

РЕТИНОИДЫ

Альманах

Выпуск 4

RETINOIDS

Almanac

Volume 4

РЕТИНОВАЯ МАЗЬ

Unguentum retinoici

ФНПП “Ретиноиды” – 1997

Альманах “Ретиноиды” - это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях ретиноидов отечественного производства. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических и лечебных свойств витамина А и ретиноидов, а также аптечным работникам.

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

© - “Retinoids” Ltd. All rights reserved. Neither this book, nor any part of it may be transmitted, reproduced in any form or translated into other languages without official permission from the publisher. Authors' conceptions does not necessary coincide with publisher's point of view.

© - ФНПП “Ретиноиды”, фармацевтическое научно-производственное предприятие.

**111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2. тел.: (095) 306-97-00;
тел./факс (095) 176-19-28**

РЕТИНОВАЯ МАЗЬ - НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ

Сотрудники фармацевтического научно-производственного предприятия "Ретиноиды" за счет собственных средств разработали новое лекарственное средство с 13-цис-ретиноевой кислотой (13цРК) - одной из биологически активных форм витамина А. Препарат получил название "**Ретиновая мазь**". Мазь выпускается в различной концентрации - 0,01%, 0,05% и 0,1% 13цРК, что позволяет наиболее оптимально применять ее при лечении заболеваний кожи в соответствии с индивидуальными особенностями больных.

Препарат одобрен Государственным институтом доклинической и клинической экспертизы лекарств и Фармакопейным Государственным комитетом МЗиМП РФ.

Состав мази запатентован.

Выдан Всероссийский сертификат качества.

Ретиновая мазь предназначена для лечения папуло-пустулезных угрей, себореи, розовых угрей, периорального дерматита. Препарат проходил клинические испытания на кафедрах дермато-венерологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, в Нижегородском НИКВИ и Московском лечебно-косметическом центре "Даная".

Ретиновая мазь выпускается в алюминиевых тубах по 35 г, упакованных с листком вкладышем в конвалюту.

Препарат применяется по назначению врача и реализуется через аптечную сеть.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

29.07.96 г.

П Р И К А З

№ 302

М о с к в а

О разрешении
медицинского
применения

Выписка из Приказа

В соответствии с "Положением о Министерстве здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации", утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 1994 года № 797

ПРИКАЗЫВАЮ :

1. Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники (Р.У. Хабриев):
...1.2. Передать соответствующую документацию (регистрационные удостоверения, инструкции по медицинскому применению, временные фармакопейные статьи) на лекарственные средства, указанные в приложении, следующим организациям:
...1.2.8. Фармацевтическому научно-производственному предприятию "Ретиноиды", г. Москва (п. 8).
2. Разработчикам, указанным в пунктах 1.2.1. - 1.2.8., передать промышленные регламенты на лекарственные средства Управлению медицинской промышленности Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации.
3. Утвердить краткие аннотации на лекарственные средства, разрешенные к медицинскому применению (приложение 2).
4. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра А.Е. Вилькена.

Министр

А.Д. Царегородцев

Приложение к приказу Министерства здравоохранения и
медицинской промышленности Российской Федерации

№ 302 от 29 июля 1996 г.

С П И С О К

лекарственных средств, разрешенных
к медицинскому применению
Выписка

...Б. Лекарственные формы

...8. Мазь ретиноевая
0,01%, 0,05% и 0,1%

Дерматологическое
средство

Начальник Инспекции государственного контроля
лекарственных средств и медицинской техники

Р.У. Хабриев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ 96/302/8

Настоящее удостоверение выдано Фармацевтическому научно-производственному предприятию "Ретиноиды" (г. Москва) в том, что в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 302 от 29 июля 1996 года лекарственное средство под названием "Мазь ретиноевая" 0,01%, 0,05% и 0,1% в виде лекарственной формы - мазь, состава ВФС 42-2751-96 зарегистрировано в Российской Федерации и разрешено для медицинского применения и промышленного выпуска.

Начальник Инспекции государственного
контроля лекарственных средств
и медицинской техники

Р.У. Хабриев

Начальник Бюро по регистрации лекарственных
средств, медицинской техники и изделий
медицинского назначения

Г.Н. Колесникова

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
КОМИТЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

ПАТЕНТ
№ 2004240

на ИЗОБРЕТЕНИЕ

**"ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОНГЛОБАТНОЙ ФОРМЫ УГРЕВОЙ СЫПИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ, СВЯЗАННЫХ С
НАРУШЕНИЕМ КЕРАТИНИЗАЦИИ"**

Патентообладатель: Фармацевтическое научно - производственное предприятие "Ретиноиды"

Страна: Российская Федерация

Авторы : Ноздрин Владимир Иванович и
Гузев Константин Сергеевич

Приоритет изобретения 24 декабря 1992 г.

Дата поступления заявки
в Роспатент 24 декабря 1992 г.

Заявка № 92014370

Зарегистрировано в Государственном
реестре изобретений 15 декабря 1993 г.

Изобретение относится к медицине и может быть использовано в производстве лекарственных средств, непосредственно касается препарата для наружного применения, а именно мази, содержащей 13-цис-ретиноевую кислоту (13цРК). Препарат, содержащий ретиноиды, водно-эмульсионную основу, антиоксиданты и эмульгаторы Высокоэффективный, малотоксичный, стабильный, экономически выгодный препарат, предназначенный для лечения тяжелых дерматологических заболеваний.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ

УТВЕРЖДЕНО

Приказом Министра здравоохранения
и медицинской промышленности РФ

№ 302 от 29 июля 1996г.

ВРЕМЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Unguentum Retinoici 0,01%, 0,05%, 0,1%
Мазь ретиноевая 0,01%, 0,05%, 0,1%

ВФС 42-2751-96
вводится впервые

Срок введения установлен с 29 июля 1996 г.
Срок действия до 31 декабря 1999 г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на мазь Ретиноевую (13-цис-ретиноевая кислота) 0,01%, 0,05%, 0,1%, применяемую в качестве лекарственного средства.

Фармакологическое действие. Средство для лечения угревой болезни.

Статья содержит следующие сведения о препарате: описание, подлинность препарата, поглощающие примеси, определение средней массы содержимого упаковки; количественное определение содержания 13-цис-ретиноевой кислоты в препарате, определение содержания антиоксидантов бутилокситолуола (БОТ) и бутилксианизола (БОА) с примечаниями; микробиологическую чистоту и др.

Реактивы, приведенные в настоящей Фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи СССР X и XI, вып. 1 и 2.

Директор ФНПП "Ретиноиды"
академик РАЕН, доктор мед. наук

В.И. Ноздрин

Председатель Фармакопейного
комитета, академик МАИ

Ю.Ф. Крылов

Главный ученый секретарь,
кандидат фарм. наук

В.Л. Багирова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УТВЕРЖДЕНО
Фармакологическим
Государственным комитетом
4 ноября 1995 г.

ИНСТРУКЦИЯ по применению
МАЗЬ РЕТИНОЕВАЯ 0,01%, 0,05%, 0,1%
UNGUENTUM RETINOICI 0,01%, 0,05%, 0,1%

Регистрационный номер 96/302/8

Однородная мазь светло-желтого цвета, содержит 13-цис-ретиноевую кислоту на водно-эмульсионной основе.

Фармакологические свойства. Ретиноевая кислота представляет собой одну из биологически активных форм витамина А. Она способствует нормализации терминальной дифференциации клеток, тормозит гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчает его эвакуацию. За счет этого снижается выработка кожного сала, облегчается его выделение, нормализуется состав, снижается воспалительная реакция вокруг желез. Мазь оказывает антисеборейное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие; усиливает процессы регенерации в коже.

Показания к применению. Папуло-пустулезные угри, себорея, розовые угри, периоральный дерматит.

Способ применения и дозы. Мазь наносят тонким слоем 2 раза в день через 20-30 минут после умывания. Продолжительность лечения - 4-6 недель.

Побочное действие. На второй неделе после лечения возможно возникновение реакции обострения - появление новых высыпаний, зуда, отечности и покраснения кожи. При резко выраженной реакции рекомендуется прекратить лечение на 2-4 дня до ее стихания. В отдельных случаях наблюдается непереносимость препарата - в первый-второй день применения появляются зуд и отечность, пятнисто-папулезные высыпания. В таких случаях следует отменить препарат и назначить противовоспалительное лечение. При длительном применении возможно развитие симптомов хронического гипервитаминоза А (хейлит, сухость кожи лица и слизистых оболочек и др.)

Противопоказания. Беременность, кормление грудью; не следует назначать препарат женщинам, планирующим беременность. Применять с осторожностью при хронических заболеваниях печени, почек, хроническом панкреатите, декомпенсации сердечной деятельности. Мазь не следует назначать больным, получающим другие препараты из группы ретиноидов.

Форма выпуска. Тубы по 35 г.

Условия хранения. В сухом защищенном от света месте при + 4° С. Замораживания не допускать. Отпускают по рецепту.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ С 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ (13цРК)

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков, К.С. Гузев, А.В.-К. Масюлис
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. Под действием мази с 13цРК эпителиально-клеточные структуры кожи изменяются однонаправленно: происходит омоложение и рост тканевых и органных структур за счет снижения терминальной дифференцировки. Эффект - дозозависимый и обусловлен участием мезенхимно-клеточных элементов дермы. Мазь с 13цРК дозозависимо активирует макрофагальное звено клеточного иммунитета и увеличивает в селезенке содержание Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: 13-цис-ретиноевая кислота, эпидермис, макрофаги, Т-лимфоциты.

Summary. Under the influence of the ointment containing 13cRA epithelial-cell structures of skin change specifically: the ointment causes the rejuvenescence and growth of tissue and organ structures due to the decrease of terminal differentiation. The effect is dose dependent, while mesenchymal-cell elements of derma also contributing to it. The 13cRA ointment creates dose dependent activation of cellular immunity at the level of macrophages and increases the concentration of T-lymphocytes in spleen.

Key words: 13-cis-retinoic acid, epidermis, macrophages, T- lymphocytes.

ВЛИЯНИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОЖИ

Исследование проведено на половозрелых самках крыс Вистар массой 200-300 г, которым на выстриженные участки кожи спины ежедневно в течение 90 дней наносили по 0,5-0,7 г мази, содержащей 0,01%, 0,05%, 0,1% или 0,5% 13цРК. Контролем служили интактные животные и животные, получавшие мазевую основу. Каждая группа включала по 40 крыс. Эвтаназию животных проводили на 7, 30, 60 и 90 сутки эксперимента парами хлороформа. Образцы кожи фиксировали в смеси формалина, этанола и ледяной уксусной кислоты. В парафиновых срезах, окрашенных рутинными красителями, анализировали гистоструктуру эпидермиса и дермы.

Установлено, что накожное нанесение мази с 13цРК в течение недели сопровождается гиперплазией эпидермиса с разрыхлением его рогового слоя, лимфоидной инфильтрацией сосочкового слоя дермы и обильным проникновением мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов) в ростковую зону эпидермиса. Дозозависимые изменения, которые возникают в коже под действием 13цРК, распространяются в основном на ее эпителиально-клеточные структуры.

Мазь с 13цРК стимулирует рост волосяных влагалищ. Это выражается в увеличении их длины и толщины, а также количества на единицу площади. Наиболее ярко эффект проявляется при аппликации мази с 0,01% 13цРК. С повышением дозы вещества рост волос прекращается.

Накожное нанесение мази с 13цРК сопровождается увеличением количества и поперечных размеров сальных желез, изменением соотношения типов себоцитов в сторону накопления менее зрелых клеток 1-2 типов. Эффект является дозозависимым.

К 30-му дню опыта у животных, получавших мазь с 0,01% 13цРК, развивалась гиперплазия эпителия в основном за счет шиповатого и зернистого слоев. Толщина эпидермиса составила в целом $49,72 \pm 3,60$ мкм. Зернистый слой состоял из 2-3 рядов клеток с выраженными гранулами кератогиалина. Волосяные фолликулы встречались с частотой $4,4 \pm 0,54$ на единицу площади и по стадиям развития распределялись следующим образом: телоген - 8,7%; ранний анаген - 8,7%; поздний анаген - 13%; катаген - 69,6%. Сальных желез встречалось $3,3 \pm 0,22$ на единицу площади, а ширина их концевых отделов составляла $90,28 \pm 5,31$ мкм. В сальных железах встречались клетки в основном 1-го и 2-го типа. В дерме существенных изменений не выявлено.

При применении мази с 0,05% 13цРК явления гиперплазии в эпидермисе нарастали. Эпидермис утолщился как за счет увеличения количества слоев (6-7 слоев), так и за счет увеличения размеров клеток. Толщина эпидермиса составила $55,10 \pm 2,16$ мкм. Утолщение происходило за счет слоя шиповатых эпителиоцитов и зернистого слоя. Зернистый слой состоял из 2-4-х слоев эпителиоцитов. Гранулы кератогиалина были меньше по размеру и количеству, чем в предыдущей серии. Наблюдалось также незначительное утолщение рогового слоя. Среди эпидермальных эпителиоцитов встречались клетки с вакуолизированной цитоплазмой, увеличенные в размере. Волосяные влагалища встречались с частотой $6,67 \pm 0,71$ на единицу площади. По стадиям развития они распределялись следующим образом: телоген - 23%; ранний анаген - 8%; поздний анаген - 19,5%; катаген - 50%. Сальные железы встречались с частотой $4,83 \pm 0,41$ на единицу площади и состояли в основном из клеток 1-2-го типов. Ширина их концевых отделов составила $88,76 \pm 10,34$ мкм. В дерме отмечалось скопление лимфоцитов в непосредственной близости от эпидермиса.

При аппликации мази с 0,1% 13цРК на фоне относительного утолщения эпидермиса ($46,4 \pm 5,72$ мкм) отмечался пикноз ядер эпидермоцитов. Клетки зернистого слоя дифференцировались с трудом из-за почти полного отсутствия в них гранул кератогиалина. Роговой слой был значительно утолщен, в отдельных роговых чешуйках наблюдались остатки ядер. Эпителиальный пласт в устьях волосяных влагалищ значительно расширялся. Волосяные влагалища встречались с частотой $5,22 \pm 0,42$ на единицу площади. По стадиям развития они распределялись следующим образом: телоген - 10,6%; ранний анаген - 0%; поздний анаген - 12,8%; катаген - 76,6%. Сальные железы содержали клетки 1-2-го типов, встречались с частотой $3,11 \pm 0,32$ на единицу площади, их ширина уменьшалась относительно предыдущих двух серий до $59,74 \pm 7,22$ мкм.

К 60-му дню опыта в препаратах от животных, получавших 0,01% мазь с 13цРК отмечено следующее: эпидермис гиперплазирован; толщина его составляет $48,34 \pm 3,86$ мкм; толщина зернистого слоя - 1-3 ряда клеток; общая толщина эпидермиса - 6-7 слоев клеток. Роговой слой - без особенностей. Волосные влагалища встречаются с частотой $5,75 \pm 0,56$ на поле зрения. 13% из них находится в стадии телогена, 21,7% в стадии раннего анагена, 43,5% в стадии позднего анагена, а 21,7% в стадии катагена. Сальные железы встречаются с частотой 3,25 на поле зрения, их ширина составляет 80,04 мкм. В сальных железах встречаются клетки 1-3-го типов. Толщина дермы незначительно увеличена.

У животных, получавших мазь 13цРК 0,05%, эпителий сильно гиперплазирован, состоит из 8-9-ти слоев клеток, толщина его составляла $56,2 \pm 14,4$ мкм. Местами встречались участки истонченного эпидермиса. Толщина зернистого слоя 3-4 ряда клеток, роговой слой также утолщен. В эпидермисе часто встречаются вакуолизированные клетки, в некоторых из них ядра пикнотизированы. Ширина сальных желез в этой группе составила $90,82 \pm 12,55$ мкм. В них встречались клетки в основном 1-2-го типов. Толщина дермы увеличена.

При использовании 0,1% ретиноевой мази эпидермис местами сильно гиперплазирован, местами истончен. Встречаются отдельные участки поврежденного эпидермиса. Размер его утолщенных участков в среднем составляет $114,68 \pm 12,52$ мкм и включает примерно 10-12 слоев клеток. Утолщение эпидермиса происходит за счет всех его слоев. Зернистый слой - до 6-ти рядов клеток, гранулы кератогиалина мелкие, малочисленные. Сильно утолщен роговой слой. Большинство клеток эпидермиса подвержено баллонной дистрофии, ядра пикнотизированы. Имеются участки эпидермиса, инфильтрированные лимфоцитами. В сальных железах встречаются клетки в основном 1-2-го типов, их ширина составляет $77,71 \pm 6,61$ мкм. Дерма примерно той же толщины, что и в предыдущей серии.

К 90-му дню опыта у крыс, получавших мазь 13цРК-0,01 % развивалась умеренная гиперплазия эпидермиса, утолщение рогового слоя и волосных влагалищ. В дерме - расширение капилляров и мелких сосудов, сосуды полнокровны; в глубоких слоях встречаются клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоидных элементов.

У животных, которым наносили 0,05% мазь с 13цРК, изменения в эпидермисе были аналогичны таковым в предыдущей серии. Отличия касаются эпидермальных придатков: волосы находятся преимущественно в фазе активного роста; сальные железы редуцированы в размерах и имеют в своем составе большое число слабодифференцированных себоцитов. Дерма имеет повышенную васкуляризацию за счет сосудов мелкого диаметра, по ходу которых сосредоточены скопления тканевых базофилов. Лимфоидная инфильтрация, отмеченная в предыдущей серии, сохраняется, однако мононуклеары расположены преимущественно в высоких слоях дермы, в непосредственной близости от базальной мембраны.

Эпидермис животных, получавших 0,1% мазь 13цРК, имеет вид мощного толстого пласта, полностью утратившего столбчатое строение эпидермальных пролиферативных единиц; в ряде случаев отмечается акантоз и отек эпидермиса; роговой слой толстый, разрыхленный. Сальные железы редуцированы, имеют в составе низкодифференцированные интенсивно базофильные клеточные элементы. Волосные сумки резко утолщены за счет гиперплазии клеток корневых влагалищ, но в некоторых случаях имеют атипичное строение: редуцированы по длине, деформированы или не имеют волоса. В сосочковом слое дермы - интенсивная, преимущественно лимфоидная инфильтрация с переходом на базальный слой эпидермиса.

