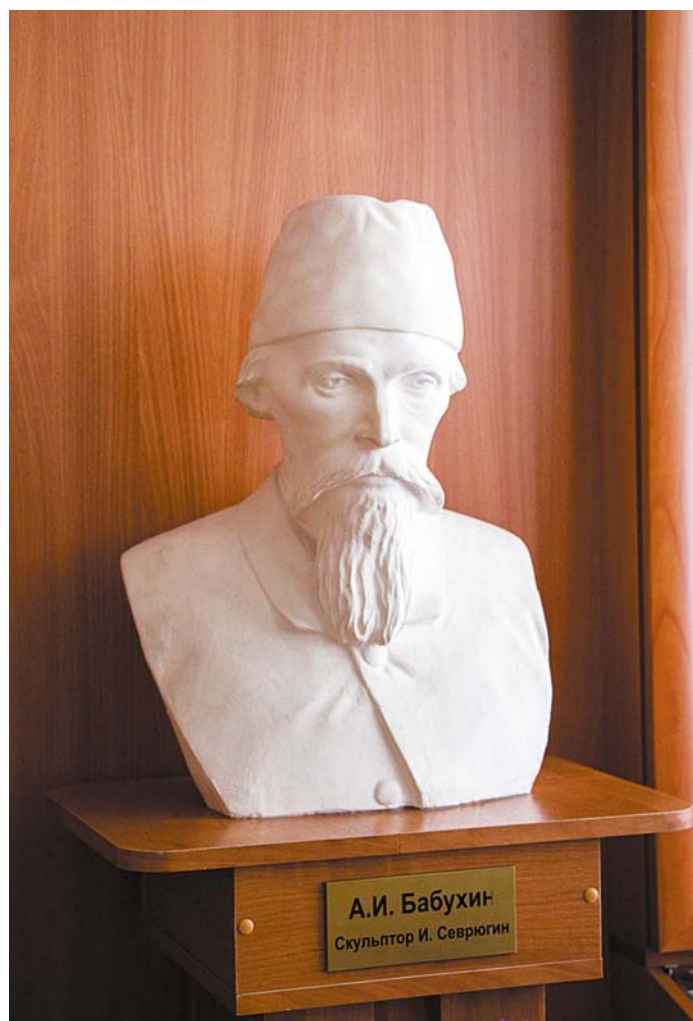
Скребнева Е.Н. — преподаёт курс гистологии, цитологии и эмбриологии в медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева;
Крючкова Н.С. — работает провизором в фирме ООО «Фарм+Мед» г. Орла.
 Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа утверждена Комиссией по биоэтике АО «Ретиноиды» (протокол № 002-22 — БЭК от 06.05.2022).

Автор, ответственный за переписку:

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

Филиал им. А.И. Бабухина
МБОУ «**СТАНОВОКОЛОДЕЗЬСКАЯ СОШ**»
ОРЛОВСКОГО МУНИЦИПАЛЬНОГО ОКРУГА
ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ



Проф. А.И. Бабухин
(1827–1891)

А.И. БАБУХИН

«Если бы гистология была такой же всем понятной медицинской дисциплиной, как офтальмология и хирургия, имя доктора Бабухина гремело бы подобно именам Филатова и Пирогова. Но многие и слова-то такого не слышали. Александр Иванович Бабухин остался в тени. С его судьбой и характером это было непросто»

*Алексей Митрофанов,
автор статьи об А.И. Бабухине*

В марте 2022 г. исполнилось 195 лет со дня рождения Александра Ивановича Бабухина — известного гистолога, физиолога, учёного, внёсшего большой вклад в развитие бактериологии, а также микроскопии, блестящего педагога, который щедро передавал свои знания молодёжи.

Имя Александра Ивановича Бабухина вписано золотыми буквами в историю Московского университета. Ярчайший представитель плеяды университетских профессоров второй половины XIX века, А.И. Бабухин является основоположником преподавания отдельного курса гистологии на медицинском факультете Императорского Московского университета как важного элемента теоретической подготовки врача.

Родился А.И. Бабухин в селе Семендяево Мценского уезда Орловской губернии. В метрической книге за 1827 год рождения и крещения значится так: «Села Семендяева живущего в доме Александра Дмитриева Бобарькина у коллежского регистратора Ивана Тимофеева Бабухина сын Александр родился тысяча восемьсот двадцать седьмого года марта шестнадцатого, а крещён двенадцатого числа». Отец, Иван Тимофеевич, рано овдовев, один растил пятерых детей. Жили Бабухины в доме, принадлежавшем господину А.Д. Бобарькину. Иван Тимофеевич исполнял обязанности управляющего имением. Бобарькин уважал его за мудрость, энциклопедические знания и светлый ум. Семья была даровита. Один из братьев с отличием окончил физико-математический факультет университета, другой стал художником.

Александр окончил Орловскую мужскую классическую гимназию. Учился Бабухин хорошо, за успехи в учёбе неоднократно награждался похвальной грамотой, его имя было внесено в Книгу почёта гимназии. В 1859 г. окончил медицинский факультет Императорского Москов-

ского университета с отличием и был оставлен на кафедре физиологии и сравнительной анатомии для написания докторской диссертации.

Хотелось бы привести воспоминания Александра Ивановича Бабухина о годах студенчества. Он рассказывал, что наиболее мучительными были суровые зимы. Квартиры, на которых он жил, были бедными и холодными. Денег на дрова не хватало. В комнате замерзала вода, и ветер продувал её насквозь. Тёплой одежды не было, и заниматься приходилось, закутавшись в одеяло. Обед был роскошью. В университете он не занимал никакой должности. Работа на кафедре физиологии рассматривалась как добровольные занятия по подготовке диссертации. Не имея собственных средств, Александр Иванович вёл почти нищенское существование. Он жил в эти годы у Сокольнической заставы у сторожа, который временами подкармливал своего постояльца.



Здание медицинского факультета Императорского Московского университета, с которого начиналась творческая жизнь А.И. Бабухина

Денег не хватало даже на самое необходимое. Приходилось голодать, мёрзнуть и работать с раннего утра до позднего вечера.