Итак, морфологический анализ изменений в коже на 7, 30, 60 и 90 сутки после нанесения мазей с 13цРК позволяет утверждать, что 13цРК дозозависимо модифицирует физиологическую регенерацию эпителиальноклеточных структур и усиливает инфильтрацию дермы иммунокомпетентными клетками и клетками мононуклеарного ряда.

Конкретное проявление действия 13цРК на эпидермис заключается в его гиперплазии за счет утолщения всех слоев, омоложении популяции эпидермоцитов, разрыхлении рогового слоя, уменьшении процессов кератинизации. Волосные влагалища под действием 13цРК переходят в фазу активного роста. Сальные железы перестраиваются таким образом, что в них уменьшается содержание терминально дифференцированных клеток 3-го типа, которые в дальнейшем должны превратиться в кожное сало. Но при этом возрастает содержание мало- и частично дифференцированных клеток 1-2 типов.

Иначе говоря, под действием 13цРК при ее накожном нанесении в виде мазей различной концентрации эпителиальноклеточные структуры кожи изменяются однонаправленно: происходит омоложение и рост тканевых и органических структур за счет снижения терминальной дифференцировки. Эффект - дозозависимый и протекает при участии, либо находится под контролем мезенхимно-клеточных элементов дермы. Высокие концентрации 13цРК при длительном применении могут повреждать эпителий.

Таблица 1. Абсолютные и стандартные показатели концентрации 13цРК в мазях для лабораторных крыс массой 200 г и для человека массой 70 кг.

К-ция 13цРК в мази	Абс. доза 13цРК в 0,5 г мази (мг)	Доза для крысы (мг/кг)	Доза для человека (мг/кг)
0,01%	0,05	0,25	0,0007
0,05%	0,25	1,25	0,003
0,10%	0,5	2,5	0,007
0,5%	2,5	12,5	0,03

Оценивая эти данные, следует учитывать, что на крысах использовались те концентрации мазей, которые могут быть применены у человека. В пересчете на единицу массы тела они неизмеримо выше (табл. 1). Следует учитывать также и зарубежный опыт. Швейцарская фирма Силан выпускает гели и кремы с полностью транс-ретиноевой кислотой (соединение более токсичное, чем 13цРК) в следующих концентрациях: 0,01%; 0,025%; 0,05%; 0,1%.

ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Исследование мази с 13цРК на иммунную систему было проверено как в отношении ее макрофагального звена, так и лимфоцитарного.

Исследование первое. Исследование иммуномодулирующих свойств мази с 13цРК производилось по результатам оценки одного из ключевых звеньев иммунитета - фагоцитозу. О функциональном состоянии системы фагоцитов судили по активности кислородного метаболизма макрофагов в тесте спонтанной хемилюминесценции, по динамике хемилюминесценции при фагоцитозе зимозана и при индукции расpirаторного взрыва растворимым активатором - форболмиристатацетатом. Мазь с 13цРК (0,05%, 0,1% и 0,5%) втирали в кожу уха мышей линии F₁ (C57Bl/6 x CBA) ежедневно в течение 10 дней. Дозировку лекарственного вещества стандартизировали путем выдавливания из тубы одинаковых по длине отрезков мази.

Установлено, что нанесение мазей с 13цРК дозозависимо снижало спонтанную хемилюминесценцию макрофагов. Однако хемилюминесценция макрофагов при фагоцитозе зимозана на низких дозах 13цРК была более высокой, чем на высоких. Сходные изменения этого параметра наблюдались и под действием форболмиристатацетата. Эти данные означают, что 13цРК при кожном нанесении способна дозозависимо активировать макрофагальное звено клеточного иммунитета.

Исследование второе. Другим критерием, по которому оценивали иммуномодулирующее действие мази с 13цРК 0,1 %, был анализ процентного содержания Т- и В-лимфоцитов в популяции селезеночных клеток методом иммунофлуоресценции. В экспериментах использовали козы антитела против Т-лимфоцитов мыши, кроличьи антитела против иммуноглобулинов козы и ослиные антитела против иммуноглобулинов кролика, меченные флуоресцеина изотиоцианатом (для выявления Т-клеток в непрямой реакции иммунофлуоресценции), и козы антитела против иммуноглобулинов мыши, меченные флуоресцеина изотиоцианатом (в прямой реакции иммунофлуоресценции по выявлению В-лимфоцитов на основании наличия иммуноглобулинов на клеточной поверхности). Все исследования проведены на взрослых половозрелых мышах-самцах F₁(C57Bl/6 x CBA) массой 18-20 г. Для каждой изученной группы n = 5. Животных умерщвляли методом цервикальной дислокации.

Таблица 2. Процент Ig-позитивных клеток и лимфоцитов селезенки, дающих положительную реакцию иммунофлуоресценции с антителами против Т-лимфоцитов.

Воздействие	Ig-позитивные клетки (В-лимфоциты)	Т-лимфоциты
Контроль	53,0 ± 3,0	59,0 ± 2,7
Мазь с 0,1% 13цРК:		
1 нанесение	52,7 ± 1,9	58,7 ± 3,2
3 нанесения	51,1 ± 1,6	52,8 ± 4,4
5 нанесений	53,7 ± 0,9	70,3 ± 2,5
7 нанесений	49,4 ± 1,3	64,1 ± 2,3

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что кожное нанесение мази с 13цРК 0,1% сопровождается зависимым от суммарной дозы увеличением содержания Т-лимфоцитов в популяции селезеночных клеток.

Изложенные выше данные позволяют заключить, что мазь с 13цРК способна активировать макрофагальный и Т-клеточный иммунные ответы.

УДК 612.0.14.2:577.161.1

РЕТИНОВАЯ КИСЛОТА - РЕГУЛЯТОР ИММУНОГЕНЕЗА

В.И. Ноздрин
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. Ретиновая кислота, являясь биологически активной формой витамина А, при избыточном введении в организм вызывает изменение клеточной поверхности и осмотической резистентности эритроцитов, что способствует их гибели в селезенке. Это, в свою очередь, служит причиной стимуляции гемопоэза и усиления реакций гуморального и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: витамин А, ретиновая кислота, иммунитет, гемопоэз.

Summary. Retinoic acid can be considered as a biologically active form of vitamin A. When administered in excessive doses, retinoic acid causes alterations of cell surface and osmotic resistance of erythrocytes. The resulting degradation of erythrocytes in spleen induces haemopoiesis and augments immune response of the humoral and cellular immune systems.

Key words: vitamin A, retinoic acid, immunity, haemopoiesis.

По литературным данным биологически активные формы витамина А, к которым относятся цис- и транс-изомеры ретиновой кислоты, необходимы для нормального развития и поддержания функциональной достаточности органов системы крови и иммуногенеза. Гипервитаминоз А снижает показатели иммунитета, а у новорожденных грызунов, содержащихся на диете без витамина А, наблюдается недоразвитие лимфоидных органов. Вместе с тем роль витамина А в механизме развития и поддержания на оптимальном уровне системы иммунитета не раскрыта.

В наших опытах, которые были проведены на лабораторных грызунах, обнаружено следующее:

Морфо-функциональные проявления реактивных изменений *лимфоидных клеток* под действием фармакологических доз производных ретиновой кислоты отражают усиление их образования и повышение

функциональной активности, о чем свидетельствуют увеличение содержания в красном костном мозге и в крови больших, средних и малых форм лимфоцитов; увеличение в корковом веществе тимуса численности пролиферативного пула лимфоцитов с последующим выходом клеток за пределы органа, сопровождающиеся снижением численности тетраплоидных клеток; увеличение в селезенке численности популяций функционально активных лимфоцитов, способных вступать в реакции розеткообразования; увеличение в мезентериальном лимфатическом узле численности популяций лимфоцитов, заселяющих перикортикальную зону и лимфоидные фолликулы; увеличение численности популяций лимфоцитов с ультраструктурными признаками высокой функциональной активности в лимфоидных скоплениях подкожной соединительной ткани, формирующей капсулу вокруг регрессирующей перевивной эпителиальной опухоли.

Морфо-функциональные проявления реактивных изменений *эритроидных клеток* под действием ретиноевой кислоты, отражают повреждение части циркулирующих в кровотоке эритроцитов, удаление поврежденных клеток и усиление эритропоэза. Эти проявления включают в себя: уменьшение в крови содержания эритроцитов, снижение их осмотической устойчивости, концентрации гемоглобина, накопление в крови эритроцитов с измененными тинкториальными свойствами клеточной поверхности; увеличение содержания в красной пульпе селезенки поврежденных фагоцитируемых макрофагами эритроцитов; увеличение численности пролиферирующей части эритроидно-клеточной популяции красного костного мозга с изменением соотношения дифференцирующихся клеток; увеличение в крови численности ретикулоцитов.

Морфо-функциональные проявления реактивных изменений *моноклеарных фагоцитов* под действием фармакологических доз производных ретиноевой кислоты являются устойчивыми, отражают усиление их образования, повышение функциональной активности и включают в себя увеличение численности пролиферирующей части популяции моноцитов в красном костном мозге; повышение способности моноцитов трансформироваться в макрофаги; увеличение содержания макрофагов с высокой фагоцитарной активностью.

Изменение показателей морфо-функционального состояния популяций эритроцитов и лимфоцитов, наблюдаемые у животных в эксперименте, являются однонаправленными с таковыми у лиц, длительно контактирующих с биологически активными формами витамина А, и проявляются в повреждении эритроцитов, увеличении содержания в крови ретикулоцитов, средних и больших форм лимфоцитов, усилении внутрикожной реакции на туберкулин.

Обобщая эти данные, мы выдвинули гипотезу о путях иммуностимулирующего действия ретиноевой кислоты и других биологически активных форм витамина А. Основными звеньями в механизме адъювантного действия фармакологических доз производных ретиноевой кислоты могут быть: а) повреждение избытком веществ форменных элементов крови и других клеток, но прежде всего эритроцитов, как наиболее многочисленных из них; б) удаление поврежденных эритроцитов из кровотока клетками органов системы крови; в) стимуляция гемопоэза; г) аутоантигенное усиление реакции гуморального и клеточного иммунитета.

В литературе возможный механизм иммуностимулирующего действия ретиноевой кислоты не обсуждался. Однако ряд фактов коррелирует с предлагаемой моделью. В частности, известно, что в удалении из кровотока поврежденных эритроцитов принимают участие макрофаги и лимфоциты. Показано, что холодное повреждение эритроцитов может лежать в основе усиления или ослабления иммунной защиты при закаливании и холодной болезни. Известно также, что стимулировать иммунную защиту можно путем аутогемотерапии с использованием крови, содержащей поврежденные предварительно нагретым эритроциты.

УДК

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ

В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.Т. Волков, А.В. Масюлис, И.М. Носова, С.Ф. Дрозд, Н.В. Филатова, М.К. Нурбеков, Ж.Г. Умеров
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. Ретиноевая мазь, содержащая 13цРК, - препарат с высокой биологической активностью, который у животных может повреждать ряд жизненно важных органов. В дозах, эквивалентных таковым у человека, вещество в мази не токсично. Мазь не оказывает алергизирующего, канцерогенного и мутагенного действия. В повышенных концентрациях она обладает местнораздражающим эффектом. Витамин Е и гидрокортизон снижают побочное действие 13цРК.

Ключевые слова: 13-цис-ретиноевая кислота, токсичность, лечение отравлений.

Summary. Retinoic ointment contains 13cRA and possesses high biological activity. The ointment is capable of damaging vital organs of animals. The same concentrations of 13cRA show no toxicity, when the ointment is applied to human. Retinoic ointment does not provide allergizing, carcinogenic and mutagenous effects. When containing major concentrations of 13cRA, the ointment induces topical irritative effect. Vitamin E and hydrocortisone reduce additional effects of 13cRA.

Key words: 13-cis-retinoic acid, toxicity, treatment of poisoning.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

В опытах на мышах острая токсичность 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК), как субстанции, составила 260 мг/кг (ЛД₅₀), что существенно превышает аналогичное свойство ряда других ретиноидов (см. таблицу 1).

Таблица 1. Ориентировочные ЛД-50 синтетических соединений, структурно близких к биологически активным формам витамина А и его естественным метаболитам, для беспородных мышей-самцов массой 18-20 г.

Соединения	ЛД-50 (г/кг)
ретинола пальмитат	4,8
ретинола ацетат	3,6
13-цис-ретиноевая кислота	0,26
полностью транс-метилретиноат	0,22

Определить острую токсичность ретиновой мази не удалось из-за невозможности достичь необходимой концентрации субстанции в мазевой основе. Вместе с тем, подострая токсичность мази, выявленная в опытах на лабораторных грызунах (крысах, мышах, морских свинках), оказалась достаточно высокой. Так, например, ежедневное накожное нанесение 0,5 г 0,5% ретиновой мази сопровождалось гибелью 86% использованных в опыте крыс Вистар уже после пятой аппликации.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Изучение хронической токсичности было проведено на лабораторных грызунах, которым накожно наносили по 0,5 г ретиновой мази. Концентрация 13цРК и сроки аппликаций приведены ниже в описании конкретных экспериментов.

Периферическая кровь. Аппликацию 0,1% ретиновой мази крысам-самкам Вистар массой 200-230 г проводили ежедневно в течение 10 суток. В периферической крови выявлено небольшое увеличение доли нейтрофилов и снижение доли лимфоцитов. Последнее, вероятно, отражает иммуномодулирующее действие субстанции, связанное со стимуляцией миграции лимфоцитов в ткани.

Биохимические показатели крови. Крысам-самкам Вистар массой 220-240 г ежедневно в течение 14 суток наносили мази, содержащие 0,003%, 0,03% и 0,3% 13цРК. В крови исследовали содержание глюкозы, белка, креатинина, билирубина, холестерина, трансаминаз, щелочной фосфатазы и мочевины. Установлено, что применение указанных мазей в течение 2-х недель не вызывает достоверных изменений исследованных биохимических показателей крови по сравнению с интактными животными и животными, получавшими мазевую основу.

Функциональная активность печени. Крысам-самкам Вистар массой 200-230 г ежедневно в течение 3-х месяцев наносили мази с 13цРК в различных концентрациях (таблица 2). Функциональную активность печени оценивали по тесту с гексеналовым наркозом (80 мг/кг внутривенно).

Таблица 2. Длительность гексеналового наркоза у крыс после аппликации мазей с 13цРК на 90-й день опыта; n = 7.

Воздействие	Длительность сна (мин)
интактные животные	46 ± 3
мазевая основа	49 ± 5
0,01% ретиновая мазь	48 ± 4
0,05% ретиновая мазь	56 ± 3
0,1% ретиновая мазь	45 ± 4

Установлено, что мази с 13цРК не влияют на способность печени метаболизировать гексенал и, следовательно, не угнетают функцию органа.

Функциональная активность почек. Условия постановки опыта такие же, как и в предыдущем опыте. Функциональную активность почек оценивали по объему мочи, выделенной в течение 3-х часов после однократного внутривенного введения 3 мл воды. Результаты исследования, представленные в таблице 3, позволяют считать, что применение в течение длительного срока мазей с 13цРК не снижает способности почек формировать остаточную мочу.

Таблица 3. Влияние мазей с 13цРК на функциональную активность почек крыс; 90-й день опыта; n = 7.

Воздействие	Объем мочи (мл)
интактные животные	3,8 ± 0,3
мазевая основа	3,5 ± 0,5
0,01% ретиновая мазь	3,7 ± 0,3
0,05% ретиновая мазь	3,8 ± 0,4
0,1% ретиновая мазь	3,6 ± 0,2

Функциональная активность иммунной системы. Половозрелым мышам-самцам СВА и С57В1 массой 18-20 г на кожу уха наносили по 0,2 г мази, содержащей 0,01%, 0,1%, 0,5% или 1% 13цРК. В суспензии спленоцитов оценивали процентное содержание Т- и В-лимфоцитов, выявленных реакцией непрямой иммунофлюоресценции с использованием козьих антител против Т- и В-лимфоцитов мыши и кроличьих антител против иммуноглобулинов козы, меченных флюоресцеина изотиоцианатом. О состоянии *фагоцитарной системы* судили по активности кислородного метаболизма макрофагов в тесте спонтанной хемилюминесценции, динамике хемилюминесценции при фагоцитозе корпускулярного активатора - зимозана и при индукции респираторного взрыва растворимым активатором - форболмиристатацетатом (ФМА).

Накожные аппликации мазей с 13цРК в концентрациях 0,01%; 0,1% и 0,5% (или соответственно по 1, 10 и 50 мг/кг) не вызывали иммунотоксических эффектов у мышей двух оппозитивных линий. При местном применении эти мази повышают содержание Т-лимфоцитов в популяции селезеночных клеток мышей линии СВА. У мышей обеих использованных линий нанесение мазей на кожу приводит к стимуляции спонтанной и индуцированной

хемилюминесценции резидентных перитонеальных макрофагов, что свидетельствует об усилении их кислородного метаболизма и фагоцитарной активности.

Обнаруженные изменения количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток являются дозозависимыми и нарастают пропорционально дозе введенного вещества. Дозировка препарата 100 мг/кг (1% мазь), более чем в 10 раз превышающая среднюю терапевтическую дозу, применяемую у человека, является пороговой, при применении которой эффект активации иммунокомпетентных клеток перестает проявляться. Существенного подавления иммунитета при этом, однако, не происходит.

Структурные изменения органов и органовых систем. Крысам-самкам Вистар массой 200-250 г ежедневно в течение 3 месяцев наносили 0,01%; 0,05% или 0,1% ретиноевую мазь. Контролем служили интактные животные и животные, получавшие мазевую основу. Все крысы дожили до конца исследования. Эвтаназию животных проводили на 30-й, 60-й и 90-й дни опыта передозировкой хлороформа.

Анализ органно-соматических показателей позволил заключить, что мазь с 13цРК в концентрациях от 0,01 % до 0,1 % не оказывает существенного влияния на массу сердца, легких, печени, почек, селезенки и тимуса.

Видимых морфологических изменений в органах нервной системы (нервы кожи, нервные ганглии и нервные волокна желудка и кишечника, нейроны сетчатой оболочки, спинного мозга и головного мозга) и сердечно-сосудистой системы (сердце, артерии и вены кожи, печени, почек, селезенки, кишечника, легких) не выявлено.

В легких наблюдались явления гиперемии, усиление периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации клетками мононуклеарного ряда, увеличение количества макрофагов и лимфоцитов в стенках альвеол. Изменения носили дозозависимый характер.