Какой любовью и верой в науку должен был обладать А.И. Бабухин, сколько нужно было иметь силы, выдержки и упорства, чтобы предпочесть крайнюю нужду и труд в избранной области более или менее обеспеченной жизни казённого лекаря! На подготовку диссертации «Об отношении блуждающих нервов к сердцу» ушло менее 3 лет, и в декабре 1862 г. под руководством проф. П.П. Эйнбродта А.И. Бабухин защитил диссертацию на учёную степень доктора медицины. Защиту новоиспечённый доктор медицины отметил с особенной торжественностью — на 5 копеек купил кусок печёнки и хлеба.

Первая его научная работа была завершена в 1859 г. Фармакологическая по содержанию, она была посвящена изучению свойств стрихнина и виратрина. За это сочинение начинающий учёный, студент 5-го курса, был удостоен золотой медали. Ему прочили быть фармакологом, но...

В начале 1862 года по инициативе Н.И. Пирогова в университете начали подбирать кандидатов для подготовки за рубежом к профессорскому званию. В их числе был и Александр Бабухин, командированный для изучения физиологии и микрографии. В Германии А.И. Бабухин прослушал курсы эмбриологии Альберта фон Келликера, сравнительной гистологии Карла-Иозефа Эберта и практической гистологии Иоганна Мюллера, работал в Лейпцигской лаборатории у Карла Фридриха Вильгельма Людвига и в Вене у Эрнста Вильгельма фон Брюкке. В конце 1863 года он закончил работу «Материалы к истории развития глаза, особенно сетчатки», сразу же составившую имя молодому исследователю. На стажировку в Германию Бабухин уезжал физиологом, в Москву вернулся убеждённым и подготовленным гистологом.

В 1865–1869 годы он заведовал кафедрой физиологии Московского университета и одновременно читал курс гистологии. В 1869 году после выделения гистологии в самостоятельную дисциплину был избран профессором кафедры гистологии Московского университета и её первым заведующим, которой руководил до конца жизни.

Период с 1865 по 1891 год вошёл в историю кафедры гистологии медицинского факультета



Бабухин Александр Иванович
(картина маслом)

ИМУ как «Бабухинский». Именно в этот период усилиями и талантом А.И. Бабухина были заложены основы как педагогического процесса, так и научно-материальной базы кафедры, что незаметно превратило её в центр научной школы московских гистологов.

Исследования А.И. Бабухина оказали большое влияние на развитие гистологии и физиологии нервно-мышечной системы. Он одним из первых описал нейрофибриллы в периферических нервных волокнах (1868 г.), установил, что осевые цилиндры нервных волокон являются отростками нервных клеток (1869 г., 1876 г.), им обнаружен (1877 г.) феномен аксон-рефлекса, свидетельствующий о способности нервов проводить возбуждение в обоих направлениях.

Характеризуя А.И. Бабухина как учёного, следует сказать, что он быстро понял возможность применения микроскопа в развитии зарождающейся в 80-х годах позапрошлого столетия бактериологии. Он организовал при кафедре бактериологический кабинет, ставший научным и методическим центром. Из лаборатории Бабухина вышли исследования, касающиеся различных, преимущественно практических, вопросов бактериологии, как, например, изучение микрофлоры воздуха и воды, сравнительная оценка дезинфекционных средств, исследование бактерий пуповины, изучение микрофлоры оспенной

вакцины и др. Во время 2-го Пироговского съезда врачей, проводившегося в Москве в январе 1887 г., А.И. Бабухин принял деятельное участие в организации специальной выставки по микроскопии, гистологической технике и бактериологии. При кафедре физиологии Александр Иванович открыл гистологический кабинет, его стараниями там появляются мощные микроскопы, инструменты для тонких разрезов тканей, книги, наглядные пособия; его лаборатория славилась высокой и тонкой техникой исследования и стояла наряду с лучшими европейскими лабораториями. К нему приезжали учиться технике гистологических исследований из других университетов.

Бабухин уверял, что гистология — «не есть одно мёртвое описание форм и форменных отношений, какой она часто является в учебниках, — она есть одна из основных биологических дисциплин, самым тесным образом связанная со всеми остальными дисциплинами естествознания — химией, физикой и физиологией».

Как учёный А.И. Бабухин пользовался мировым признанием. Им написаны главы о хрусталике и об органе обоняния для капитального руководства по гистологии, изданного в Германии С. Штриккером (1872 г.). Один из этих микроскопов (рис. 1) он самостоятельно усовершенствовал — и немецкая фирма Hartnack выпускала микроскопы «со штативом Бабухина», а впоследствии фирма Carl Zeiss изготавливала микроско-

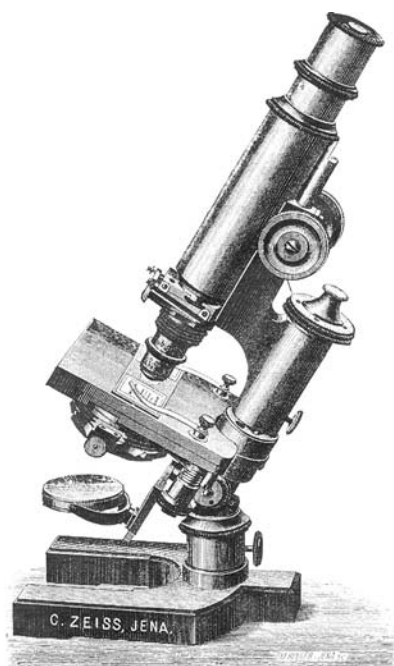


Рис. 1. Сконструированный штатив А.И. Бабухина

пы со штативами конструкции А.И. Бабухина. Он сконструировал нагревательный столик для прижизненных наблюдений (столик Бабухина — Шкляревского), оригинальный микротом и др. В 1880 г. была приобретена коллекция восковых эмбриологических моделей.