В почках на 30-е сутки опыта наблюдалось полнокровие сосудов, расширение полости капсул нефронов, а в отдельных (не более 5%) почечных тельцах - сморщивание сосудистых клубочков. Через 60 дней изменения были более выраженными. В соединительной ткани обнаруживались многочисленные макрофаги с высоким уровнем фагоцитоза коллоидного угля. Максимальные морфологические сдвиги в структуре нефронов наблюдались к 90-м суткам эксперимента, причем они были наиболее выражены в группе животных, получавших 0,1% ретиноевую мазь (многие почечные тельца деформированы, проксимально каналы лишены щеточной каймы).

В печени к 30-му дню исследования развивалась умеренная очаговая лимфоидная инфильтрация периваскулярной соединительной ткани, снижалось число макрофагов с высокой фагоцитарной активностью. Подобные изменения сохранялись на протяжении последующих 30 суток. К 90-му дню опыта в гепатоцитах, преимущественно локализованных на периферии долек, возникали признаки вакуольной и баллонной дистрофии. Изменения в печени имели дозозависимый характер.

В поджелудочной железе к 60-му и в большей степени к 90-му дню эксперимента наблюдалось дозозависимое увеличение размеров островков Лангерганса.

В кишечнике наблюдалось усиление мононуклеарноклеточной инфильтрации соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, а также снижение содержания бокаловидных клеток в покровном эпителии. Наиболее отчетливо эти эффекты проявлялись к 30-му и 60-му дням опыта. Видимых изменений в гистоструктуре желудка не обнаружено.

Длительное, в течение 90 дней, применение ретиноевых мазей приводило к атрофии надпочечников (площадь как коркового так и мозгового вещества снижалась). Эффект нарастал с увеличением дозы вещества. В щитовидной железе наблюдалось также дозозависимое увеличение содержания и размеров межфолликулярной паренхимы.

В тимусе к 90-му дню исследования отмечено расширение коркового и сужение мозгового вещества, стирание границ между ними. В лимфатических узлах - высокое содержание макрофагов, накапливающих частицы коллоидного угля. В селезенке выявлены дозозависимые изменения объема белой пульпы: к 30-му дню исследования в органе преобладали мелкие лимфоидные фолликулы, к 60-му дню они достигали наиболее крупных размеров, а к 90-му дню - вновь становились мелкими (особенно на высоких дозах 13цРК). При этом граница между белой и красной пульпой становилась менее выраженной.

Таким образом, длительное накожное нанесение мази с 13цРК сопровождается деструктивными изменениями ряда внутренних органов (печень, почка, легкие, надпочечники). Повреждающее действие нарастает с увеличением дозы лекарственного вещества в препарате. Выявленные изменения гистоструктуры органов иммунной системы вероятно отражают дозозависимое иммуномодулирующее действие 13цРК. Оценивая эти данные, следует учитывать, что в эксперименте использовались мази с таким содержанием 13цРК, которое предназначено для лечения определенной группы кожных заболеваний у человека. Животные в данном опыте получали в пересчете на массу тела несравненно более высокие (более чем в 350 раз) дозы субстанции, чем это может иметь место у человека.

МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Беспородным пятнистым морским свинкам обоего пола массой 230-250 г в течение 10 дней наносили на кожу по 0,5 мл 0,25 % спирто-глицеринового раствора 13цРК (испытание вещества в виде субстанции). К 6-му дню опыта у всех животных на месте нанесения раствора возникли гиперемия и отек дермы, утолщение эпидермиса. В последующие дни в месте аппликации раствора возникли участки изъязвлений. На 10-й день опыт был прекращен и образцы кожи подвергнуты гистологическому анализу. Отмечено неравномерное истончение эпидермиса: участки с полным разрушением эпителиоцитов чередовались с участками гиперплазии и гиперкератинизации покровного эпителия. В дерме наблюдались гиперемия и отек, выраженная полиморфноклеточная инфильтрация. Эти данные указывают на повреждающее действие высоких доз 13цРК на кожу.

Местнораздражающее действие мази, содержащей 13цРК, изучали на беспородных морских свинках-самках массой 300-350 г в модели ежедневных кожных аппликаций. Реакцию оценивали по шкале парных баллов (таблица 4).

Таблица 4. Результаты исследований кожнораздражающего действия мазей, содержащих различные концентрации 13цРК; n=10.

Воздействие	Количество аппликаций	Кол-во жив-ных с положит. реакцией	Баллы реакции *
0,1% мазь	20	0	0:0
1,0% мазь	10	1	0:0
5,0% мазь	10	1	0:0
10% мазь	6	4	1:1
мазевая основа	20	0	0:0

*Примечание: первое число - интенсивность эритемы, второе - интенсивность отказа.

Установлено, что, начиная с 6-го дня, 10% ретиноевая мазь вызывает в месте нанесения эритему и отек, что свидетельствует о ее кожнораздражающем действии.

Мышам-самцам СВА и С57В1 в течение 10 дней на кожу уха наносили по 0,2 г ретиноевой мази 0,01%, 0,1%, 0,5% или 1,0%. Контролем служили интактные животные и животные, получавшие мазевую основу. Микроскопические признаки местнораздражающего действия возникали начиная с 5-го дня опыта и выражались в гиперемии и деформации ушной раковины, умеренном гиперкератозе эпидермиса. Признаки системной токсичности (потеря в весе, повышенное потребление воды) проявились только при аппликации 1% ретиноевой мази.

АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Белым беспородным морским свинкам массой 300-350 г на кожу боковой поверхности туловища ежедневно в течение 10 дней наносили мази с 13цРК в различной концентрации. На 11-е сутки на кожу противоположной стороны тела наносили разрешающую дозу препарата с той же концентрацией 13цРК. Реакцию учитывали по возникновению и выраженности эритемы и отека в месте тестирования (таблица 5).

Таблица 5. Результаты исследования сенсибилизирующих свойств мазевой формы 13цРК на морских свинках.

Воздействие	Число аппликаций	Число жив-ных в опыте	Число жив-ных с положит. р-цией
0,1% мазь	20	10	0
1,0% мазь	20	10	0
5,0% мазь	20	10	0
мазевая основа	20	10	0

Полученные данные свидетельствуют о том, что мазевая форма 13цРК в указанных концентрациях не вызывает сенсибилизации морских свинок.

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

В опытах *in vitro* использовали культуру эмбриональных клеток человека ЛЕП-19. Критерием оценки служила трансформация клеток, вызванная циклофосфамидом в нетоксической (10 мкг/мл) концентрации. Перед началом эксперимента определяли цитотоксичность 13цРК (10 мкг/мл). В качестве культуральной среды использовали среду Л-15 с добавлением телячьей сыворотки и глутатиона. Клеточную плотность и цитосруктуру оценивали через 48 и 96 часов инкубации, что приблизительно соответствует вершине логарифмической фазы роста клеток.

Клетки в культурах, подвергнутых действию канцерогена, уже к 48 часу инкубации имели признаки трансформации - потеря первоначальной фибробластической формы, нарушение контактного торможения.

13цРК не оказывала на клетки цитотоксического действия: клеточная плотность в контрольной и опытной сериях была близкой. При исследовании морфологии клеток, культивировавшихся в среде с добавлением 13цРК, изменения, свидетельствующие о их трансформации, зарегистрированы не были. Клетки сохраняли типичную фибробластическую структуру. Следовательно, в избранной дозе (10 мкг/мл) 13цРК не проявляла ни цитотоксического, ни канцерогенного действия на клетки линии ЛЕП-19.

В опытах *in vivo*, поставленных на мышам-самцам линии ВАСв/с, в качестве канцерогена использовали раствор ДМБА (9,10 - диметилбензантрацен) в ацетоне, который наносили на межлопаточную область спины в дозе 200 мкг на животное один раз в неделю в течение 5 недель. В течение последующего месяца учитывали количество образовавшихся папиллом. 13цРК (0,1%) в виде мази и ацетонового раствора апплицировали на кожу в месте нанесения канцерогена ежедневно на протяжении всего опыта.

Таблица 6. Влияние 13цРК на течение канцерогенеза у мышей (70-й день опыта).

Воздействие	Доля жив-ных с папилломами	К-во папиллом у одного животного
интактные	-	-
ацетон	-	-
мазевая основа	-	-
13цРК-раствор	-	-
13цРК-мазь	-	-
ДМБА	86%	3 - 4
ДМБА + 13цРК-мазь	41%	0,7
ДМБА + 13цРК-раствор	40%	0,5

Установлено (таблица 6), что 13цРК в растворе и в составе мази не обладает самостоятельным канцерогенным эффектом. Одновременное нанесение на кожу ДМБА и 13цРК тормозит химический канцерогенез.

МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможное мутагенное действие 13цРК исследовали на чистой ДНК плазмиды pBR 322, которая представляет собой кольцевую молекулу, содержащую два гена устойчивости к антибиотикам Tet^r и Am^r, кодирующие биосинтез соответствующих ферментов. При инкубации 13цРК с чистой ДНК pBR 322 снижения числа трансформантов E.Coli при высеве на соответствующие среды не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии изменений указанных генов и, следовательно, об отсутствии мутагенного эффекта вещества.

Для полного исследования мутагенного действия 13цРК была взята ДНК одноцепочечного бактериофага M13. Эта ДНК содержит от 8 до 10 генов, кодирующих синтез белков оболочки и ферментов, участвующих в редупликации генетического материала бактериофага. Мутагенное действие исследуемого вещества могло выражаться как в резком снижении общего количества фаговых бляшек на газоне клеток XL, так и в уменьшении размеров бляшек по сравнению с контрольным опытом. Такого эффекта 13цРК при совместной инкубации с ДНК фага не давала. Некоторое снижение числа бляшек при максимальных концентрациях 13цРК скорее является следствием ее общего угнетающего действия на рост клеток, либо влиянием непосредственно на компетентные клетки, приводящим к ухудшению их восприимчивости к ДНК фага. Для исследования токсичности 13цРК чашки Петри заливали LB-агаром с постепенно возрастающими концентрациями вещества. После подбора титра ночной культуры клеток JM109 ее разбавляли в соответствующее число раз и высевали на чашки так, чтобы получилось от 100 до 400 колоний. Чашки инкубировали ночь при 37⁰ С. Результаты опыта показали, что препарат слабо токсичен при максимальных концентрациях - изменение титра не превышает 10 - 20 %.

В результате проведенных экспериментов, в которых было проанализировано влияние 13цРК на ряд генов E.Coli, кодирующих ферменты и белки, можно сделать вывод, что исследуемое вещество не обладает мутагенным действием. При максимальных концентрациях 13цРК обладала слабым токсическим действием, угнетающим рост E. Coli.

В опыте in vivo ежедневно в течение 2-х недель мышам-самкам АКР наносили на кожу по 0,5 г 0,1% ретиноевой мази. В мазках красного костного мозга подсчитывали количество делящихся клеток миелоидного и эритроидного рядов на стадии метафазы, учитывая одновременно число клеток с удлинненными или укороченными хромосомами. Установлено, что в сравнении с интактными животными и животными, получавшими мазевую основу, местное применение мази с 13цРК не влияет на количество кроветворных клеток с аномальными хромосомами.

Таким образом, мазь с 13цРК не обладает мутагенным действием.

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРЕДОЗИРОВКОЙ 13цРК

По данным литературы (Терруан, 1969; Машковцев, Ноздрин, 1970; Ноздрин и др., 1978) способностью снижать токсические свойства препаратов витамина А обладают витамин Е и гидрокортизон. Поэтому антидотные свойства при отравлении 13цРК были изучены именно у этих соединений.

Мышам-самкам СВВА массой 20±1 г однократно вводили ректальные свечи, содержащие 13цРК. Антидоты в виде коммерческих лекарственных форм (масляный раствор витамина Е, суспензия гидрокортизона) вводили внутривентриально.

Витамин Е (α-токоферол) отличается малой токсичностью, поэтому величину его максимально переносимой дозы (МПД) определить не удалось - от однократной дозы в 6000 мг/кг животные не гибли. Дальнейшее повышение дозы витамина Е было признано нецелесообразным из-за больших объемов вводимого растворителя. В остром опыте α-токоферол в дозе 2000 мг/кг снижал гибель животных, получавших 13цРК (3000 мг/кг), с 70% до 25 %.

Величина МПД для гидрокортизона была ниже 300 мг/кг и выше 50 мг/кг. Для исследования антидотного действия гидрокортизон использовали в дозе 50 мг/кг. Установлено, что препарат снижал гибель животных, получавших 13цРК (2000 мг/кг), с 50% до 25 %.

Таким образом, гидрокортизон и витамин Е в высоких дозах способны снижать острую токсичность ректальных свечей, содержащих 13цРК.

Крысам-самкам Вистар массой 180-200 г раз в сутки в течение 7 дней наносили на кожу по 0,5 г 0,1%, 0,5%, 1% или 2% ретиноевой мази. Через 2 часа после этого на те же участки кожи накладывали около 0,5 г 1% гидрокортизоновой мази (коммерческий препарат). Гидрокортизоновая мазь задерживала проявления местнораздражающего действия 13цРК.

Следовательно гидрокортизон может уменьшать общее и местное проявление токсичности 13цРК.

УДК

ВЛИЯНИЕ 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (13цРК) НА РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.В. Федотов, В.И. Ноздрин
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. В дозах 1-2 мг/кг/сут 13цРК не оказывает негативного влияния на репродуктивные органы животных, не проявляет эмбриотоксического и тератогенного действия, не нарушает развития потомства. Эмбриотоксическое и тератогенное действие препарата обнаруживается при его использовании в высоких дозах

(50-100 мг/кг/сут). Следует учитывать, что для клинического использования препарата рекомендуются дозы в десятки тысяч раз меньшие, чем те, при которых начинает проявляться его отрицательное действие у экспериментальных животных.

Ключевые слова: 13-цис-ретиноевая кислота, эмбриогенез, тератогенез, репродукция.

Summary. When low doses (1-2 mg/kg/d) of 13cRA are administered, no damaging effects on the reproductive organs of animals as well as no embryotoxicity and teratogenicity are observed and the development of posterity is not impaired. High doses (50-100 mg/kg/d) of 13cRA cause embryotoxic and teratogenic effects. In fact embryotoxic doses of 13cRA are many times as large as therapeutic doses applied.

Key words: 13-cis-retinoic acid, embryogenesis, teratogenesis, reproduction.

ВЛИЯНИЕ 13цРК НА ГОНАДЫ

Половозрелым крысам Вистар вводили ректальные свечи, содержащие 13цРК в количествах, соответствующих разовой дозе 1 мг/кг либо 2 мг/кг. Самцы получали препарат ежедневно в течение 60 дней, самки - в течение 20 дней. Контролем служили интактные животные и крысы, получавшие плацебо. В яичниках подсчитывали число примордиальных, первичных, растущих и зрелых фолликулов, а также количество желтых тел. В семенниках измеряли диаметр извитых канальцев, толщину сперматогенного эпителия, регистрировали индекс сперматогенеза, количество делящихся сперматогоний, число сперматид, количество измененных сперматозоидов.

В результате установлено, что 13цРК, вводимая в составе ректальных свечей в концентрациях 1 мг/кг либо 2 мг/кг в течение указанных периодов времени, не вызывает существенных изменений гистоструктуры мужских и женских гонад.

ВЛИЯНИЕ 13цРК НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Ректальные свечи с 13цРК (дозы соответствовали предыдущему исследованию) вводили самцам крыс Вистар за 60 суток до спаривания с интактными самками, а самкам - за 20 суток до спаривания с интактными самцами. Контролем служили интактные животные и крысы, получавшие плацебо. Перед спариванием у самок проверяли эстральный цикл. Оценивали индекс плодовитости как отношение числа оплодотворенных самок к общему подсаженному к самцам количеству, а также индекс беременности как отношение количества беременных самок к количеству оплодотворенных животных.

Установлена дозозависимая тенденция к укорочению цикла, составившего: у интактных крыс - 168 ± 22 час; у получавших плацебо - 174 ± 27 час; у получавших 13цРК в дозе 1 мг/кг/сут - 159 ± 21 час; в дозе 1,5 мг/кг/сут - 154 ± 29 час; в дозе 2 мг/кг/сут - 150 ± 25 час. Вместе с тем, величина индекса плодовитости и индекса беременности у экспериментальных животных не имела существенных различий с показателями в контрольных группах.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ И ТЕРАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ 13цРК.

Беременным крысам Вистар вводили ректальные свечи с 13цРК из расчета разовой дозы 1, 1,5, 2, 10, 50 и 100 мг/кг. При этом учитывали критические периоды развития зародыша, для чего суппозитории вводили в различных комбинациях: с 1 до 6, с 6 до 16 и с 16 до 19 дни беременности. Эмбриотоксический эффект оценивали по предимплантационной и постимплантационной смертности плодов. Для этого у экспериментальных и интактных животных подсчитывали количество желтых тел в яичнике, количество мест имплантации в матке и количество живых плодов. Оценивали также массу и кранио-каудальный размер плодов. О тератогенном действии 13цРК судили по наличию визуально различимых аномалий развития костей скелета и внутренних органов.

Эмбриотоксическое действие 13цРК выявлено начиная с концентрации 50 мг/кг/сут. Оно выражалось в увеличении постимплантационной смертности, снижении массы и размеров плодов. Кроме того, в дозе 100 мг/кг/сут 13цРК вызывала уменьшение числа рождающихся живых плодов.

При анализе тератогенного действия 13цРК установлено, что в дозе 50 мг/кг/сут препарат вызывает в 100% случаев увеличение печени плодов и в 76% случаев - появление полостей в головном мозге. При использовании вещества в дозе 100 мг/кг/сут подобная патология наблюдалась в 92% случаев. В этих же концентрациях вещество вызывает аномалии развития скелета в виде незаращений костного неба и позвоночного столба. Так у потомства самок, получавших по 50 мг/кг/сут 13цРК, незаращение костного неба встречается в 36% случаев, незаращение позвоночного столба - в 23% случаев. Те же показатели при введении 13цРК в дозе 100 мг/кг/сут составили 44% и 50% соответственно.

Таким образом, 13цРК, вводимая в составе ректальных свечей беременным самкам крыс, оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие начиная с дозы 50 мг/кг/сут. Оценивая эти результаты следует учитывать, что в клинической практике при однократном нанесении на кожу больного 0,5 г 0,1% мази с 13цРК в организм вводится около 0,01 мг/кг субстанции. Эта доза в десятки тысяч раз меньше, чем та, при которой начинает проявляться отрицательное действие препарата у экспериментальных животных.