О личной жизни А.И. Бабухина известно мало. В 40 лет Александр Иванович женился на Павле Павловне Боголюбской. Это была образованная женщина, знавшая иностранные языки настолько, что могла читать своему мужу любую книгу, написанную по-французски, по-немецки, по-английски и по-итальянски.

Педагогическая деятельность А.И. Бабухина составляет яркую страницу его биографии. Каждая лекция профессора собирала большую аудиторию. Александр Иванович с первых же дней своей деятельности широко развернул опытное преподавание предмета. На лекциях он систематически демонстрировал эксперименты над животными и обучал слушателей основным приёмам экспериментального искусства. Он обладал не только незаурядным талантом, но и большой эрудицией, силой анализа, критическим умом и целеустремлённостью. Эти качества привлекали к нему всех стремившихся к серьёзным и глубоким знаниям. А.И. Бабухин был замечательным лектором. Преподавание гистологии он поставил на такую высоту, какой она не достигала во многих университетах Западной Европы.

Рассказ о А.И. Бабухине как учёном и педагоге будет неполным, если не привести воспоминания его коллег и учеников. Яков Алексеевич Боткин, видный психиатр, в своих воспоминаниях писал о Бабухине:

«Это был большой учёный с европейской известностью, большой человек по своему уму, оратор, редкий лектор, краса факультета и человек, страшный своим остроумием и сарказмом. Молодые и начинающие учёные тянулись к нему, как молодые побеги к солнцу, согревались его лучами и тоже трепетали, чтобы не попасть в плевелы. День экзаменов по гистологии был неприятен для многих только тем, что он был последним официальным днём общения с любимым учителем».

На лекции к А.И. Бабухину стремились попасть студенты всех факультетов. Как говорили, «на них шёл воин, купец и пастух». По словам одного из слушателей, на лекции А.И. Бабухина не ходили, а стекались, сидели у подножия кафедры, на подоконниках, стояли в проходах, теснились у косяков и слушали. И как слушали! Известный писатель А.Н. Будищев много лет спустя писал, что Бабухин не говорил, а жёг сердца, одухотворял их новой жаждой, наполняя их, как драгоценным вином, тоской о прекрасном.

В других воспоминаниях Бабухин охарактеризован как прекрасный и организованный лектор, живой и чрезвычайно остроумный, всегда умевший вовремя коснуться всевозможных предметов в самой увлекательной и интересной форме, проявляющей редкий аналитический и критический талант. Многие недоумевали, как лекции по такому специальному предмету, как гистология, могли собирать такую аудиторию, что все места и проходы были заняты до отказа. Трудно дать полную характеристику такой высокоодаренной и в то же время сложной и очень оригинальной личности, как А.И. Бабухин.

Скончался А.И. Бабухин 23 мая 1891 г., похоронен при большом скоплении народа. Вот как описывают похороны, ссылаясь на целый ряд документов, биографы А.И. Бабухина (А.И. Метёлкин и соавторы): «В течение последующих нескольких дней московские газеты помещали подробные некрологи и воспоминания о замечательном исследователе и педагоге. Похороны его превратились в огромную манифестацию. Несмотря на плохую погоду в день похорон, 26 мая, когда выпал небывало крупный град, собралось огромное количество студентов. Они несли гроб своего учителя на руках. Похоронная процессия растянулась на полкилометра, а вдоль университетских зданий на Моховой улице, на всём протяжении Каменного моста, Полянки и Серпуховской улицы стояли толпы народа. В течение двух часов студенты, ученики и товарищи А.И. Бабухина сопровождали тело его в последнем пути на кладбище Данилова монастыря. Прощальные речи у могилы произнесены были В.Ф. Снегирёвым и П.П. Викторовым».

На гранитном памятнике Бабухину был укреплен бронзовый барельеф с изображением трёх книг и сконструированного им микроскопа. На



Восстановленное надгробие памятника А.И. Бабухина
(автор – Д.А. Юнаковский, заказчик – АО «Ретиноиды»)

книгах надписи: «Физиология», «Гистология» и «Бактериология» — науки, которым он посвятил свою жизнь!

Для увековечивания памяти Александра Ивановича Бабухина на кафедре создан мемориальный кабинет, проводились конференции «Бабухинские чтения». 8 июня 2001 года перед зданием Медицинского института был открыт бронзовый бюст, скульптор — Д.А. Юнаковский.

Первое прижизненное упоминание имени проф. Бабухина относится к 1885 году. Л.Ф. Змеёв опубликовал «Словарь врачей, получивших степень доктора медицины в Императорском Московском университете до 1863 года».

Статьи, посвящённые А.И. Бабухину, начали выходить уже сразу после его смерти:

— А. Велларе. Энциклопедический медицинский словарь. — С.-Петербург, 1892, т. 1. с. 325. — Ф.А. Брокгауз, И.А. Эфрон.

— Энциклопедический словарь «Россия». — С.-Петербург, 1898, т. 1. с. 766 и др. Его имя включено в Большую советскую энциклопедию (1928 г., 1977 г.) и другие справочные издания.