ВЛИЯНИЕ 13цРК НА ПОТОМСТВО

Беременные крысы Вистар получали ежедневно с 7 дня беременности до родов по 2 мг/кг 13цРК в ректальных суппозиториях. Контрольная группа получала плацебо. При рождении крысят взвешивали, определяли их пол и жизнеспособность. Дальнейшее развитие потомства оценивали по нарастанию массы тела, развитию рефлексов, двигательной активности и поведенческих реакций.

Установлено, что новорожденные от самок, получавших во время беременности 13цРК, практически не отличались от потомства в контрольной группе животных. В последующем отмечался более быстрый (в 1,5 раза)

рост крысят экспериментальной группы, однако, постнатальная смертность среди них была выше, чем у интактных животных. По параметрам физического развития (отлипание ушных раковин, появление волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глазной щели, опускание семенников в мошонку, открытие влагалища), по срокам становления и активности сенсо-моторной системы (переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, маятниковый рефлекс, мышечная сила, зрачковый и обонятельный рефлекс), а также по поведенческим реакциям (движение в Т-образном лабиринте и в "открытом поле") крысята контрольной и экспериментальной групп не отличались.

УДК

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ 13-ЦИС-РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (13цРК) НА САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. При введении в организм 13цРК в виде суспензии или в составе ректальных свечей в сальных железах снижается число терминально дифференцированных себоцитов и одновременно усиливается пролиферативная активность малодифференцированных клеток. Возникающее в результате этого омоложение популяции железистых клеток является причиной торможения процессов синтеза и секреции кожного сала.

Ключевые слова: 13-цис-ретиновая кислота, сальные железы, пролиферация.

Summary. When administered as suspension or rectal suppository, 13cRA reduces number of terminally differentiated sebocytes and simultaneously promotes proliferative activity of undifferentiated cells in sebaceous glands. The resulting rejuvenescence of the gland cell population causes the inhibiting effect on the sebum secretion.

Key words: 13-cis-retinoic acid, sebaceous glands, proliferation.

Биологически активные формы витамина А, одной из которых является 13цРК, как факторы регуляции гистогенезов эпителиальных тканей затрагивают процессы размножения, дифференцировки и функции клеток. Они способны изменять соотношение покоящихся, пролиферирующих и дифференцирующихся клеточных субпопуляций. В отношении эпидермиса показано, что 13цРК дозозависимо стимулирует размножение кератиноцитов, приводит к накоплению в популяции молодых низкоплоидных клеток и снижает процессы кератинизации. Данные о влиянии 13цРК на популяцию себоцитов малочисленны и противоречивы. Вместе с тем, детальная разработка этого вопроса может иметь не только фундаментальное, но и прикладное значение, т.к. 13цРК используется для лечения себореи и акне ("Дерморетин", "Ретиновая мазь" - ФНПП "Ретиноиды", Россия), а механизм её лечебного действия не раскрыт.

В настоящем исследовании приводятся данные по влиянию 13цРК на процессы размножения и дифференцировки клеток сальных желез лабораторных грызунов.

Опыты поставлены на крысах-самцах Вистар массой 180-200 г, которым ректально вводили суппозитории с 13цРК в дозах от 1 до 100 мг/кг/сут. К концу эксперимента животных умерщвляли хлороформом, кожу фиксировали, парафиновые срезы окрашивали рутинными красителями. Определяли площадь срезов сальных желез. Морфометрировали только железы, содержащие одновременно концевые отделы, выводные протоки и устья, соединенные с волосяными влагалищами.

Таблица 1. Влияние суппозитория с 13цРК на площадь концевых отделов сальных желез. Крысы Вистар, 30 сут. опыта.

Суточная доза 13цРК	Выживаемость	Площадь (усл. ед.)
Интактные	8/8	24,0 ± 2,0
1 мг/кг	11/11	24,2 ± 2,3
2 мг/кг	11/11	20,3 ± 1,1
4 мг/кг	11/11	17,3 ± 0,9*

Примечание: здесь и далее звездочкой отмечены значения, статистически значимо (P<0,05) отличающиеся от показателей у интактных животных.

Таблица 2. Влияние суппозитория с 13цРК на площадь концевых отделов сальных желез. Крысы Вистар, 90 сут. опыта.

Суточная доза 13цРК	Выживаемость	Площадь (усл. ед.)
Интактные животные	10/10	28,0 ± 2,6
1 мг/кг	9/10	23,8 ± 4,6
2 мг/кг	10/10	15,8 ± 2,4*
4 мг/кг	10/10	20,7 ± 1,8*
10 мг/кг	9/10	17,5 ± 1,6*
50 мг/кг	6/10	13,6 ± 1,1*
100 мг/кг	1/10	12,9

Таблица 3. Влияние суспензии 13цРК на площадь концевых отделов сальных желез; количество ядер, меченых ³H-тимидином, и на соотношение дифференцированных и малодифференцированных клеток. Мыши СВВА, n=5 (выживаемость = 100 %).

Суточная доза 13цРК и длительность воздействия	Площадь (усл. ед.)	Количество меченых ядер на концевой отдел железы	Соотношение дифференц. и малодифференц. клеток (%)

Интактные животные	12,9 ± 0,6	3,9 ± 0,3	54,5/45,5
1 мг/кг, 1 нед.	12,9 ± 0,5		
2 нед.	12,6 ± 0,4		
10 мг/кг, 1 нед.	10,4 ± 0,5*		
2 нед.	10,8 ± 0,5*		
100 мг/кг, 1 нед.	8,4 ± 0,7*	5,5 ± 0,1*	38,8/61,2
2 нед.	8,9 ± 0,2*	6,1 ± 0,2*	31,3/68,7

Анализ состояния популяции себоцитов был проведен на взрослых половозрелых мышках-самцах линии CBWA массой 20-22 г. Вещество вводили перорально в виде масляной суспензии. Для определения пролиферативного пула себоцитов животным за сутки до умерщвления троекратно с интервалом в 8 часов внутрибрюшинно вводили ³H-тимидин по 1 мКи/г в 0,2 мл физиологического раствора. Последнее введение изотопа производили за 1 час до умерщвления животных. Кожу фиксировали, парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм покрывали фотоэмульсией типа "М", экспонировали в течение 3 недель и после проявления докрашивали рутинными красителями. В препаратах подсчитывали количество меченых ядер в плоскости среза концевой отдела железы, а также соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток.

Введение 13цРК сопровождается уменьшением размеров сальных желез. Эффект нарастает с увеличением суточной дозы введенного вещества и прослеживается как на 30-й, так и на 90-й дни опыта (табл. 1,2). Изменения размеров сальных желез сопровождаются уменьшением содержания в них терминально дифференцированных, превращающихся в кожное сало себоцитов и, как следствие, снижением продукции секрета. Параллельно отмечено усиление пролиферативной активности базальных себоцитов с накоплением в железах малодифференцированных клеток (табл. 3), что в целом свидетельствует об омоложении популяции гландулоцитов. Эти данные означают, что действие 13цРК на клетки сальных желез имеет ту же направленность, что и действие на популяцию кератиноцитов.

Таким образом, при пероральном и ректальном способах введения 13цРК в сальных железах изменяется соотношение зрелых и малодифференцированных клеток в пользу последних, что ведет к торможению процессов синтеза и секреции кожного сала.

УДК

13-ЦИС-РЕТИНОВАЯ КИСЛОТА (13цРК) КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. Обобщены сведения о строении и функции сальных желез у человека, гормональной регуляции их функции, патогенезе акне. Проанализирована литература о возможных путях влияния 13цРК на функцию сально-волосяной фолликулы. Представлены сведения о клиническом эффекте 13цРК при тяжелых формах угревой болезни.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, 13-цис-ретиновая кислота, сальная железа, угри.

Summary. The article summarizes available data on structure and function of human sebaceous glands, hormonal regulation of their function and acne pathogenesis. Possible ways of influence of 13-cis-retinoic acid (13cRA) on pilosebaceous follicle function are discussed. The data on clinical effectiveness of 13cRA in severe forms of acne are analyzed.

Key words: vitamin A, retinoids, 13-cis-retinoic acid, sebaceous gland, acne.

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Сально-волосяной фолликул представляет собой комплекс, в состав которого входят волос, фолликул и сальная железа. Каждый волосяной фолликул связан с сальной железой, за исключением мейбомиевых желез века, тайсовых желез препуциального мешка, фордайсовых желез ареолы соска, сальных желез по краям губы и слизистой оболочки половых органов, которые не связаны с волосяным мешком и выходят на поверхность кожи самостоятельно. Фолликулярный зачаток закладывается на 8-й неделе эмбрионального развития путем впячивания вглубь дермы эпидермального пласта. С 9-ой недели формируется ростковая зона волоса, сальные и потовые железы. Начиная с 13-15-й недели эмбриогенеза, сальные железы уже функционируют по голокриновому типу. Первые волосы становятся различимы на 5-6-м месяце беременности.

Сальная железа состоит из концевых отделов, образованных себоцитами, и выводного протока, посредством которого она связана с волосяным каналом. В различных участках кожи сальные железы отличаются по размеру. Наиболее крупные железы (особенно у лиц, страдающих акне и себореей) встречаются в коже лица и волосистой части головы.

Концевой отдел сальной железы образован несколькими слоями себоцитов. На базальной мембране расположены малодифференцированные, способные к пролиферации герминативные клетки. По мере утраты связи с базальной мембраной клетки дифференцируются, синтезируя на гладких мембранах цитоплазматической сети и накапливая в зоне Гольджи липиды, которые постепенно заполняют всю цитоплазму. С приближением к центру концевой отдела себоциты утрачивают свою целостность и превращаются в сало. Сало накапливается в сально-волосяном фолликуле, где к нему примешивается клеточный детрит и микроорганизмы. Затем сало выделяется на поверхность кожи и соединяется с липидами эпидермальной природы. Роль сала у человека не

ясна, но ее связывают с барьерной функцией кожи. Сало на 60% состоит из триглицеридов, которые под воздействием гидролаз *P. asnes* превращаются в свободные жирные кислоты, моноглицериды, липоглицериды и глицерин. Оставшуюся часть сала (около 40%) в основном составляют восковые эфиры и сквален. Последний вырабатывается исключительно себоцитами, поэтому количественное определение сквалена и его метаболитов позволяет судить о функциональной активности сальных желез. Количество вырабатываемого кожного сала индивидуально варьирует и зависит от пола, возраста, времени суток, температуры окружающей среды. На функцию желез влияют также гипергидроз, диета, стрессы, профессиональные вредности, климат, ультрафиолетовая радиация и прочее.

Степень развития и функциональная активность сальных желез - это в определенной степени генетически обусловленные процессы. Известно, что около 80% однояйцовых близнецов вместе страдают себореей и акне. До 50% больных тяжелыми формами акне имеют в роду такую патологию. Акне развивается у всех, кто унаследовал повышенную эластичность кожи.

Волосной канал разделяется на две части: акро-инфундибулярную (выше впадения протока сальной железы) и инфра-инфундибулярную часть (ниже впадения). Эпителий и его роговой слой акро-инфундибулярной части схож с таковым у эпидермиса. Роговой слой инфра-инфундибулярной части менее компактен, корнеоциты слабо соединены с клетками ниже расположенного слоя и легко удаляются с салом.

Канал сальной железы, особенно если железа большая, имеет такой же эпителий и роговой слой, как и нижняя часть волосного канала.

Сально-волосные фолликулы можно условно разделить на три типа. *Первый* тип - это сально-волосные фолликулы с терминально расположенными мелкими железками (кожа бровей, края века, бороды животных). Для *второго* наиболее распространенного типа фолликулов характерно расположение средних по размеру сальных желез сбоку от волосного канала. *Третий* тип сально-волосных фолликулов характеризуется большим до 2,5 мм в диаметре выводным протоком. Эти фолликулы (волос в них может быть не всегда виден) встречаются на лице и верхней части туловища. Они могут содержать различное количество желез, а в пределах железы - концевых отделов, отличаются разной длиной выводных протоков и в целом представляют собой крупный комплекс, который различим на глаз. Такие фолликулы иногда обозначают, как "сальные фолликулы". Существенно отметить, что только сально-волосные фолликулы третьего типа поражаются при акне. У пациентов с акне сально-волосных фолликулов 3-го типа намного больше. Их размеры сильно варьируют. Они крупнее на щеках и шее и меньше - на спине. Но зато на спине они располагаются, как правило, группами по 2-3 комплекса. Большие выводные протоки сальных желез таких фолликулов обычно заполнены салом и клеточным детритом; здесь же колонизируются *P. asnes*.

Имеются сведения, что в *патогенезе акне* определенную роль играет нарушение кератинизации фолликулярного эпителия. Это относится прежде всего к эпителию инфра-инфундибулярной части волосного влагиалища. У пациентов с акне в этой части фолликула эпителий обычно имеет толстый зернистый и компактный роговой слой. Эпителиоциты зернистого слоя содержат липидные капли, которые отличаются от таковых у себоцитов и могут считаться патологическими, поскольку напоминают липидные включения при псориазе. Наличие развитого рогового слоя приводит к тому, что кератиновая масса накапливается в просвете волосного канала. И это может вести к формированию комедона (волосного фолликула, заполненного "сальными филаментами"). В составе сальных филаментов содержится сало, клеточный детрит, эпителиоциты и микроорганизмы. Микрокомедоны характеризуются утолщением рогового слоя фолликулярного эпителия. Зернистый слой обычно также утолщен, его клетки между собой плотно соединены и содержат очень крупные гранулы кератогиалина. Эпителиоциты более глубоких слоев в отличие от нормы содержат липидные включения. Для таких клеток характерно сниженное содержание кератосом и появление ламеллярных телец. Пролиферативная активность фолликулярного эпителия в этих случаях обычно бывает увеличенной. Описанная картина характерна для так называемых "закрытых" комедонов. При "открытых" комедонах в процесс кератинизации дополнительно вовлекается эпителий акро-инфундибулярной части волосного влагиалища.

Функционирование сальных желез является гормонально зависимым процессом. Наибольший рост и высокая функциональная активность сальных желез наблюдается у мужчин в период максимальной андрогенизации; кастрация сопровождается обратным развитием этих структур. Введение кастрированным животным андрогенов в присутствии тропных гипофизарных гормонов усиливает салообразование.

Себоциты - это клетки-мишени для тестостерона, который регулирует липидогенез. В себоцитах фермент 5- α -редуктаза превращает тестостерон в его активную форму - дигидротестостерон, который связывается с клеточными рецепторами ядра себоцитов и индуцирует соответствующие процессы транскрибирования. Существует предположение, что тестостерон может регулировать пролиферацию себоцитов, однако остается неясным его взаимодействие с Т-лимфоцитами, которые тоже способны контролировать процессы размножения.

Источником тестостерона кроме яичек являются также яичники и надпочечники. Увеличивать количество биологически активной формы тестостерона способны тиреоидные гормоны, под действием которых наблюдается активация 5- α -редуктазы.

У мужчин акне протекает на фоне высокого содержания дигидротестостерона. У женщин развитие угрей сопровождается нарушением менструального цикла и гирсудизмом. Усиление деятельности себоцитов и, как результат, повышенное салообразование может быть обусловлено высокой активностью или высоким содержанием клеточных тестостерон-рецепторов, однако в деталях этот процесс не ясен. Chu (1995) обобщив имеющиеся литературные данные, приходит к заключению, что основным гормоном, регулирующим скорость секреции кожного сала, является тестостерон. Большинство других гормонов действуют на салообразование в основном опосредованно через тестостерон (см. таблицу).

Более подробную информацию по затронутым вопросам и библиографию можно найти в работах Harms (1990), Соколова и др. (1988).

Фактор	Влияние на скорость секреции сала
Прогестерон	не влияет
Надпочечные андрогены	стимулирует у женщин и кастратов
АКТГ	уменьшает у женщин за счет действия на надпочечники
Гормон роста	не влияет
Тироксин	у крыс вызывает атрофию сальных желез, действует опосредованно через тестостерон
Местные стероиды	угнетают за счет антипролиферативного действия на себоциты
Антиандрогены	уменьшает частично за счет местного действия и частично за счет угнетения выработки тестостерона

ВЛИЯНИЕ 13цРК НА ЭПИДЕРМИС И САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Как уже отмечалось, эпителий протоков и концевых отделов сальных желез гистогенетически связан с эпидермисом и эпителием волосяных влагалищ и является их производным. Влияние 13цРК на эпидермис изучено более подробно, чем на себоциты. Поскольку реактивные свойства клеток одного гистогенетического ряда по многим причинам являются сходными, рассмотрение литературных сведений о влиянии 13цРК на эпидермис может по аналогии способствовать пониманию действия этого вещества на морфогенез сальных желез.

При системном введении 13цРК в связанном с транспортными белками состоянии доставляется к коже и накапливается в эпидермисе (Siegenthaler et al, 1987). Механизм поступления 13цРК в эпителиальные клетки не ясен. Поступление в кератиноциты 13цРК не коррелирует с уровнем содержания в клетках белков, связывающих ретиноевую кислоту, а накопление вещества в эпидермисе при его местном нанесении не является дозозависимым. Тем не менее Saurat (1992), обобщая данные о механизме действия ретиноевой кислоты, приводит схему, по которой ретинол в организме превращается в ретиналь и в ретиноевую кислоту. Последняя посредством клеточного белка поступает в цитоплазму и далее при участии ряда рецепторов в ядро, взаимодействует с геномом с образованием матричных РНК и специфических белков.

Действие 13цРК на неизмененную кожу сопровождается десквамацией и эритемой. Это указывает на изменения как со стороны эпидермиса, так и дермы, которые требуют более детального рассмотрения. По данным Breiner и др. (1983) действие 13цРК приводит к гиперплазии базального и супрабазального слоев эпидермиса, увеличению численности клеток шиповатого слоя, глубокому вращанию эпидермальных гребешков и удлинению дермальных сосочков (Elias, Williams, 1985). В опытах *in vitro* с использованием деэпителизированной дермы 13цРК стимулировала пролиферацию высеванных на дермальную подложку кератиноцитов. Это, как и в условиях *in vivo*, сопровождалось увеличением количества эпителиальноноклеточных слоев, признаками подавления клеточной дифференцировки (Pones et al, 1988). Connor и Lowe (1985) представили доказательства, что гиперплазия эпидермиса является специфическим, а не токсическим действием 13цРК. Ультраструктурно эпидермальная гиперплазия, вызванная 13цРК сопровождается дезорганизацией рогового слоя, ослаблением десмосомальных связей, расширением межклеточных промежутков с накоплением в них матрикса средней электронной плотности, уменьшением содержания в клетках тонофибрилл и депонированием гликогена (Schultz-Erendurg, Orfanos, 1981). По данным Tammi и др. (1989) в расширенных межклеточных промежутках могут накапливаться производные гиалуриновой кислоты. Не исключено, что в состав образуемого матрикса входят гликопротеины и гликолипиды, поскольку 13цРК контролирует их синтез и влияет на стабильность клеточных мембран. По данным Афанасьева и Волкова (1989) ретиноевая кислота и ее производные стимулируют процессы пролиферации эпидермиса и волосяных влагалищ, приводят к накоплению в популяции малодифференцированных клеток. Процессы кератинизации при этом снижаются, истончается роговой слой, выпадают волосы.