В.В. Титова

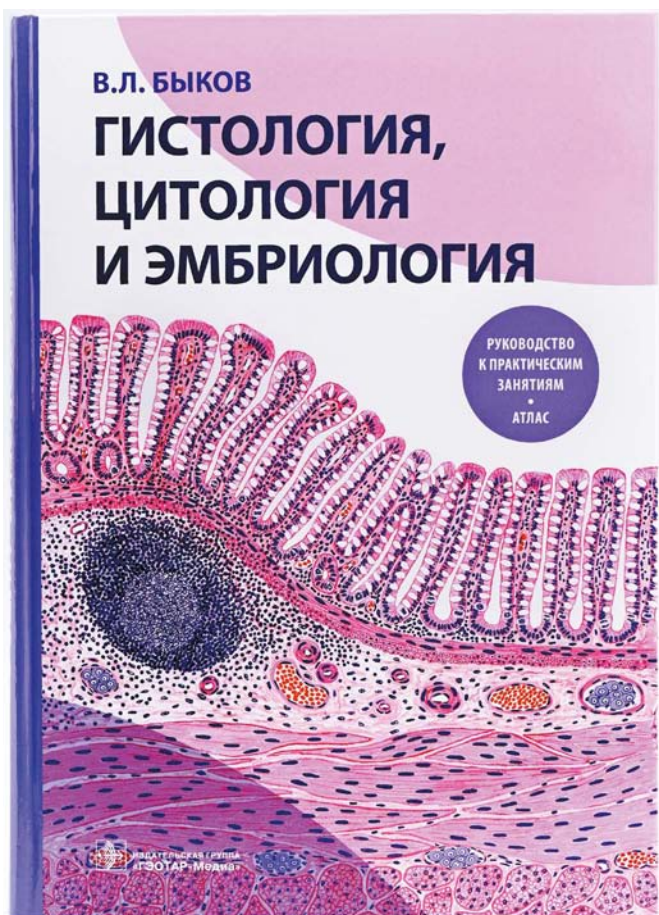


Стоят: Галина Юрьевна Юкина, Илья Юрьевич Тиссен, Ирина Валерьевна Леонтьева, Елена Анатольевна Савищенко, Наталья Борисовна Соколова.
Сидят: Елена Анатольевна Исева, Оксана Мирославна Павлова, Регина Александровна Александрова, **Владимир Лазаревич Быков**, Ольга Георгиевна Ляшко, Виолетта Валерьевна Кулаева (2016 г.)

ОТЗЫВ О КНИГЕ

В. Л. Быков. Гистология, цитология и эмбриология.
Руководство к практическим занятиям. Атлас

Владимир Лазаревич Быков бесспорно являлся ведущим гистологом страны. Отличительная особенность учебного пособия — это рисунки гистологических структур, над которыми автор работал не менее 15 лет, предварительно выпустив несколько учебников для студентов-медиков. Книга хорошо структурирована: выделены цель издания, её медицинская направленность, теоретические сведения, количественные данные, чёткое описание каждого препарата. Даны рекомендации по использованию руководства в других формах учебной работы.



Глава I посвящена подготовке материала и методологии микроскопического исследования тканей органов. Содержит несколько подглав: подготовка материала для гистологического и электронно-микроскопического исследования. Приведены контрольные вопросы.

Глава II посвящена устройству светового и электронного микроскопов, правилам микроскопирования.

В главе III представлены как общие, так и частные правила анализа препаратов, принципы идентификации клеток и тканей, алгоритм изучения органных структур по их срезам, даны рекомендации по зарисовке гистологических препаратов и электронных микрофотографий.

Главы IV–V посвящены общим и частным вопросам гистологии, цитологии и эмбриологии.

Главы написаны по общей схеме, снабжены списком литературы и подробным предметным указателем. Книга написана на 1031 страницах формата А4, содержит многочисленные врезки, облегчающие чтение текста, и может быть выдвинута на соискание именной премии.

*Академик РАЕН, докт. мед. наук, проф.
В.И. Ноздрин*

НОВЫЕ ПОСТУПЛЕНИЯ В МУЗЕЙ ИСТОРИИ ФАРМАЦИИ АО «РЕТИНОИДЫ»



pharmhistory.ru

В конце ноября 2022 г. в экспозицию нашего музея поступил необычный объект. Это отечественный бинокулярный стереоскопический микроскоп 1947 г. (рис. 1). Такой подарок нам сделал давний коллега и друг Ноздрин В.И., доктор медицинских наук, профессор Валерий Васильевич Семченко (г. Омск).

Микроскоп находится в полной комплектации, упакован в оригинальный заводской деревянный ящик, в отличном рабочем состоянии. Собрав его, мы обнаружили, что уже встречались с такой конструкцией микроскопа. Подобный аппарат находится в экспозиции гистологического музея ФГБУ ВО «Медицинский институт Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева» Минздрава РФ, собран и подарен институту профессором Ноздриным В.И. Эти микроскопы отличаются между собой лишь фирмой-изготовителем: экземпляр музея гистологии произведён

фирмой Carl Zeiss, Jena, а наш — Павшинским заводом точной механики № 69, который был эвакуирован в начале войны из Красногорска в Новосибирск. Установить это удалось лишь после того, как был проанализирован полный список логотипов оптических заводов СССР и России (рис. 2).

Отечественная модель дополнительно оснащена специальными подставками под предплечье, обеспечивающими возможность длительной работы. Микроскоп предназначен для рассматривания мелких объектов при сравнительно небольших увеличениях (от 13,8х до 45х) и большом поле зрения (от 5,13 до 14,15 см²). Он использовался при исследовании мелких организмов (например, насекомых и т. п.), биологических тканей и особенно при препарировании. Мы убеждены, что этот дар займёт достойное место в нашем Музее истории фармации АО «Ретиноиды».

К.С. Гузев



◀ **Рис. 1.** Бинокулярный стереоскопический микроскоп (инв. номер 11834)

▼ **Рис. 2.** Логотип Павшинского завода точной механики № 69 им. Ленина



ПОЧТОВЫЕ ВЕСЫ ФИРМЫ PH. J. MAUL (ГЕРМАНИЯ)

Как известно, весы бывают разные — весы для взвешивания железнодорожных вагонов, автомобилей, паллет с товаром, мешков и других тяжёлых предметов. Есть весы, предназначенные для взвешивания драгоценных камней, золотого песка и лекарств. Но есть весы, на которых взвешивали почтовые отправления (*рис. 1*). Эти весы имеют конструктивные особенности, связанные именно со спецификой объектов взвешивания. Их преимущество заключается в том, что использование гирь в процессе взвешивания не требуется.



Рис. 1. Весы маятникового типа, предназначенные для взвешивания почтовых отправок



Рис. 2. Почтовые весы с двойной шкалой

В нашем Музее истории фармации АО «Ретиноиды» имеются четыре экспоната, которые относятся к весам этого типа.