Tsambaos и Orfanos (1981) проанализировали литературные данные специфических эффектов 13цРК на пролиферацию и дифференцировку эпителия и пришли к заключению, что они могут быть связаны со способностью 13цРК активизировать РНК-полимеразу, синтез ДНК и РНК. Имеются указания на способность ретиноевой кислоты контролировать синтез определенных видов кератинов (Wolf, 1984). Petkovich и др. (1987) обнаружили у кератиноцитов специфический для ретиноевой кислоты клеточный рецептор, которому соответствует ген НК1R. На клетках острого промиелоцитарного лейкоза показана возможность 13цРК взаимодействовать с рецепторами локуса g-22 17-й хромосомы. Существенно, что в локусах g-21 и g-22 локализируются гены, ответственные за процессы морфогенеза (Mattei et al, 1988). Следствием влияния 13цРК на транскрипцию и трансляцию может быть изменение синтеза гликозилированных молекул, процессов межклеточных взаимодействий пролиферации. Имеются сообщения о способности 13цРК влиять на размножение клеток эпидермиса за счет изменения активности Ca^{++} - зависимой протеинкиназы C и связывающей способности рецепторов для эпидермального фактора роста (Peck et al, 1988).

Изменяя проницаемость сосудов, способствуя формированию скоплений гранулоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, ретиноиды способны влиять на структурные компоненты дермы. Это, в свою очередь, отражается на процессах пролиферации и дифференцировки клеток покровного эпителия (Tsambaos, Orfanos, 1981). Подобными свойствами обладает и 13цРК. Так совместное культивирование эпидермоцитов и фибробластов в среде с 13цРК приводило к подавлению размножения эпителия. Если же фибробласты были инактивированы, эпителиальные клетки интенсивно разрастались (Sanquer et al, 1988). *In vitro* 13цРК стимулирует прикрепление моноцитов к эндотелию (Barkley et al, 1987), в дерме лабораторных грызунов повышает содержание и фагоцитарную активность макрофагов (Афанасьев и др., 1983, 1986). По нашим сведениям (Ноздрин, Волков, 1995) ретиноиды могут быть рассмотрены, как опосредованные регуляторы функций моноцитов/макрофагов. Щербаков (1990), обобщив довольно обширный круг работ, приходит к заключению, что

макрофаги и в том числе клетки Лангерганса, обладают по отношению к кератиноцитам ростостимулирующей функцией. Эффект достигается за счет выделения макрофагами интерлейкинов 1 и 6, которые активируют размножение клеток эпителия кожи.

Гипервитаминоз А сопровождается снижением содержания в лимфоузлах мышей Т-хелперов (Carmam et al, 1989). У человека 13цРК способна изменять количество и функциональную активность ЕК-клеток и соотношение хелперно-супрессорных форм лимфоцитов (Shuttleworth et al, 1988). 13цРК в смешанной культуре лимфоцитов способна дозозависимо стимулировать образование Т-киллеров. Т-лимфоциты селезенки мышей могут переносить способность 13цРК активизировать размножение эпидермиса (Афанасьев, Волков, 1989).

О влиянии 13цРК на неизменные сальные железы имеются лишь единичные сообщения. Так в опыте на хомяках обнаружено, что под действием 13цРК уменьшаются размеры сальных желез бокового органа и снижается выработка ими сала (Gomez, 1981). Относительно подробное изучение влияния 13цРК на сальные железы было проведено при обследовании кожи пациентов-мужчин с различными формами угревой сыпи (Landthaler et al, 1981). Установлено, что под действием 13цРК уменьшаются размеры сальных желез, изменяется соотношение дифференцированных и недифференцированных себоцитов в сторону увеличения пула клеток-предшественников и снижения термально дифференцированных, превращающихся в детрит, клеток. В наших опытах 13цРК дозозависимо уменьшала размеры сальных желез кожи, повышала пролиферативную активность себоцитов и уменьшала в популяции содержание высокодифференцированных клеток, способных превращаться в кожное сало.

Несомненный интерес представляют исследования Zonboulis и соавт. (1991, 1992), проведенные на клетках переживающей культуры себоцитов человека. В этих опытах 13цРК изменяла пролиферацию и дифференцировку себоцитов, а также синтез общих липидов, холестерина, триглицеридов и экспрессию кератинов.

ВЛИЯНИЕ 13цРК НА АКНЕ

Акне - это многофакторный процесс, в основе которого лежит патология сально-волосяного фолликула. Наиболее частой формой акне являются юношеские угри. Эта форма заболевания характеризуется себореей с типичными изменениями сально-волосяных фолликулов (комедоны, папулы, пустулы, нередко - рубцы). Очаги поражения локализуются в основном на лице, спине, груди. Начало заболевания связано с периодом становления половой функции. В легкой форме заболевание обнаруживается у 100% юношей и 95% девушек, в средней тяжести форме - у 98% юношей и 80% девушек. Тяжелые формы акне встречаются у 19,5% юношей и 18,2% девушек.

В основе патогенеза акне лежат:

- генетические предпосылки;
- усиление выработки кожного сала, обусловленное стимуляцией терминальной дифференцировки себоцитов андрогенами;
- затруднение оттока сала за счет кератинизации эпителия и сужения устья выводных протоков;
- инфицирование *P. acnes*

Роль *P. acnes* в патогенезе акне продолжает оставаться неясной. Harms, (1990), обобщив литературные сведения, предлагает несколько версий такого участия:

- *P. acnes*, выделяя хемотактический фактор для полиморфноядерных лейкоцитов, индуцирует воспаление;
- *P. acnes* активирует функцию полиморфноядерных лейкоцитов, которые повреждают стенку волосяного фолликула, способствуют выходу в дерму триглицеридов и провоцируют воспаление;
- *P. acnes* активирует комплемент, который активируется также реакцией антиген-антитело; хорошо известно, что *P. acnes* усиливает выработку антител;
- полиморфноядерные лейкоциты под действием хемотактических факторов выделяют лизосомные ферменты, которые разрушают стенку железы; воспаление развивается в ответ на поступление в дерму сала, свободных жирных кислот, компонентов волоса, клеточного детрита и *P. acnes*.

Изучению влияния 13цРК на течение акне посвящено относительно много работ, поэтому здесь будут приведены лишь наиболее полные и известные из них. Одно из первых сообщений на эту тему было сделано Реск и др. (1979). Авторы лечили 13цРК 8 мужчин и 6 женщин с распространенными и устойчивыми к антибиотикам формами угрей. Вещество назначали по 0,5 - 1 мг/кг/сут в течение 4 мес. У 13 больных наступило полное излечение, у 1 пациента исчезло около 75% очагов поражения. Назначение 13цРК 14 мужчинам в возрасте от 16 до 31 года с тяжелыми формами акне по 0,1 - 1 мг/кг/сут оказало лечебное действие более чем в 90% случаев. Эффект нарастал с дозой и продолжительностью приема и был максимальным при 3-х месячном курсе лечения по 1 мг/кг/сут. Терапевтическое действие сопровождалось уменьшением воспаления кожи; очаги поражения замещались рубцами (Farrel et al, 1980). Близкие данные приводятся в исследованиях Jones и др. (1981) - 10 наблюдений, Ott и Geiger (1982) - 15 наблюдений. Plewig и др. (1981) представили результаты обследования 60 пациентов, которые страдали различными формами акне, устойчивыми к традиционным способам лечения. Пациенты получали 13цРК в дозе 0,5 - 2 мг/кг/сут в течение 12 - 24 недель. Вещество проявляло отчетливое лечебное действие: снижалось секретообразование желез, нормализовалась протоковая кератинизация, облегчалось отделение сала, угасала воспалительная реакция. По данным Jones и др. (1981) 13цРК в дозе 0,1 - 1 мг/кг/сут в течение 16 недель оказывала лечебное действие у 22 больных угревой сыпью устойчивой к действию антибиотиков. Сходные результаты применения как 13цРК так и изотретиноина (ИТ) - пероральной лекарственной формы 13цРК фирмы Рош, приводят Strauss и др. (1981) и Landthaler и др. (1981). Сравнительное исследование лечения различных форм угрей 13цРК и эритромицином, проведенное на 77 пациентах Jones и др. (1984), показало, что по эффективности 13цРК является предпочтительным средством и что антибиотик не улучшает терапевтического эффекта 13цРК. Mack и др. (1984) опубликовали результаты лечения ИТ (0,05 - 0,2 мг/кг/сут) в течение 20 недель 174 пациентов обоего пола в возрасте от 14 до 24 лет с

папулезно-пустулезными формами акне. Положительный эффект лечения достигался у 84 % больных, сопровождался снижением салообразования и обратным развитием очагов воспаления.

Сообщения об эффективном применении препаратов с 13цПК для лечения тяжелых форм акне сделали Meigel и др. (1983) - 198 пациентов, Plewig и др. (1981) - 64 пациента, Goulden и др. (1995) - 200 больных. Об успешном местном применении мягких лекарственных форм 13цПК при угрях легкой и средней тяжести сообщили Verschocre и Schaefer (1991), Shalita (1992), Sendagorta (1992). Schmidt и др. (1983) сообщили, что у 15 больных, получавших 13цПК по поводу конглобатных и кистозных форм угрей положительный клинический эффект сопровождался уменьшением выделения кожного сала. Детальное исследование процесса салообразования, проведенное Blake и др. (1988) у больных акне, которые получали ИТ, показало следующее. В течение первых 4 недель от начала лечения происходит значительное снижение уровня экскреции сала. К концу курса этот показатель был снижен по сравнению с исходным уровнем в 4-5 раз и оставался пониженным вплоть до 4 лет после отмены препарата. При этом более половины больных не нуждались в проведении повторных курсов лечения. По мнению Shalita (1984), лечебный эффект 13цПК достигается за счет концентрации вещества в сальных железах. При этом происходит задержка дифференцировки себоцитов и снижение салообразования. Противовоспалительное действие препарата может быть обусловлено его иммуномодулирующими свойствами. Layton и др. (1993), обобщив десятилетний опыт применения ИТ в лечении 387 больных акне, приходят к выводу, что для достижения устойчивого эффекта нужно учитывать не только суточную, но и курсовую дозу препарата. Устойчивый (5-10 лет) позитивный эффект без применения антибиотиков и без повторных курсов ИТ у 61% пациентов наблюдался при суточной дозе 1 мг/кг и суммарной дозе, превышающей 120мг/кг.

Побочные эффекты применения 13цПК (хейлиты, изменения кератинизации, дерматиты, кровоточивость из носа, конъюнктивиты) отмечались уже в первых сообщениях. Resch и др. (1981) проанализировали частоту встречаемости осложнений у 26 пациентов, получавших 13цПК по 0,1 - 1 мг/кг/сут от 2 до 6 мес. У всех больных развились хейлиты, у 20 - изменения со стороны эпителия глазного яблочка, у 16 - дерматиты, у 15 - ксероз, у 13 - насморк и носовые кровотечения, у 4 - выпадения волос, у 4 мужчин - уретриты, у 3 - артралгии, кожный зуд. При длительном применении в высоких дозах 13цПК может угнетать функцию мейбомиевых желез, вызывать слезотечение, блефариты, конъюнктивиты, кератиты, изменения темновой адаптации. В дозе 2 мг/кг/сут и более 13цПК провоцирует гиперостоз позвоночника и пяточной кости. Имеются сообщения, что применение 13цПК может оказывать гепатотоксическое действие, угнетать выработку андрогенов, вызывать гиперхолестеринемию, нейтропению и легкую степень анемии. Следует отметить, что перечисленные осложнения являются в основном обратимыми и регрессируют после отмены препарата. Наиболеестораживающим эффектом применения 13цПК является тератогенность. 13цПК при назначении беременным способна вызвать у плода нарушение формирования лицевого скелета, пороки развития сердца и крупных сосудов, аномалии центральной нервной системы, сетчатой оболочки, зрительного нерва (Rothman, Pochi, 1988). В связи с этим основным условием назначения препарата у женщин детородного возраста является применение контрацептивов во время лечения и до 2-х лет после отмены препарата. Наступившую на фоне применения 13цПК беременность необходимо прерывать (Leyden, 1988). Straus и др. (1988) обратились к пациентам с призывом строго соблюдать показания к применению препарата и предохраняться от беременности (токсического действия на сперматогенез 13цПК в лечебных дозах не оказывает). Несоблюдение этих условий может привести к увеличению частоты рождаемости детей с врожденными аномалиями развития и в конечном итоге - к запрету использования вещества, как вредного для человека. Сходными побочными эффектами обладает и ИТ (Orfanos, 1985). Имеются сообщения, что лечение угрей препаратами с 13цПК может сопровождаться стафилококковой пиодермией (до 4% всех лечившихся), которая снимается местным применением антибиотиков, множественными гнойными грануломоподобными поражениями сальных желез с изъязвлениями, некрозами и признаками общей интоксикации. Такие состояния развивались у пациентов с выраженным снижением содержания в крови Т-лимфоцитов (Driesch et al, 1986).

В связи с возможными осложнениями возникает вопрос о дозировке и продолжительности курса лечения. По данным Plewig и др. (1981), проанализировавшими 136 наблюдений с акне конглобата, лечебный эффект нарастает с повышением дозы ИТ. Однако при прогрессивном увеличении дозы препарата положительный эффект возрастает не более чем в 2 раза. При этом вещество в дозе 0,2 мг/кг/сут вызывает меньше осложнений, чем доза 1 мг/кг/сут. Близкие результаты получены в работах Farrel и др. (1980) и Jones и др. (1980). В этих исследованиях препарат назначали в течение 12 недель. Лечебный эффект проявлялся со 2-3 недели, продолжал нарастать в течение 3-х и сохранялся до 8 недель после отмены препарата. По данным Wokalek и др. (1984) после 12-недельного курса лечения у большинства больных ремиссия длится не менее 3-х месяцев.

Имеются сообщения, что 13цПК может быть эффективна при лечении также грибкового микоза (кожная Т-клеточная лимфома), пустулезного псориаза, склеродермии, гидроаденита, себореи, розацеа.

Все эти данные учтены фирмой Рош в "Указаниях по применению роаккутана" (1990). Авторы отмечают, что роаккутан уменьшает себорею, оказывает противовоспалительное действие, снижает гиперкератоз устьев желез, угнетает рост *P. asnes*, уменьшает размеры сальных желез. Препарат показан при тяжелых формах угрей, не поддающихся обычным методам лечения. Препарат эффективен у 80-90% больных. Его основным недостатком является тератогенность. Продолжительность лечения - 16-24 недели в дозе 0,1 - 1 мг/кг/сут. Побочные явления дозозависимы, обратимы и исчезают после отмены препарата. Хейлит и дерматит могут быть уменьшены применением жировой основы, стероидными мазями, эритромицином. Блефарит и конъюнктивит - глазными противомикробными средствами (контактные линзы следует заменить на очки). При появлении головных болей, миалгий и артралгий назначают аналгетики, снижают дозу или отменяют препарат. Дозу роаккутана уменьшают или вообще отменяют, если в крови значительно (в 2 раза) повышается содержание триглицеридов, холестерина, липопротеидов, трансаминаз, мочевой кислоты и др. Препарат не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным, кормящим матерям, пациентам с гипервитаминозом А, печеночной и почечной недостаточностью, гиперлипидемией. Роаккутан не назначают в комбинации с витамином А и тетрациклином.

Таким образом, действие 13цРК на эпидермис сопровождается усилением пролиферации кератиноцитов, приводящей к гиперплазии эпидермиса, накоплением в популяции низкоплотных малодифференцированных клеток, снижением прочности межклеточных соединений, уменьшением процессов кератинизации, облегчением слущивания корнеоцитов. Эффект может быть прямым и опосредованным через клетки дермы. Действие этого вещества на морфогенез популяций кератиноцитов и себоцитов принципиально сходно. Оно выражается в усилении пролиферации и снижении степени дифференцированности клеток. Отображением этого процесса является снижение салообразования и угнетение протоковой кератинизации. 13цРК может оказывать устойчивое лечебное действие при угревой сыпи различной степени тяжести. Действие вещества сопровождается побочными эффектами, наиболее значимым из которых является тератогенность. Оптимальными дозами препарата в зависимости от тяжести заболевания являются 0,2 -1 мг/кг/сут, а продолжительность лечения - до 12 недель. Назначение 13цРК (ИТ, роаккутана, аккутана и др.) женщинам детородного возраста требует применения контрацептивов как в процессе лечения, так и длительное время (до 2-х лет) после отмены препарата; возникающую беременность необходимо прерывать по медицинским показаниям. Предшествующая или планируемая беременность является абсолютным противопоказанием для назначения ретиноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю.И., Волков Ю.Т. //Тез. докл. V Закавказской конф. морфологов, Баку, 1989, с. 37-38.
2. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. // Успехи совр. биологии, 1983, № 3, с. 368-372.
3. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др. // Успехи совр. биологии, 1986, № 2, с. 215-227.
4. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. В сб.: Ретиноиды. Москва, АО "Ретиноиды", 1995, с. 12-28.
5. Роаккутан. Указания по применению. Базель, Рош, 11 С.
6. Соколов В.Е., Женевак В.П. /ред./ Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих. Москва: Наука, 1988, 279 С.
7. Щербаков В.И. // Успехи совр. биологии, 1990, № 1, с. 106-119.
8. Barkley A.S.J., Bather P.C., Allen B.R. // J. Invest. Dermatol., 1987, V.89, 1 3, P. 320.
9. Blake J.L., Hughes B.R., Cunliffe W.J. // J. Invest. Dermatol., 1988, V. 91, 1 4, P. 413.
10. Breiner W., Scheuber E., Plewig G. // Stratum corneum. Berlin: Springer-Verlag, 1983, P. 222-226.
11. Carman J.A., Smith S.M., Hayes C.E. // J. Immunol., 1989, V. 142, 1 2, P. 338-393.
12. Chu A.C. // Retinoids today and tomorrow. 1995, issue 4, p. 2-5.
13. Connor M.J., Lowe N.J. // Retinoids: new trends in research and therapy. Basel: Karger, 1985, P. 198-201.
14. Driesch P., Schell, Hencke E. // Z.Hautkr., 1986, 61, H.16, S. 1145-1151.
15. Elias P.M., Williams M.L. // Retinoids: new trends in research and therapy. Basel: Karger, 1985, P. 138-158.
16. Farrell L.H., Strauss J.S., Stranieri A.M. // J. Amer. Acad. Dermatol., 1980, V. 3, P. 602-611.
17. Gomez E.C. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, P. 213-218.
18. Goulden V., Layton Q.W., Cunliffe W.J. // Dermatology, 1995, 1 190, p. 284-287.
19. Harms M. Systemic isotretinoin. Roche, Basel, 1990, 95 P.
20. Jones D.H., Blake D., Cunliffe W.J. //Lancet, 1980, V. 2, P. 1048-1049.
21. Jones D.H., Cunliffe W.J., Cove J.H. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, P. 255-265.
22. Jones D.H., Culiffe W.J., Loffler A. // Retinoid Therapy. Lancaster: MTP Press, 1984, p. 293-302.
23. Landthaler M., Kummermehr J., Wagner A. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, p. 259-266.
24. Layton Q.W., Syainforth J.W., Cunliffe W.J. // J. Dermatol. Irefawent. 1993, V. 4, suppl. P. 92-95.
25. Leyden J.J. // J. Amer. Acad. Dermatol., 1988, V. 19, N. 1 (part 2), P. 164-168.
26. Mack A., Wokalek H., Maas B. et al. // Retinoid Therapy. Lancaster: MTR Press, 1984, P. 303-311.
27. Mattei M., Petkovich M., Mattei J. // Num. Genet., 1988, V. 80, N. 2, P. 186-188.
28. Meigel W., Gollnick H., Wokalek H. et al. // Hautarzt., 1983, H. 34, S. 387-397.
29. Orfanos C.E. // Retinoids: new trends in research and therapy. Basel: Karger, 1985, P. 314-334.
30. Ott F., Geiger J.M. // Ann.Dermatol. Venerol., 1982, V. 109, P. 849-853.
31. Peck G.L., DiGiovanna J.J., Sarnoff D.S. et al. // J. Amer. Acad. Dermatol., 1988, v. 19, N. 1 (part 2), p. 176-185.
32. Peck G.L., Gross E.G., Butkus D. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, p. 279-286.
33. Peck G.L., Olsen T.G., Yoder F.W. et al. // New Engl. J. Med., 1979, v. 300, N. 7, P. 329-333.
34. Petkovich M., Brand N.J., Krust A. et al. // Nature, 1987, v. 330, p. 444.
35. Plewig G., Gollinck H., Meigel W. et al. // Hautarzt., 1981, H. 32, S. 634-646.
36. Plewig G., Wagner A., Nikolowski J. et al. // Retinoids: Springer-Verlag, 1981, P. 219-236.
37. Ponca M., Kempenaar J., Weerheim A. et al. //J. Invest. Dermatol., 1988, v. 91, N. 4, P. 389.
38. Rotman K.F., Pochi P.E. // J. Amer. Acad. Dermatol., 1988, v. 16, N/ 3, P. 421-423.
39. Sanquer S., Coulomb B., Lebreton C. et al. // J. Invest. Dermatol., 1988, v. 91, N. 4, P. 379.
40. Saurat J.-H. // In: Retinoid Symp.Suppl. Retinoids today and tomorrow. Basel, Roche, 1992, p. 2-5.
41. Schmidt J.B., Spona J., Niebauer G. //Z. Hautkr., 1983, 58, H. 24, S. 1744-1753.
42. Schultz-Erendurg U., Orfanos C.E. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, p. 85-92.
43. Sendagorta E. // In: Retinoid Symp.Suppl. Retinoids today and tomorrow. Basel, Roche, 1992, p. 37-41.
44. Shalita A.R. //Retinoid Therapy. Lancaster: MTR Press, 1984, p. 215-221.
45. Shalita A.R. // In: Retinoid Symp.Suppl. Retinoids today and tomorrow. Basel, Roche, 1992, p. 13-15.
46. Shuttleworth D., Holt P.J.A., Mathews N. // Brit.J.Dermatol., 1988, v. 119, N. 1, p. 93-99.
47. Siegenthaler G., Saurat J.-H., Hotz R. et al. // J. Invest.Dermatol., 1987, v. 89, N. 3, p. 311.
48. Straus J.S., Cunningham W.J., Leyden J.J. et al. // J. Amer. Acad. Dermatol., 1988, v. 19, N. 2 (part 1), p. 353-354.
49. Straus J.S., Thomsen R.J., Farrell L.N. et al. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, p. 237-243.
50. Tammi R., Ripellino J.A., Margolis R.U. et al. // J. Invest.Dermatol., 1989, v. 92, N. 3, p. 327-333.
51. Tsambaos D., Orfanos C.E. // Retinoids: advances in basic research and therapy. Berlin: Springer-Verlag, 1981, p. 99-108.
52. Verschore M., Schaefer H. // Z.Hautkr., 1991, 66, Suppl. 4, S. 36-38.
53. Wokalek H., Hennes R., Schell H. et al. // Retinoid Therapy. Lancaster: MTR Press, 1984, p. 231-238.
54. Wolf G. // Physiol. Reviews, 1984, v. 64, N. 3, p. 873-937.
55. Zouboulis Ch.C. // In: Retinoid Symp. Suppl. Retinoids today and tomorrow. Basel, Roche, 1992, p. 6-12.
56. Zouboulis Ch.C., Korge B., Xia L. // Z.Hautkr., 1991, Suppl. 4, S. 23-28.

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕТИНОВОЙ МАЗИ ПРИ ОБЫЧНЫХ И РОЗОВЫХ УГРЯХ И ДРУГИХ ДЕРМАТОЗАХ

В.И. Альбанова
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. Эффективность ретиновой мази изучена у 91 больного кожными заболеваниями. Установлено, что ретиновая мазь - эффективное средство лечения обычных и розовых угрей, а также гиперкератотических невусов. Обнадёживающие результаты получены при рубцах, плоских бородавках, ладонно-подошвенном псориазе. При лечении угрей в первую неделю возникает реакция обострения, о чем следует предупреждать больных.

Ключевые слова: 13-цис-ретиновая кислота, кожные заболевания.

Summary. Efficacy of retinoic ointment was studied in 91 patients with skin diseases. It has been established that retinoic ointment is effective in the therapy of acne vulgaris and rosacea as well as hyperkeratotic nevi. Promising results have been achieved in palmoplantar psoriasis, flat warts, scars. During the first week of the therapy there occurs an exacerbation of acne, and that is what the patients have to be informed about.

Key words: 13-cis-retinoic acid, skin diseases.

Ретиновая кислота - одно из самых эффективных в дерматологической практике средств лечения угрей. Ретиновая кислота существует в виде двух изомеров - полностью транс-ретиновая кислота (третиноин) и 13-цис-ретиновая кислота (изотретиноин). Оба изомера используют в дерматологии - это известные импортные лекарства Роаккутан, Ретин-А, Айрол. В России лекарственные средства, содержащие 13-цис-ретиновую кислоту (13цРК), впервые созданы в ФНПП "Ретиноиды" в 2-х лекарственных формах - ректальные свечи Дерморетин и ретиновая мазь 0,1%, 0,05% и 0,01%.

Клиническая эффективность 13цРК связана с её свойствами снижать экскрецию и изменять состав кожного сала, уменьшать размер сальных желез, увеличивать количество недифференцированных себоцитов по отношению к дифференцированным, отшелушивать роговой слой фолликулярного и интерфолликулярного эпителия, улучшая опорожнение протоков сальных желез, снижать количество Р. аспе и грамм-отрицательных микроорганизмов.

Основным показанием к лечению ретиновой мазью являются угри, однако, исходя из указанных выше фармакологических свойств и данных литературы, мы считали целесообразным попробовать применять её также и при других заболеваниях кожи - розовых угрях, себорее, заболеваниях, сопровождающихся гиперкератозом. Мазь наносили на кожу тонким слоем 2 раза в день. Перед нанесением кожу очищали специально предназначенными для этого косметическими средствами, дезинфицирующими растворами или мыли с мылом.

Эффективность лечения оценивали по динамике изменений каждого клинического признака еженедельно в течение 4-6 недель. До и после лечения проводили клинический и биохимический анализы крови.

Под наблюдением находилось 91 человек: 65 больных женского пола и 26 - мужского, возраст больных - от 4 до 36 лет. Среди больных было 24 ребенка и 67 взрослых.

Обычные угри. Из 53 больных - 50 человек с папуло-пустулезными угрями и 3 - с конглобатными. У 30 больных с папуло-пустулезными угрями было поражено только лицо, у 19 - лицо, грудь и спина, у 1 - только спина и грудь. Вначале всем больным назначали 0,1% ретиновую мазь, затем по мере улучшения концентрацию мази снижали до 0,05% и 0,01%. Непереносимость мази отмечена у 3 больных. Она проявлялась в возникновении зуда, жжения, эритемы в первый день лечения. За исключением 3 человек, у всех больных на 5-10 день лечения наблюдалась реакция обострения, проявлявшаяся в увеличении количества папул и пустул, умеренной эритеме, шелушении кожи. Реакция продолжалась от 3 дней до 2 недель. Несмотря на то, что больные были предупреждены о возможности такой реакции, затянувшуюся реакцию сами больные расценивали, как непереносимость препарата, и лечение прекращали. В связи с этим и самостоятельной отменой препарата по другим причинам проследить за результатами лечения в течение месяца и дольше удалось только у 40 больных. В 7 случаях отмечалось значительное улучшение (на коже оставались единичные высыпные элементы, новые папулы и пустулы появлялись редко), в 28 случаях - улучшение (высыпаний стало меньше, кожа была менее жирной, больных удовлетворял результат лечения). Лечение было неэффективным в 5 случаях. Результаты в группах с поражением только лица и с сочетанным поражением лица, спины и груди практически не отличались.

У больных с конглобатными угрями 0,1% мазь применяли как поддерживающую терапию после успешного лечения ретиноидами, назначаемыми внутрь или в свечах. Поддержать полученный эффект удалось в 2 случаях, у одного больного через 1 месяц успешного лечения вновь возникло обострение, потребовавшее проведение повторного курса внутреннего лечения.

При анализе причин недостаточной эффективности лечения ретиновой мазью установлено, что хуже поддаются лечению: 1) лица в возрасте более 30 лет с длительно существующими высыпаниями, 2) лица с очень

сальной кожей в случаях, когда не удается добиться существенного снижения салоотделения, 3) лица, постоянно травмирующие кожу руками.

Розовые угри. Под наблюдением находилось 15 больных. В 5 случаях отмечено значительное улучшение, в 9 - улучшение, в одном - эффекта не наблюдалось. По сравнению с обычными угрями, реакция обострения наступала раньше на 2-3 дня. Снижение салоотделения было существенным у всех больных и кожа становилась сухой, покрасневшей, если не снижали концентрацию мази. Сухость кожи и её раздражение были выражены сильнее, когда больные умывались перед нанесением мази. Наилучшие результаты достигались при применении 0,05% и 0,01% ретиноевой мази.

Гиперкератотический эпидермальный невус. Лечение проводилось 0,1% ретиноевой мазью у 6 детей в возрасте от 4 до 15 лет. Реакция обострения наблюдалась только у одного больного (девочка 4 лет с эпидермическим типом эпидермального невуса) - на пятый день лечения на местах отшелушивания пораженных участков кожи возникли эрозии с эритемой вокруг них. После заживления эрозий лечение было продолжено 0,01% ретиноевой мазью, которая давала медленный положительный эффект. У других детей отторжение роговых масс наступало на 2-3 неделе лечения, сопровождалось умеренным зудом и образованием эритематозных пятен, постепенно пигментирующихся. У 2 детей при нанесении мази на область складок возникало покраснение, в связи с чем смазывание этих участков было прекращено. В то же время на других участках отмечен хороший эффект.

Буллёзный эпидермолиз. У 3-х больных мазь наносили на зону образования рубцов после операции по поводу контрактур и синдактилий. В течение 2 месяцев рецидивов не отмечалось, рубцы были мягкими, в зоне нанесения мази пузырей не образовывалось.

Рубцы посттравматические. У 2 больных (один ребёнок и один взрослый) мазь применяли с целью профилактики образования грубых рубцов. Удалось проследить за ходом образования рубца в течение 2-х месяцев. Отмеченный положительный эффект даёт основания для расширения исследований в этом направлении.

Среди больных с другими кожными заболеваниями хороший эффект достигнут у: 2-х больных с отрубевидным лишаем, больного 44 лет с ладонно-подошвенным псориазом, больного 14 лет с ювенильным невусом (рост волос, пигментация, уплотнение кожи в области нижней челюсти), больной 52 лет с климактерической кератодермией, больной 12 лет с фолликулярным дискератозом, больных 13 и 22 лет с плоскими бородавками, больной 32 лет с дисхромией неясного генеза на лице. Отсутствие эффекта отмечено у больной с ограниченной склеродермией и 2-х больных очаговой алопецией.

Заключение. Ретиноевая мазь - эффективное средство для лечения обычных и розовых угрей и гиперкератотических невусов. Не вызывая излечения этих болезней, мазь может существенно облегчить их течение. Целесообразно использование её в комплексной терапии указанных заболеваний. Концентрацию мази рекомендуется подбирать индивидуально в зависимости от чувствительности кожи и нозологической формы. В процессе лечения при хорошем результате концентрацию можно уменьшить, применяя 0,01% ретиноевую мазь для поддерживающей терапии в период ремиссии. Учитывая хороший результат лечения отдельных больных с рубцами, ладонно-подошвенным псориазом, климактерической кератодермией, дисхромией, фолликулярным дискератозом, плоскими бородавками, изучение эффективности ретиноевой мази при этих заболеваниях следовало бы расширить.

УДК

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

О.Л. Иванов, О.В. Грабовская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,
кафедра кожных и венерических болезней

Резюме. Эффективность 0,01%, 0,05% и 0,1% ретиноевой мази изучена у 60 больных кожными заболеваниями. Мазь применяли открытым способом 2 раза в день. Положительный эффект получен при угревой болезни, розацеа, себорейном дерматите. В процессе лечения по мере достижения эффекта концентрация мази может быть снижена. Мазь хорошо переносится, удобна в применении.

Ключевые слова: 13-цис-ретиноевая кислота, кожные заболевания.

Summary. Efficiency of 0.01%, 0.05% and 0.1% "Retinoic ointment" was evaluated in 60 patients with skin diseases. The ointment was applied topically without bandaging twice per day. Therapeutical effect was achieved in patients with acne vulgaris and rosacea, seborrheic dermatitis. While the effect enhanced, the ointment may be applied with lower doses of the drug. "Retinoic ointment" is well tolerable and good for application.

Key words: 13-cis-retinoic acid, skin diseases.

Ретиноевая мазь - лекарственный препарат с выраженным дерматотропным эффектом. Ароматические ретиноиды известны с 1968 года, когда W. Bollag, изучая противоопухолевые свойства витамина А, пытался синтезировать менее токсичные и более эффективные аналоги. 13-цис-ретиноевая кислота - это ретиноид первой генерации. В дерматологической практике известны высокоэффективные препараты для внутреннего применения. При внутреннем применении действие ретиноидов на клеточные системы весьма сложно и дифференцированно. Ретиноиды оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных

тканей. В кератиноцитах отмечена активация эндоплазматической сети, появление многочисленных полирибосом, что проявляется в модификации кератина и существенном уменьшении его образования. Уменьшение количества тонофиламентов, обнаруженное как при системном, так и местном применении ретиноидов, объясняют влиянием субстанции на ген, кодирующий синтез кератина. Высокомолекулярные кератины, найденные в эпителиальных чешуйках, замещаются на низкомолекулярные. Ретиноиды повышают синтез трансглутаминазы в большинстве клеточных систем. Ретиноевая кислота и ее изомеры ингибируют активность коллагеназы. Значительно снижается миграция нейтрофилов и эозинофилов в эпидермис. Отмечено уменьшение кожного сала и размеров сальных желез. Выраженное противовоспалительное действие ретиноидов проявляется в уменьшении гиперемии, отека, исчезновении папул и пустул. Выражен иммуномодулирующий эффект.

Целью клинических испытаний явилось определение эффективности препарата при кожных болезнях. Конкретными задачами испытаний явились: 1) определение круга кожных заболеваний, при которых мазь наиболее эффективна; 2) анализ побочных эффектов и осложнений; 3) оценка эффективности препарата в зависимости от стадии заболевания и применяемой концентрации.

Испытания проводились простым открытым методом.

Под наблюдением находились 64 больных, получавших лечение в амбулатории или стационаре клиники кожных и венерических болезней ММА им. И.М. Сеченова. Среди больных 47 женщин и 17 мужчин в возрасте от 15 до 56 лет: от 15 до 20 лет - 17 человек, от 20 до 25 - 21, от 25 до 30 - 6 пациентов и старше 30 лет - 20 больных.

Наблюдались больные со следующими заболеваниями: 1) вульгарные угри (20 чел.); 2) конглобатные угри (12 чел.); 3) себорея и себорейный дерматит (8 чел.); 4) розацеа (16 чел.); 5) прочие дерматозы (8 чел.).

Перед назначением препарата все стационарные больные подвергались тщательному клинико-лабораторному обследованию (клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы, RW, трансминазы), при необходимости проводились ультразвуковые и рентгенологические исследования, консультации других специалистов. Из исследования исключались беременные и кормящие женщины.

Мазь наносили тонким слоем на очаги поражения 2 раза в день через 20-30 минут после водных процедур. Площадь очагов, на которые применялась мазь, не превышала 20% поверхности кожи. Из общей терапии по показаниям назначались антибиотики, трихопол, аутогемотерапия, метилурацил, инъекции витаминов группы В, ферментные препараты, сосудистые препараты. Из местной терапии применялись спиртовые протирания.

В процессе клинического испытания на каждого больного заполнялся "Протокол клинического испытания", в котором еженедельно фиксировалась динамика следующих клинических признаков заболевания: эритема, отек, салоотделение, воспалительные инфильтраты, папулы, сухость кожи, шелушение, пустулы, зуд, жжение, болезненность. Клиническая оценка симптомов до лечения и в процессе наблюдения проводилась в баллах: 1 - признак отсутствует, 2 - слабо выражен, 3 - умеренно выражен, 4 - резко выражен. Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием параметрического критерия Стьюдента.