Процесс обработки почтовых отправок заключался в следующем: письмо клали на специально сконструированную площадку, фиксировали массу отправления по имеющейся шкале, умножали её на тариф и взимали плату с отправителя за оказанную услугу. Таким образом, весь процесс принятия письма и взимание оплаты за эту услугу проходил быстро и без ошибок.

Для получения оплаты за более крупные отправления использовали весы с двойной шкалой (*рис. 2*). Эти весы имеют более сложную конструкцию и были более универсальными.

Конструкция весов для писем с двумя шкалами разработана фирмой Ph. J. Maul (Philipp Jacob Maul) в начале XX в. На них можно взвесить объект до 500 г. Экспонат нашего музея позволяет взвешивать корреспонденцию массой до 250 г с точностью до грамма, а вес более тяжёлых писем определяется с шагом в 5 г (*см. QR-код*).

Весы производились в Германии фирмой Ph. J. Maul. Об этом свидетельствует логотип, обнаруженный на станине весов (*рис. 3 а, б*). Эти весы также проходили процедуры клеймения и проверки работоспособности (*рис. 3 в*).



pharmhistory.ru

Надпись DÉPOSE, обнаруженная нами на одной детали весов, не является названием фирмы (рис. 3 г). Это французское обозначение официально зарегистрированного знака, типа общепринятого ©, английских trademark — TM и servis mark — SM или немецкого DRGM. Эти знаки могут быть использованы только официальным владельцем этого товарного знака.

Филипп Якоб Мауль

Фирма Ph.J. Maul — Филиппа Якоба Мауля была основана в 1874 году в Гамбурге (Германия) и процветала на протяжении 115 лет во многом благодаря производству весов для писем. Именно по этой причине её основателя часто называют «отцом почтовых весов».

Филипп Якоб Мауль (Philipp Jacob Maul) родился в 1841 году в Германии, недалеко от Гессена. В юные годы он обучался торговле точными инструментами в Кайзерслаутерне, затем был подмастерьем в парижской фирме, занимавшейся производством барометров. Позже он некоторое время работал в Англии, пока в начале 1870 г. не обосновался в Гамбурге.

В 1874 г. Мауль Ф.Я. основал собственную фирму, однако сохранилось очень мало свидетельств того, чем он занимался на протяжении первых лет своей работы. Согласно одной из версий, в эти годы Мауль наладил производство специальных весов для определения качества монет. Это, в частности, подтверждает патент, выданный на его имя в 1877 г. Судя по всему, работа в данной отрасли не приносила производителю желаемого дохода, и в начале 1880 г. выпуск денежных весов пошёл на спад.

В 1888 г. Мауль зарегистрировал собственную торговую марку и сконцентрировался на выпуске почтовых весов и писчих принадлежностей. В оригинальной рекламе 1892 г. его фабрика уже была объявлена как крупнейшее предприятие по производству почтовых весов с годовым объёмом в 60 000 единиц продукта. Причём значительная часть товара уходила на экспорт в Российскую империю и различные уголки Европы. За всю свою историю фирма Мауля Ф.Я. запатентовала не так много моделей весов. Разнообразие ассортимента достигалось за счёт всевозможных вариаций в исполнении моделей, которые отличались размерами, материалами и дизайном.

С 1928 по 1943 г. фирмой руководил Филипп Фридрих Мауль. Он продолжил выпуск почтовых

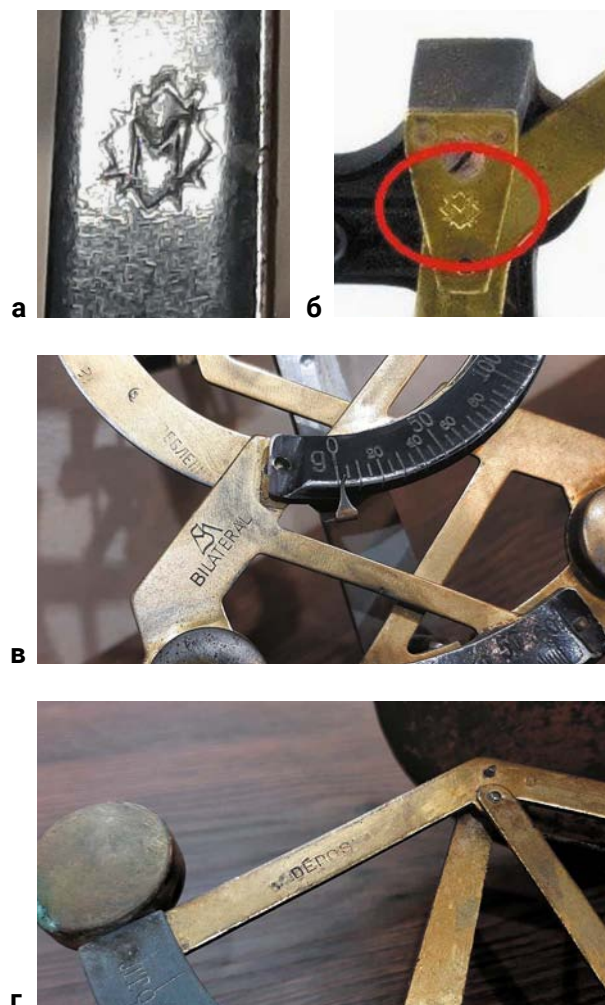


Рис. 3. Надписи на почтовых весах

весов уже ставшей легендарной марки. В 1930 г. в Германии возрос спрос на весы для яиц. Следуя этой тенденции, фирма выпустила четыре разновидности специальных весов. Главное отличие состояло в чаше специальной формы для удобства взвешивания.

В 1936 г. помимо знакомой потребителям марки Ph.J. Maul была зарегистрирована новая — Uг Maul («Оригинальный Мауль»), а перед самым началом Второй мировой войны логотип дополнила надпись с датой основания фирмы. В 1943 г. фабрика была полностью разрушена. Производство весов было восстановлено лишь в 1948 г. Фирма полностью прекратила свое существование в августе 1989 г. [<http://museum.vzvt.ru/istoriya/proizvoditeli-vesov/philip-yakob-maul-oteczovstvih-vesov/>].