В процессе наблюдения за больными патологических сдвигов в клинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови выявлено не было.

Из 20 больных *вульгарными угрями* наблюдалось 15 женщин и 5 мужчин в возрасте от 15 до 41 года: от 15 до 20 лет 10 человек, от 21 до 25 - 7 больных, от 26 до 30 лет 2 пациента, более 30 - 1 больной. 7 больных получали 0,1% мазь, 10 больных - 0,05% мазь и 3 пациента 0,01% мазь. В процессе 3-4 недельного курса терапии у 18 больных зафиксировали "значительное улучшение", и у 2 пациентов - "улучшение". У 4 больных, применявших 0,1% мазь, на 1 неделе лечения отмечалась выраженная гиперемия в очагах и шелушение. Среди получавших 0,05% мазь на гиперемии лица жаловалась только одна больная.

Таблица 1. Динамика симптомов в процессе лечения вульгарных угрей ретиноевой мазью (в усл. баллах).

Симптомы	До лечения	1 неделя	2 неделя	3 неделя
Эритема	2,25 ± 0,24	2,45 ± 0,20	1,87 ± 0,15	1,75 ± 0,20*
Инфильтраты	2,0 ± 0,20	1,65 ± 0,20	1,27 ± 0,30	1,0 ± 0,39
Папулы	2,0 ± 0,30	1,6 ± 0,20	1,2 ± 0,30	1,2 ± 0,20
Салоотделение	3,24 ± 0,19	2,53 ± 0,23	1,77 ± 0,21*	1,6 ± 0,30*
Пустулы	2,5 ± 0,12	1,7 ± 0,20	1,66 ± 0,18*	1,43 ± 0,20*
Сухость	1,85 ± 0,25	1,75 ± 0,30	1,73 ± 0,31	1,5 ± 0,27

Примечание: здесь и далее звездочкой отмечены показатели, достоверно отличающиеся от данных до лечения с вероятностью 95%.

Как видно из таблицы 1, получены достоверные различия показателей, характеризующих динамику ряда симптомов. Наиболее активно уменьшалось избыточное салоотделение и пустулизация. Таким образом, назначение препарата можно считать методом выбора при лечении больных угревой сыпью.

Среди 12 больных с диагнозом *конглобатные угри* было 6 женщин и 6 мужчин в возрасте от 17 до 24 лет. 0,1% мазь получали 10 больных и 0,01% мазь - 2 больных. Лечение больные переносили хорошо. Особенно приятное впечатление создавало отсутствие запаха и цвета мази, что значительно облегчает ее использование в амбулаторных условиях, так как многие препараты, используемые в настоящее время, не обладают этими качествами. Клиническая эффективность в этой, наиболее тяжелой, группе больных расценивалась так: "значительное улучшение" - 6, "улучшение" - 6 больных (таблица 2).

Лечение больных конглобатными угрями всегда являлось достаточно сложной проблемой в дерматологии. Применение ретиноевой мази позволяет существенно оптимизировать местную терапию этой сложной группы больных. На первой неделе лечения существенно усиливается гиперемия в очагах, однако, затем вскоре разрешается шелушением. С нашей точки зрения, это следует расценивать не как побочное явление, а благоприятное терапевтическое воздействие, приводящее к более активному регрессу высыпаний. У этой группы больных оправдано назначение ретиноевой мази с более высокой концентрацией (0,1%).

Таблица 2. Динамика симптомов в процессе лечения конглобатных угрей ретиновой мазью (в усл. баллах).

Симптомы	До лечения	1 неделя	2 неделя	3 неделя
Инфильтраты	3,17 ± 0,24	2,5 ± 0,20	2,5 ± 0,25	1,6 ± 0,30*
Папулы	3,08 ± 0,20	2,51 ± 0,23	2,1 ± 0,30	2,0 ± 0,25
Пустулы	3,0 ± 0,22	2,17 ± 0,25	1,8 ± 0,14	1,6 ± 0,19*

Под нашим наблюдением находилось 16 больных *розацеа* в различной стадии в возрасте от 20 до 56 лет. Из них 12 женщин и 4 мужчин. Мазь 0,1% концентрации получали 3 пациента, 0,05% - 8 больных, 0,01% - 5 человек. Мази различных концентраций вызывали гиперемии и умеренное шелушение одинаково часто. Эффективность терапии была оценена следующим образом; "клиническое излечение" у 2 больных, "значительное улучшение" - у 5 пациентов и "улучшение" - у 9 больных. Динамика клинических симптомов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика симптомов в процессе лечения ретиновой мазью больных *розацеа* (в усл. баллах).

Симптомы	до лечения	1 неделя	2 недели	3 недели
Эритема	3,19 ± 0,09	3,31 ± 0,19	2,53 ± 0,31	1,79 ± 0,14*
Салоотделение	2,0 ± 0,25	1,85 ± 0,31	1,8 ± 0,25	1,5 ± 0,21
Папулы	2,88 ± 0,19	2,63 ± 0,19	2,2 ± 0,14	1,39 ± 0,13*
Пустулы	1,69 ± 0,21	1,38 ± 0,23	1,2 ± 0,22	1,18 ± 0,30
Сухость	1,88 ± 0,31	2,0 ± 0,21	1,67 ± 0,21	1,2 ± 0,23
Отек тканей	2,31 ± 0,32	2,25 ± 0,21	1,87 ± 0,23	1,54 ± 0,24*

При назначении ретиновой мази больным с *розацеа*, удается добиться выраженного терапевтического эффекта. Однако при назначении мази в амбулаторных условиях следует тщательно объяснять больному возможность временного усиления гиперемии, так как отмечался случай, когда больная прекратила полностью терапию, неправильно расценив эффект, на 3 день лечения.

Среди 8 больных с *себорейным дерматитом* двое мужчин и 6 женщин в возрасте от 24 до 35 лет. Четырем больным применялась 0,1%, 1 больному - 0,05% и 3 больным - 0,01% мази. "Клиническое излечение" отмечено у 4 пациентов и "значительное улучшение" - у 4 больных. Наиболее существенной динамике подвергались следующие симптомы: "эритема" с 2,5 баллов до лечения до 1,38 к исходу второй недели лечения; "папулы" - с 2,75 до 2,0 баллов также за 2 недели местной терапии; необильная пустулизация, имевшаяся у некоторых больных (средний балл 1,88) к концу 1 недели полностью регрессировала; "зуд", "сухость" и "шелушение", оцениваемые до лечения в 2,38 балла, уже через неделю применения ретиновой мази изменились до 1,88 балла.

Мазь оказывает выраженный эффект при использовании ее для лечения псориаза, в том числе экссудативного и пустулезного. Под нашим наблюдением находилась больная Д., 43 лет, и/б № 16575/95, получавшая аппликации мази с повязкой на крупные экссудативные бляшки. За 3 недели лечения оценка признака "эритема" изменилась с 3 до 2 баллов, "инфильтрация" - с 4 до 2 баллов, "шелушение" - с 4 до 2 баллов. Другой местной терапии на эти бляшки больная не получала. Мы применили 0,1% мазь у соматически отягощенного больного с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом, сравнивая эффективность ее с применением локальной ПУВА-терапии с местным нанесением фотосенсибилизаторов на другую конечность. Был получен очень хороший эффект, значительно более выраженный, чем на контрольной руке, леченной известным методом. За 2 недели удалось добиться уменьшения отечности на 70-75 %, гиперемии на 55-60%, полностью разрешилась пустулизация, почти полностью исчезла десквамация. В связи с уменьшением инфильтрации на 75-80% и исчезновением болезненных трещин, больной получил возможность пользоваться руками.

Интересным представляется следующее наблюдение: больной Д., 46 лет, и/б № 3753/95, находившийся в клинике с диагнозом болезнь Фавра-Ракушо. Это редкий дерматоз, характеризующийся образованием кист сальных желез и обильных гигантских комедонов, достоверных методов лечения которого в литературе не описано. За 3 недели местного применения испытуемого препарата удалось добиться выраженного косметического эффекта.

Одной из значительных проблем дерматологии является лечение тилотической экземы и различных ладонно-подошвенных кератодермий, таких например, как синдром Хакст-Хаузена. Больная Е., 44 лет, и/б № 3349/95, получала 0,01% мазь под повязку на ладони. За 3 недели лечения весьма глубокие и болезненные трещины (4 балла) полностью заэпителизировались. Шелушение с резко выраженного стало едва заметным, гиперемия и инфильтрация кожи регрессировали на 75-80 %.

Заключение. Препарат может быть рекомендован для местной терапии больных различными формами угревой болезни, *розацеа*, *себорейным дерматитом*. Концентрация назначаемой мази должна коррелировать с тяжестью дерматологической симптоматики. В процессе терапии, на фоне достижения эффекта, можно рекомендовать постепенное уменьшение концентрации применяемой мази и использовать ее для поддерживающей терапии. Препарат хорошо переносился больными. Умеренное усиление гиперемии в течение первой недели лечения исчезает без дополнительной терапии и сменяется значительным улучшением. Представляется весьма перспективным применение ретиновой мази у больных с ладонно-подошвенным псориазом и тилотической экземой, а также при других заболеваниях, связанных с нарушением процессов кератинизации и салоотделения.

Лекарственная форма удобна в применении, легко наносится на кожу, быстро впитывается, не оставляет следов на белье.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕТИНОВОЙ МАЗИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ю.Н.Перламуров

Кафедра кожных и венерических болезней ФУВ
Московского медицинского стоматологического института
им. Н.А. Семашко

Резюме. Изучение эффективности ретиновой мази проведено у 60 больных с различными формами угрей. 0,01% мазь назначали при юношеских угрях, 0,05% - при юношеских и папуло-пустулезных угрях, 0,1% - при конглобатных угрях. Длительность лечения - 1,5-3 месяца. В течение первой недели лечения у всех больных отмечалась реакция обострения, через 2 недели наступало улучшение. Полного излечения угрей не отмечалось, у 49 человек регистрировалось улучшение, у 11 - состояние оставалось без изменений.

Ключевые слова: 13-цис-ретиновая кислота, кожные заболевания.

Summary. The efficiency of "Retinoic ointment" was studied in 60 patients with various forms of acne. The 0.01 % "Retinoic ointment" was administered to the patients with acne vulgaris, 0.05 % ointment - to the ones with acne vulgaris and papulopustular, 0.1 % ointment - to the ones with acne conglobate. The therapy was 1.5 up to 3 months long. During the first week of therapy an exacerbation of acne was noted in all the patients, and in two weeks they experienced an improvement. But full resolution of acne was not noted, an improvement was achieved in 49 patients, in 11 ones no changes of their acne were observed.

Key words: 13-cis-retinoic acid, skin diseases.

Нами проведены клинические испытания препарата "Ретиновая мазь" 0,01%, 0,05% и 0,1%. Препарат применяли 60 человек с различными формами угревой сыпи: юношеские угри, папуло-пустулезные угри и конглобатные угри. Противопоказаниями к назначению мази являлись беременность, лактация, острый дерматит, экзема, повышенная чувствительность. Исключалось применение мази на слизистые оболочки, а также на область век.

Основную группу больных составили лица в возрасте до 20 лет (46 человек), страдающие юношеской формой вульгарных угрей. Среди них 27 больных имели комедоны. Лиц с папуло-пустулезной формой угревой болезни было 22 человека и 11 человек страдали конглобатными угрями. Наблюдали также 10 больных в возрасте 20-25 лет и 4 человека старше 25 лет.

Ретиновую мазь 0,01% назначали больным с юношескими угрями, 0,05% - лицам, страдающим юношескими и папуло-пустулезными угрями, 0,1% - больным с конглобатной и папуло-пустулезной формами заболевания. Мазь наносили на пораженную кожу через 20-30 минут после умывания 2 раза в день ежедневно в течение 4-6 недель.

Для определения индивидуальной гиперчувствительности предварительно проводили кожную пробу, нанося мазь на область предплечья.

В течение первой недели применения препарата все без исключения больные отмечали реакцию обострения, выражавшуюся в покраснении кожи, усилении имеющейся инфильтрации, появлении свежих элементов, отечности, экссудации, в некоторых случаях - сухости губ. Пациентам со слабо выраженной реакцией обострения не рекомендовалось прекращать лечение. При выраженной реакции предлагалось применять мазь через день или через 2 дня до прекращения побочных явлений.

Через 2 недели от начала лечения все больные отмечали улучшение состояния: уменьшалась жирность кожи, инфильтрация, наблюдалось исчезновение патологических элементов, сглаживались рубцовые изменения кожи, обусловленные угрями.

Лечение проводилось в течение 1,5 месяцев в случае юношеских и папуло-пустулезных угрей и 3 месяца при конглобатных угрях.

Следует отметить, что в процессе лечения, а также по окончании появлялись свежие элементы, то есть процесс не останавливался.

Результаты лечения оценивались как "излечение", "улучшение" или "без изменений". Полного излечения при применении ретиновой мази не наблюдалось. Улучшение наблюдалось у 49 человек, без изменений состояние кожи оставалось у 11 человек (все они страдали конглобатными угрями).

Таким образом, препарат может быть рекомендован для наружной терапии поверхностных форм вульгарных угрей, как альтернативное средство. При глубоких формах ретиновая мазь может быть использована в качестве местной терапии в комбинации с общими средствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ РЕТИНОВОЙ МАЗИ*Т.А.Корчевая*

Центр лечебной косметики "Даная", Москва

Резюме. Наиболее высокая эффективность ретиновой мази отмечена у больных с комедонами, явлениями себореи и фолликулярного гиперкератоза, более низкая - при воспаленных угрях. Лечение угрей ретиновой мазью можно рекомендовать, как подготовительный этап перед косметической чисткой.

Ключевые слова: 13-цис-ретиновая кислота, кожные заболевания.

Summary. The most high efficacy of the retinoic ointment was achieved in the patients with comedones, features of seborrhoea and follicular hyperkeratosis, substantially lower efficacy was noted in the patients with inflamed acne lesions. Treatment with retinoic ointment may be suggested as a preceding phase before cosmetic clearance of the acne.

Key words: 13-cis-retinoic acid, skin diseases.

Лечение ретиновой мазью разной концентрации проведено у 60 больных: у 20 - 0,01%, у 18 - 0,05% и у 17 - 0,1% мазью. 5 человек использовали сначала 0,05% ретиновую мазь, а затем 0,1%.

Мазь применялась у больных с открытыми и закрытыми комедонами (ретенционные кисты) на фоне папулопустулезных угрей - 39 человек, с фолликулярным гиперкератозом - 11 (из них с высыпаниями на коже лица - 6, рук и ног - 4, спины в области лопаток - 1), с сухой себореей кожи лица - 12 человек.

Длительность заболевания - от 4 до 12 лет. Возраст больных от 17 до 36 лет. Среди больных было 42 женщины и 18 мужчин.

Мазь назначали один раз в сутки вечером после умывания. Другие методы лечения одновременно не применяли, за исключением антисептических водно-спиртовых растворов при воспалительных изменениях. Продолжительность лечения в среднем 4 недели.

Положительный результат лечения отмечен у всех больных угрями с открытыми и закрытыми комедонами при слабо выраженном воспалении. Очищение комедонов происходило в течение 14-21 дней. Важно отметить, что даже очень глубоко расположенные закрытые комедоны, которые не удалялись во время косметической чистки, становились более поверхностными, доступными для удаления, что делало процедуру менее болезненной и травматичной. Наиболее эффективной при угрях была мазь, содержащая 0,1% ретиновой кислоты, чуть слабее - 0,05%.

Лечебный эффект был незначительным или практически отсутствовал при воспаленных угрях (папулезных или пустулезных).

Препарат хорошо переносится. Аллергической реакции не отмечалось ни в одном случае. Эритема различной степени выраженности от применения препарата была у большинства больных. Лечебный эффект сопровождался также и шелушением кожи. После отмены препарата указанные явления проходили самостоятельно.

У всех 11 больных с фолликулярным гиперкератозом отмечалось полное очищение кожи в местах нанесения мази. Особенно быстрый и значимый эффект был получен при локализации высыпаний на коже лба. Хорошее очищение кожи отмечено и при локализации фолликулярного гиперкератоза на разгибательной поверхности рук и ног. Для достижения этого эффекта достаточно было ретиновой мази 0,05%.

Неожиданно хороший эффект был получен при сухой себорее кожи лица с явлениями легкого гиперкератоза. Объективно: кожа шероховатая, неровная, сухая, серой окраски за счет снижения скорости слущивания роговых клеток. Ретиновая мазь 0,01% очень нежно очищала такую кожу лица, не вызывая раздражения. Эффект наступал через 10-14 дней от начала лечения. Препарат значительно превосходит по эффективности другие средства, которые применялись ранее для такой кожи.

Заключение. Ретиновая мазь 0,1% и 0,05% обладает хорошим терапевтическим эффектом при открытых и закрытых комедонах. Лечение данным препаратом можно рекомендовать, как подготовительный этап терапии глубоких закрытых комедонов перед косметической чисткой, а также как самостоятельный метод лечения комедонов.

Ретиновая мазь 0,1% и 0,05% оказывает выраженный терапевтический эффект при фолликулярном гиперкератозе. При данной патологии кожи действие мази превосходит другие наружные препараты, не содержащие ретиноиды.

Ретиновая мазь 0,01% эффективна при сухой себорее кожи лица, не вызывает раздражения, мягко очищает и разглаживает кожу.

Ретиновая мазь обладает слабым противовоспалительным действием, в связи с чем ее не следует применять при выраженной воспалительной реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНОВОЙ МАЗИ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.К. Никулин, Г.А. Пантелеева
НИКВИ, Нижний Новгород

Резюме. Ретиновую мазь использовали при лечении 29 больных угревой болезнью, себореей и себорейным дерматитом. Положительный эффект получили у 21 больного. Явления непереносимости наблюдалось у 2 больных. Мазь обладает противовоспалительным, противомикробным действием, нормализует салоотделение. Лекарственная форма удобна для применения.

Ключевые слова: 13-цис-ретиноевая кислота, кожные заболевания.

Summary. Retinoic ointment was applied to therapy of 29 patients with acne, seborrhoea and seborrhoeic dermatitis. Twenty - one patients had a successful response. Manifestations of intolerance were noted in 2 patients. The ointment shows anti - inflammatory and antimicrobial activities, maintains normal sebum - excretion rate "Retinoic ointment" is convenient for application.