С весами фирмы Philipp Jacob Maul можно ознакомиться в экспозиции Музея истории фармации АО «Ретиноиды».

К.С. Гузев

АО «РЕТИНОИДЫ» В ВЫСТАВКАХ И КОНФЕРЕНЦИЯХ

Компания «Ретиноиды» регулярно принимает участие в различных конференциях, выставках и симпозиумах, преследуя при этом различные цели. Это: получение свежей информации об основных трендах развития фармацевтической отрасли, аналитической информации о реальном состоянии фармацевтического рынка, взаимодействии с медицинским сообществом, получение информации в области фармацевтического производства, и, конечно, реклама и продвижение продукции.

Такие сведения, как правило, можно получить на конференциях с участием представителей аналитических агентств, крупных национальных дистрибьюторов, аптечных сетей, профессиональных ассоциаций, а также представителей ведущих фармацевтических предприятий, отвечающих за производство и реализацию лекарственных препаратов. АО «Ретиноиды» участвует в цикле конференций «*PROекции будущего*», организованных компанией «Бионика Медиа». Площадка собирает ведущих экспертов в области аналитики рынка, крупных дистрибьюторов и производителей.

Конференции, посвящённые вопросам производства и качества лекарственных препаратов, также входят в сферу наших интересов. Одним из ведущих мероприятий по этой тематике является *GMP-конференция*, ежегодно проводимая в различных городах при поддержке ФБУ ГИАС и НП и Минпромторга РФ. Организаторы традиционно собирают представителей государственных регулирующих органов и российских фармпроизводителей для обсуждения важных проблем в области регуляторных требований, применения надлежащих практик и обеспечения качества лекарственных средств. Часто организаторы привлекают к работе представителей иностранных государств.

Самым многочисленным является участие АО «Ретиноиды» в мероприятиях, собирающих представителей медицинского сообщества. Целью этих конференций является знакомство дерматологов с лекарственными препаратами АО «Ретиноиды» и новинками нашего ассортиментного портфеля. Доклады, с которыми выступают

наши представители, обычно посвящены особенностям терапии заболеваний кожи при использовании препаратов компании, их эффективности и безопасности. Ежегодно АО «Ретиноиды» проводит десятки подобных мероприятий федерального и регионального значения. Ограничения, связанные с пандемией 2020–2021 гг., вызвали перевод значительного числа мероприятий в дистанционный формат, который мы также поддержали. Снятие санитарно-эпидемиологических ограничений возвращает очное участие наших специалистов, поскольку непосредственное общение с врачами, по нашему опыту, эффективнее дистанционного.

9–11 ноября 2022 года в Перми состоялась 28-я межрегиональная медико-фармацевтическая *выставка-форум МЕДФАРМ*. Компания «Ретиноиды» приняла в ней участие. Помимо обширной деловой программы и работы за стендом, 9 ноября состоялось заседание секции «*Фармацевтический музей как корпоративный ресурс: синергия науки, маркетинга и власти*». Впервые на одной площадке собрались представители фармацевтических музеев из Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Петрозаводска, Перми и Минска. На базе музея «Аптекарьский двор» пермские коллеги организовали знакомство и экскурсию, затем прошло заседание секции, на которой участники поделились опытом. Мы также провели презентацию недавно открытого Музея истории фармации АО «Ретиноиды», рассказали об истории его создания. В завершение приняли решение о создании интернет-площадки, посвящённой истории фармации, оператором которой станет компания АО «Ретиноиды».

АО «Ретиноиды» на протяжении 30 лет оставалось локальным предприятием, реализовывало продукцию на территории Российской Федерации. Исключение касалось только выпускаемых предприятием учебных пособий — гистологических и биологических препаратов, которые пользуются спросом в странах близлежащего зарубежья, в которых система преподавания гистологии и биологии близка к российской.

Сегодня АО «Ретиноиды» ставит цели выхода на внешние рынки. Компания обладает достаточным экспортным потенциалом, реализованном в продуктивном портфеле, производственной инфраструктуре, позволяющей нарастить объёмы выпуска (компания недавно запустила новые мощности), и команде специалистов, способных решать задачи, сопряжённые с экспортом продукции. Отдельные продукты уже начали реализовываться за рубежом, однако полноценные поставки широкого ассортимента — ещё в будущем. Для реализации этих целей АО «Ретиноиды» начало активно участвовать в зарубежных выставках по основному профилю своей деятельности. Подготовлены информационные материалы на английском языке, сделана англоязычная версия корпоративного сайта предприятия.

С 13 по 15 октября 2022 г. в Турции прошла международная выставка *Beauty Istanbul 2022*, посвящённая косметике и продукции для ухода

за кожей и волосами. В выставке приняли участие более 680 компаний из 60 стран. За 3 дня выставку посетило более 16 тыс. человек. АО «Ретиноиды» принимало участие в выставке такого масштаба впервые. На стенде, объединяющем несколько предприятий из Московской области, организованном при поддержке Российского экспортного центра, компания представила линейку косметической продукции для ухода за кожей и волосами, препараты для лечения и профилактики кожных заболеваний, активные фармацевтические субстанции.

Выставочный стенд компании посетили гости из Турции, стран Среднего Востока, Африки, азиатских стран, стран СНГ, а также наши соотечественники. На выставке *Beauty Istanbul 2022* компания АО «Ретиноиды» достигла ряда предварительных договорённостей с представителями зарубежных компаний. Надеемся на дальнейшее продуктивное сотрудничество.





В середине апреля 2023 г. делегация АО «Ретиноиды» посетила традиционную выставку *KOREA ICPI WEEK 2023* в Сеуле, фактически состоящую из шести независимых выставок. В экспозиции участвовали компании Южной Кореи, Китая и Индии, ряда арабских стран.

В разделе *Korea Pharm & Bio* были представлены фармацевтические субстанции, биологически активные вещества и другие активные ингредиенты, а также вспомогательные вещества, применяемые для производства лекарственных и косметических средств.

Большую часть экспозиции составляло промышленное производственное косметическое и фармацевтическое оборудование: реакторы, смесители, фасовочное оборудование, таблеточные прессы, установки по нанесению покрытия в псевдооживленном слое, термостаты, термотоннели и многое другое. Также в изобилии было экспонировано оборудование для оснащения химических и фармацевтических лабораторий. На выставке была представлена разнообразная упаковка, предназначенная для фармацевтической и косметической продукции.



ICPI WEEK 2023

KOREA MAT KOREA COLD CHAIN COPHEX KOREA CHEM
KOREA LAB KOREA PHARM & BIO CI KOREA
2023. 4.18th - 21st KINTEX 1, KOREA



Особый интерес вызвал раздел выставки, посвященный оснащению складских помещений. Были показаны автоматизированные складские участки, оснащенные многоярусными стеллажами, полуавтоматическими и автоматическими электрическими погрузчиками, конвейерными лентами с возможностью сортировки продукции, оборудованием для паллетирования и другими механизмами, облегчающим работу складского подразделения фактически в автоматическом режиме. Некоторые инновационные решения складской логистики могут найти своё применение в будущем складском комплексе предприятия «Ретиноиды».

Отдельно представители компании «Ретиноиды» детально ознакомились с ассортиментом косметической продукции, представленной в торговой сети Южной Кореи. Большое внимание было уделено составам активных и вспомогательных веществ, формам и дизайнерским решениям упаковки.

Делегация АО «Ретиноиды» провела ряд переговоров по вопросам поставки сырья и материалов, упаковки и оборудования как для существующих, так и для вновь создаваемых косметических продуктов. Передано несколько десятков писем

и буклетов с предложениями о сотрудничестве. Компания оценивает визит на выставку как очень информативную и полезную с точки зрения формирования стратегических ориентиров в области



создания новых продуктов для ухода за кожей, профилактики возникновения заболеваний и освоения новых технологий и перспективных производственных практик.

Конечно, кроме работы на международной выставке осталось время и для знакомства с Сеулом. Нам удалось посетить королевский дворец Кёнбоккун, посмотреть традиционную смену караула; прогуляться по древним улочкам деревни Букчон, органично вписавшихся в ландшафт мегаполиса; подняться на гору Намсан, вершину которой украшает Сеульская телебашня — один из символов современного Сеула; полюбоваться панорамой города со смотровой площадки небоскрёба Lotte World Tower.

К.С. Гузев, К.В. Ноздрин





Торгово-промышленная палата
Российской Федерации

БЛАГОДАРСТВЕННОЕ ПИСЬМО

*Акционерному обществу
Фармацевтическое научно-производственное
предприятие «Ретиноды»*

*От имени Торгово-промышленной палаты
Российской Федерации выражаю благодарность
за вклад в развитие экономики городского округа
Балашиха, активное взаимодействие с Союзом
«Балашихинская торгово-промышленная палата» и в
связи с 25-летием Союза «Балашихинская торгово-
промышленная палата».*

Желаю успехов в реализации намеченных планов.

Президент
Торгово-промышленной палаты
Российской Федерации

С. Н. Катырин

16 сентября 2022 года

ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ЗА 2022 Г.

1. Алексеев А.Г., Горбунова М.В., Крот С.А., Костяева М.Г., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Хочунская Н.А., Старокольева Н.Н., Крючкова Н.С., Архипова Т.В., Ивайкин С.В., Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Сравнительное изучение влияния мазей с гидрохиноном и арбутином на содержание пигмента в эпидермисе ушной раковины морских свинок породы «Агути» // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 80–85.
2. Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. № 4. С. 67–75.
3. Антиля А.Э., Бубнова Н.А., Шатиль М.А., Чернышёв О.Б., Карпова А.В., Петрова С.Ю. Оценка клинической эффективности мази Стизамет® в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей // Инфекции в хирургии. Том. 19. 2022. № 1. С. 14–19.
4. Гузев К.С. Возрождение химической промышленности России в советский период (1917–1927 гг.). Часть 1 // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. № 1. С. 15–18.
5. Гузев К.С. Возрождение химической промышленности России в советский период (1917–1927 гг.). Часть 2 // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. № 2. С. 11–15.
6. Гузев К.С. Возрождение химической промышленности России в советский период (1917–1927 гг.). Часть 3 // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. № 3. С. 23–29.
7. Гузев К.С. Еженедельный научно-промышленный журнал «Дрогист». Сборник материалов IV международного симпозиума, г. Белгород, 25–27 мая 2022 г. С. 222–224.
8. Гузев К.С. Из истории производства аптечной посуды // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 21–31.
9. Крот С.А., Костяева М.Г., Бородин В.В., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Хочунская Н.А., Старокольева Н.Н., Крючкова Н.С., Архипова Т.В., Ивайкин С.В., Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Влияние шампуня с нафталанской нефтью на кожу крыс-самцов линии Vistar разной массы // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 70–75.
10. Крот С.А., Ноздрин В.И. Лечебные косметические средства АО «Ретиноиды». // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 55–61.
11. Луферов А.Н., Фёдорова Л.Ф. Отзыв на качественные характеристики микропрепаратов по курсу ботаники // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 97.
12. Новошинская В.А. В музее Орловского медицинского института появился уникальный экспонат-справочник «Орловские лекари» // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 87–89.
13. Ноздрин В.И. Как всё начиналось. // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 65–67.
14. Ноздрин В.И., Крот С.А., Скребнева Е.Н., Бородин В.В., Архипова Т.В., Крючкова Н.С., Пустовая К.Н., Хочунская Н.А. Фототоксические свойства кремов с гидрохиноном и арбутином при накожном нанесении крысам-самцам линии Wistar // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 49–53.
15. Ноздрин К.В., Бородин В.В., Крот С.А., Скребнева Е.Н., Аванесова Н.И., Архипова Т.Е., Крючкова Н.С., Старокольева Н.Н., Хочунская Н.А., Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Влияние мази Стизамет® на заживление ожоговых ран у крыс в стандартных условиях // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 59–63.
16. Ноздрин К.В., Гузев К.С., Гузев Е.К. Почему под-стаканник // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 91.

17. Ноздрин К.В., Титова В.В. Концепция музея истории фармации «Ретиноиды» // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 5–11.
18. Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции её нарушений // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. № 3. С. 24–33.
19. Пустовая К.Н. Гистоструктура кожи при клещах рода Demodex. // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 64–68.
20. Пустовая К.Н., Костяева М.Г., Ноздрин В.И. Морфологические проявления взаимоотношений клещей рода Demodex с организмом человека // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 36–37.
21. Пустовая К.Н., Ноздрин В.И. Влияние факторов внешней среды на жизнеспособность клещей рода Demodex. Сборник трудов 15-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики». Москва, 15–17 марта 2022 г. С. 63.
22. Рыжов А.Н., Карпова А.В., Добрынин, Бубнова Н.А., Петрова С.Ю. Опыт применения тонизирующего геля LAVRIK® и антисептического лосьона LAVRIK® для ухода за кожей больных с ограниченными двигательными возможностями на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях многопрофильного инфекционного стационара // Паллиативная медицина и реабилитация. 2022. № 3. С. 48–54.
23. Скребнева Е.Н., Бородин В.В., Аванесова Н.И., Архипова Т.В., Костяева М.Г., Хочунская Н.А., Пустовая К.Н., Крючкова Н.С., Ноздрин В.И. Изучение фототоксических свойств препаратов «Ретинола пальмитат», «Ретасол®», «Ретиновая мазь 0,05%», «Ретиновая мазь 0,1%» на крысах самца линии Wistar при многократном накожном нанесении // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 38. С. 40–44.
24. Смирнов В.С. О применении метилурацила как фотозащитного средства // Альманах «Ретиноиды». М.: АО «Ретиноиды», 2022. Вып. 37. С. 55–57.

ДИССЕРТАНТЫ И НАУЧНЫЕ СОТРУДНИКИ

В.И. Ноздрин — академик РАЕН,
доктор медицинских наук, профессор

Алексеев А.Г., доцент.

Изучал пигментные клетки кожи, монография.
Уехал из Орла.

Архапчев Ю.П., доктор фармацевт. наук.

Изучал ретинола пальмитат и ретиноевую кислоту.
На предприятии не работает.

Волков Ю.Т., профессор в Ирландии.

Учебник. Умер.

Горелова М.В., доцент.

Изучала взаимодействие кератиноцитов. Освоила гистологию,
анатомию человека, судебную медицину.

Гузев К.С., доктор фармацевт. наук.

Занимался ретинола пальмитатом. Монография.

Жучков С.А., доцент.

Занимался ретиноевой кислотой. Монография.
Ушёл из медицинского института.

Иванова И.А., практикующий косметолог.

Калинина О.В., доцент.

Монография. Освоила гистологию и дерматовенерологию.

Крутых Е.Г., доцент.

Занимался медицинским дёгтем. Психиатр.

Первушина А.В., доцент.

Монография. Преподаватель-практик.

Пьявченко Г.А., доцент.

Учебник. Переехал в Москву.

Сазыкина Л.Н., практикующий врач.

РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск 39

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 12.10.2023.
Формат 60×90 1/8. Гарнитура Warnock.
Печать офсетная. Бумага мелованная.
Усл. печ. л. 47. Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-4465-3946-8



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



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

НОВИНКИ КОМПАНИИ

Компания «Ретиноиды» считает приоритетным направлением своей деятельности заботу о коже наших покупателей!



Гель после укусов насекомых Азудол®

- Успокаивает и охлаждает кожу
- Снимает неприятные ощущения в месте укуса
- Предупреждает расчёсывание

8 и 20 мл

**после укусов
НАСЕКОМЫХ
И КОНТАКТОВ
СО ЖГУЧИМИ
РАСТЕНИЯМИ**



Мыло твёрдое дегтярное Берестин® для рук и тела

90 г

- Бережно очищает кожу
- Подходит для ежедневного применения
- Оказывает успокаивающее действие на кожу
- Для всех типов кожи



Эмульсия с нафталанской нефтью Нафтадерм®

для принятия ванн

- Улучшает состояние кожи и восстанавливает её функции
- Обладает омолаживающим эффектом
- Оказывает расслабляющее действие

250 мл



Мыло жидкое дегтярное Берестин®

для рук и тела

- Бережно очищает кожу
- Оказывает успокаивающее действие на кожу
- Подходит для ежедневного применения
- Для всех типов кожи

300 мл



www.retinoids.ru

СУХОСТЬ

КОЖИ?

РАДЕВИТ® АКТИВ

Лекарственный препарат
с доказанной эффективностью

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

УСТРАНЯЕТ СУХОСТЬ КОЖИ

Мазь Радевит® Актив оказывает активное лечебное действие на кожу: эффективно устраняет сухость и шелушение, снимает воспаление и болезненный зуд, способствует быстрому заживлению микротрещин, нормализует естественные процессы регенерации кожи.

СМЯГЧАЕТ И УВЛАЖНЯЕТ

Мазь Радевит® Актив, благодаря активным ингредиентам, нацеленным на поддержание естественной ревитализации кожи, способен быстро восстановить прежнюю мягкость и эластичность, придать коже здоровый вид. Радевит® Актив поможет коже стать нежной и бархатистой.

РУ № 000330/01

ПИТАЕТ И НАСЫЩАЕТ ВИТАМИНАМИ

Мазь Радевит® Актив, благодаря содержащемуся в ней витаминному комплексу, оказывает противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты, предохраняет кожу от потери влаги, смягчает и питает её, нормализует процессы кератинизации, предотвращает появление нежелательных высыпаний и первых признаков старения.



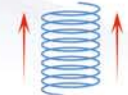
Целенаправленное
воздействие
витаминов



www.radevit.ru



увлажняет
и питает кожу



повышает
эластичность



не вызывает
аллергию



подходит для
рук, лица и тела



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