Key words: 13-cis-Retinoic acid, skin diseases.

Настоящее исследование было предпринято с целью изучения клинической эффективности препарата - Ретиноевая мазь - при кожных заболеваниях. Исследование проведено на 29 больных.

В задачу исследования входило:

- определение эффективности мази при различных формах угревой болезни, себорее и себорейном дерматите;
- анализ побочных эффектов и осложнений;
- оценка эффективности препарата в зависимости от пола и возраста больных.

В исследовании участвовали больные с папуло-пустулезной и конглобатной формами угрей, больные с себореей и себорейным дерматитом. Все пациенты имели типичную картину заболевания. Из исследования исключались беременные и кормящие женщины.

Под наблюдением находилось 7 женщин и 22 мужчины: в возрасте 16 - 20 лет - 24 человека, в возрасте 21 - 25 лет - 1 больной; 40 лет и старше - 4 больных. Давность заболевания: до 1 года - 2 больных; от 1 до 4 лет - 13 больных; 5 и более лет - 14 больных.

Наследственная отягощенность (угревая болезнь у одного из родителей) отмечалась у 7 больных (25%). Сопутствующими заболеваниями страдали 10 человек (34%): хр. гастрит наблюдался у 6 больных, хр. холецистит - у 3 больных и гепатит - у одного больного.

Применение ретиноевой мази проводилось на фоне общей терапии: 20% раствор гипосульфита натрия внутривенно, витамины В₁ и В₆ внутримышечно в чередовании, очищенная сера, антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры, стафилококковые анатоксин или антифагин по схеме. В лечение больных с отягощенным аллергическим анамнезом включали антигистаминные препараты. Наружная терапия, наряду с ретиноевой мазью, включала анилиновые растворы, ихтиоловые лепешки.

Мазь наносили тонким слоем на ограниченные участки кожи (кожа лица, у некоторых больных спины, груди) 2 раза в день через 20-30 минут после умывания. Продолжительность лечения 4-6 недель. Оценка клинической эффективности и переносимости ретиноевой мази проводилась по динамике изменения клинических признаков заболевания.

В группе больных *папуло-пустулезной формой угрей* с длительностью заболевания от 1 года до 5-ти лет наблюдались 10 человек. Ранее проводимая терапия: у 6-ти больных - чистки, маски, смазывание косметическими спиртами; у 3-х - применение витаминов, серы, гипосульфита натрия, антибиотиков, стафилококкового анатоксина в аутокрови; 1 больной нигде не лечился. Применение ретиноевой мази начинали с наиболее низкой концентрации 0,01%, в последующем при хорошей переносимости концентрацию ретиноевой кислоты увеличивали до 0,05% у женщин и до 0,1% - у мужчин.

В первую неделю лечения выраженного эффекта не было отмечено ни у одного больного. Через 14 дней, значительное улучшение и улучшение констатировано у 7 больных, улучшение - у 2, отсутствие эффекта - у 1 больного. Эффект лечения не зависел от пола и возраста больных.

Во время лечения через 3,5 недели у двух больных (1 женщина и 1 мужчина) отмечены побочные эффекты в виде усиления эритемы на коже лица и выраженного зуда. Отмена ретиноевой мази, назначение антигистаминных препаратов и замена наружной терапии позволили через 2 дня разрешить возникшие изменения.

В группе больных с *конглобатной формой угрей* наблюдались 1 женщина и 9 мужчин; длительность заболевания от 2 до 6 лет; возраст больных от 18 до 25 лет. Процесс был представлен множественными комедонами с воспалительной реакцией вокруг них, кистозными элементами размером до 1,5 см, узлами, расположенными в глубоких отделах кожи размером до 1 см, болезненными инфильтратами вокруг очагов. Часть

узлов вскрыта, с выделением густого гноя. У 7 из 10 больных на месте бывших очагов остались грубые рубцы. Высыпания были на коже лица и спины у 6 больных, у трех больных - только на лице, у одного больного исключительно на коже спины. Ранее амбулаторно лечились 6 больных (антибиотики, чистка, вскрытие узлов, жидкий азот), 4 больных лечились в специализированных стационарах комплексными методами с короткими периодами клинической ремиссии.

Мазь назначалась 2 раза в день на те участки, где не было активного отторжения гноя, и вскрывающихся узлов. В течение первой недели некоторые положительные изменения отмечены у 3-х больных, через 2 недели - у 6 больных. Через 21 день снижение интенсивности эритемы в области инфильтратов, уменьшение образования новых пустулезных элементов и комедонов отмечались у всех больных. Побочных явлений и осложнений от применения ретиноевой мази не было отмечено. Зависимости эффекта от пола и возраста не установлено.

Среди больных *себореей* и *себорейным дерматитом* было 2 женщины и 7 мужчин. Давность заболевания 2-8 лет. У 7 больных себорея протекала по смешанному типу. При этом на коже лица наблюдались наслоение крупных чешуек желтоватого цвета на фоне эритемы, множество комедонов на носу, подбородке, щеках. На волосистой части головы - шелушение, эритема. Больных беспокоил зуд. У двух больных, помимо этого, отмечена себорейная алопеция.

Предшествующая терапия: 4 больных использовали травы для умывания и мытья головы в домашних условиях; 5 больных лечились в стационаре НИКВИ по 2-3 раза; 2 больных по рекомендации дерматолога лечились в гастроэнтерологическом отделении. Всем больным лечение ретиноевой мазью начинали с концентрации 0,01%, постепенно ее увеличивая.

Через 7 дней значительное улучшение достигнуто у 1 больного, улучшение - у 4-х больных. Через 14 дней соответственные эффекты наблюдались у 2 и 7 больных. Улучшение выражалось в уменьшении интенсивности эритемы, уменьшении шелушения. Через 21 день у 1 больного достигнуто клиническое выздоровление, у 5 - сохранилось лишь незначительное шелушение на волосистой части головы и в области носогубного треугольника, у 3 - шелушение было значительным. По окончании лечения клиническое выздоровление достигнуто у 4 больных (44,4%), значительное улучшение у 4 (44,4%), улучшение - у 1 больного. Зависимости эффекта терапии от пола и возраста не установлено.

Отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи после применения ретиноевой мази не отмечено.

Заключение. Применение ретиноевой мази оказалось эффективным у 21 больного (72,5%), недостаточно эффективным у 8 больных (27,5%). Явления непереносимости в виде усиления эритемы в очагах, зуда наблюдалось у 2 больных (6,8%).

Показаниями к применению ретиноевой мази следует считать себорею и себорейные дерматиты (клиническая эффективность достигнута у 88,8% больных), папуло-пустулезную форму угревой болезни (клиническая эффективность у 70% больных) и ее конглобатную форму (клиническая эффективность у 60% больных).

Мазь обладает противовоспалительным, противомикробным действием, нормализует салообразование, восстанавливает эластичность кожи.

РЕЦЕНЗИЯ

Sistemic Isotretinoin (active ingredient of "Roaccutane") by Monika Harms. Editiones "Roche", Basel, Switzerland, 1990, 95 p., Ref. 219.

[**Системное применение изотретиноина** (активного ингредиента "Роаккутана"). Автор: Моника Хармс. Изд-во "Рош", Базель, Швейцария, 1990, 95 стр., Лит-ра - 219 авт.]

Монография М. Хармс представляет собой наиболее полную сводку литературных сведений по одному вопросу - по влиянию 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) на сальные железы в норме и при их поражении угревой болезнью. Это представляется вполне оправданным, если учесть, что работа - заказная, изданная фирмой "Рош". Как известно, эта фирма выпускает препарат "Изотретиноин" (син. "Роаккутан"), активная субстанция которого - 13цРК - наиболее эффективное средство для лечения тяжелых форм акне.

Монография состоит из введения, краткого исторического очерка, двух основных частей и списка литературы (219 источников).

Первая из основных глав называется "Этиология и патогенез акне", занимает 14 страниц (около 15% всего объема книги) и содержит 31 небольшую подглавку с изложением в каждой конкретного и узкого вопроса. Читатель найдет здесь сведения по гистогенезу и строению сально-волосяного фолликула. Здесь приведены данные по гисто-физиологии сальных желез, обсуждено понятие "сальный фолликул", обобщены литературные сведения о патологической кератинизации фолликулярного канала, механизме образования комедона. Несколько подглавок посвящены сере, ее составу, количеству, механизму выделения, методам ее анализа. Относительно большую часть главы занимает раздел по гормональной регуляции сальных желез и по микроорганизмам, которые поселяются в выводных протоках и канале сально-волосяного комплекса. Глава заканчивается кратким резюме.

Вторая из основных частей книги посвящена Изотретиноину (ИТ). Она также состоит из множества мелких подглавок (из 68) и содержит сведения по трем основным вопросам - механизму действия 13цРК на сальные железы в норме и патологии, безвредности этой субстанции и клиническим аспектам применения ИТ.

Со времени первой публикации Пек и соавт. (1979) вышло большое количество работ, посвященных клинической эффективности ИТ при угрях. К настоящему времени ИТ пролечено более 1 млн больных акне, но до сих пор у авторов нет согласия относительно оптимальной дозы и длительности лечения. Материал, изложенный

Хармс, основан на 300 наблюдениях лечения Изотретиноином больных с угрями за 6 лет. Отмечено, что клинические измерения развиваются в следующем хронологическом порядке: 1 неделя - побочные эффекты/хейлит, ретиноидный дерматит, снижение салоотделения; 2 неделя - уменьшение воспалительных изменений на лице; 4 неделя - уменьшение воспалительных изменений на лице; 6-8 недели - уменьшение воспалительных изменений и количества комедонов на туловище; 3-8 месяцы - заживление с остающимися невоспаленными кистями, которые практически не поддаются лечению ИТ. Комедоны также плохо поддаются терапии: 32% их остается после окончания лечения, что свидетельствует о необходимости дальнейшей разработки подходов к их лечению. Из литературы известно, что пероральное назначение ИТ быстро приводит к снижению салоотделения. Меняется и состав липидов - он становится близким к препубертатному. Автором показано, что максимальное снижение (до 34%) салоотделения достигается через 3-4 недели после начала лечения. Этот эффект сохраняется длительное время после прекращения лечения. Автору не удалось установить зависимости длительности себосупрессии от общей курсовой дозы.

Для оценки оптимальной дозы автором вводится понятие "общая кумулятивная доза на кг веса больного". Сделана не очень удачная попытка рассчитать этот показатель по публикациям других авторов. Вместе с тем, на собственном материале показано, что частота рецидивов снижается обратно пропорционально величине этого показателя. Установлено, что пороговой можно считать дозу 100 мг/кг: при этом рецидивы наступают примерно у 20% больных. Выше этого порога доза ИТ уже существенно не влияет на частоту рецидивов, в то время как меньшие дозы увеличивают ее.

Дополнительными факторами, которые принимают участие в рецидивировании угрей, являются возраст, локализация, тяжесть поражения и пол. Первым признаком наступающего рецидива является усиление салоотделения. По данным, полученным на 89 больных, средний возраст больных в ремиссии - 22,4 года, средний возраст больных с рецидивами - 17,7 лет. Автор полагает, чем моложе больной, тем чаще он прекращает лечение. Высыпания на лице легче поддаются терапии, на спине и груди они нередко остаются и после лечения.

Вспышка высыпаний обычно наступает через 2 недели после начала лечения ИТ. Этот феномен редко упоминается в литературе. По мнению автора, его нельзя путать с побочными эффектами ИТ, хотя этот тезис слабо основан.

Длительность обострения течения угревой болезни при лечении их ИТ (появление новых, часто пустулезных элементов) составляет от 8 до 12 недель. У женщин обострение встречается чаще. При этом доза препарата существенной роли не играет. Обострение можно уменьшить назначением кортикостероидов.

Не поддающиеся и плохо поддающиеся лечению случаи акне включали сходные с угрями заболевания - себоцистоматоз и гнойный гидраденит. Себоцистоматоз представляет собой аутосомно-доминантно наследуемое состояние, характеризующееся наличием доброкачественных опухолей сальных желез и их протоков. Гнойный гидраденит - термин, который объединяет 2 заболевания акне-тетраду (разновидность угрей, при которой в процесс вовлекаются паховые складки, подмышечные впадины, лицо и спина) и болезнь Вернея (поражение апокринных потовых желез, дающее сходную с угрями клиническую картину с вовлечением в патологический процесс только паховых складок и подмышечных впадин). В некоторых случаях при акне-тетраде поражаются шея и волосистая часть головы, что обозначается термином "абсцедирующий перифолликулит головы". Акне-тетрада и болезнь Вернея при длительном поражении очень сходны - имеются сливающиеся бляшки темно-красного цвета, плотной консистенции, с фистулами и значительным фиброзом. Однако болезнь Вернея не поддается лечению ИТ, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического признака.

Плохо излечиваются высыпания на туловище. Крупные очаги разрешаются медленнее, чем мелкие. Автор наблюдала у 2 больных возникновение новых кистозных высыпаний во время лечения, хотя общая эффективность была высокой. При морфологическом исследовании этих элементов выявлена картина абсцесса, не связанного с фолликулами. Трудно поддаются лечению гангренозные угри - редкая форма акне, сопровождающаяся лихорадкой, болями в суставах, ускорением СОЭ, лейкоцитозом, появлением иммунных комплексов в крови. В этих случаях ИТ назначают в комплексе с нестероидными противовоспалительными средствами и кортикостероидами.

Побочные действия ИТ в целом, не отличаются от такого у других ретиноидов. Непродолжительность лечения и исключительная эффективность ИТ делают его незаменимым в клинической практике и только в редких случаях приходится прерывать лечение.

В группе из 300 больных, кроме кожно-слизистых реакций, очень немногие побочные эффекты требовали снижения дозы препарата. Большинство из них обратимо. Особого внимания требуют лишь поражения глаз и костно-суставной системы. При обследовании 35 больных методом скинтиграфии обратимые костные изменения были выявлены у 5 пациентов. Самым частым побочным эффектом ИТ на глаза является блефароконъюнктивит. У 300 больных, наблюдавшихся автором, других осложнений со стороны структур глаза выявлено не было. Однако по литературным данным при назначении ИТ могут встречаться также помутнение роговицы, отек сосочка зрительного нерва, миопия, гемералопия. Из других осложнений в группе из 300 пациентов было отмечено 4 случая псевдогрануломы. Разрастания гранулематозной ткани разрешались при местном применении кортикостероидов, а также самостоятельно после отмены препарата.

Заслуживают внимания данные по влиянию ИТ на сально-волосные фолликулы в эксперименте. Так реберно-позвоночный комплекс морских свинок под влиянием ИТ уменьшается в размере; размеры сальных желез уменьшаются до 10% их первоначального объема; активность себоцитов ингибируется уже через 1 неделю лечения; соотношение между дифференцированными и недифференцированными себоцитами изменяется от 1:2 до 1:7; время созревания себоцитов увеличивается; митотический индекс уменьшается наполовину. Атрофия сальных желез не сопровождается атрофией волосных фолликулов.

Снижение выделения липидов, начинается спустя неделю после лечения, достигает своего пика к концу первого месяца. Скорость этой реакции зависит от дозы ИТ, но конечный эффект сравним при разных дозах, и

сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет после отмены препарата. Состав липидов поверхности кожи становится близким с препубертатному: эфиры воска и сквален уменьшаются, а триглицериды и холестерин возрастают.

Под действием ИТ снижение количества *P.acnes* происходит позже уменьшения кожного сала; грамм-негативные бактерии исчезают; поверхность кожи и слизистых оболочек заселяется в основном колониями золотистого стафилококка. Эти изменения сохраняются после отмены препарата, но золотистый стафилококк исчезает с лица, груди и подмышечных впадин.

М. Хармс отмечает, что относительно противовоспалительного действия ИТ данные расходятся: тесты *in vivo* демонстрируют влияние ИТ на хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, но *in vitro*, ни один тест однозначно не подтвердил прямого противовоспалительного действия ИТ.

Этими фактами автор ограничивает свой анализ литературы относительно влияния 13-цис-ретиноевой кислоты на функции клеток доиммунной (гранулоцитарной) защиты. Многочисленные сведения по влиянию биологически активных форм витамина А (и в том числе 13цРК) на систему моноцитов-макрофагов, на субпопуляции лимфоцитов и на эпителио-мезенхимные взаимоотношения остались вне поля зрения автора. А жаль. Именно здесь кроются подходы к пониманию механизмов системного действия ИТ при акне.

Автором были изучены возможности местного применения ИТ в виде 0,2% спиртового раствора и крема. Ни в одном, ни в другом случае выделение кожного сала не уменьшалось. Эффективность в отношении высыпаний оказалась противоречивой; и автор избегает определенных выводов. Наш опыт применения 13цРК в виде 0,1% мази для лечения нетяжелых форм угрей показывает высокую эффективность препарата практически во всех случаях, однако, тяжелые угри требуют системного применения препарата.

Касаясь лечебного действия эфиров ретинола при угрях, М. Хармс делает не аргументированный вывод о неэффективности препаратов витамина А при угрях. Авторы этой рецензии, ровно как и другие сотрудники ФНПП "Ретиноиды", располагают многочисленными собственными экспериментальными и клиническими данными, а также литературными сведениями о достаточно высокой эффективности ретинола пальмитата при лечении угревой болезни в средней и тяжелой формах. Однако при этом не следует упускать из виду, что такая точка зрения М. Хармс отражает скорее позицию издателя, поскольку это суждение без сколько-нибудь серьезной аргументации многократно переходила и ранее из работы в работу, профинансированные и изданные фирмой "Рош".

Сравнительное изучение действий ИТ и тигазона, применявшихся в дозе 1мг/кг в течение 8 недель у 56 больных показало, что снижение салообразования для тигазона составило 20%, для ИТ - 60%; количество высыпаний уменьшилось соответственно на 8% и 43%.

В ряде работ показано, что антисеборейная активность ИТ не является антиандрогенной. Нет также взаимозависимости между ИТ и контрацептивными пероральными средствами. Назначение ИТ не влияет на андроген-зависимые сексуальные характеристики.

Естественные ретиноиды - ретинал, ретиналь и ретиноевая кислота, обладают широким спектром активности. Ретинал и ретиналь вовлечены в процесс зрения, ретинал необходим для осуществления репродуктивных функций, ретиноевая кислота вовлечена в такие процессы, как поддержание роста, дифференцировки и трофики эпителия и мезенхимных тканей. В работе приводится схема действия синтетических и естественных ретиноидов. Если перенести эту схему на сальные железы, то дифференцировка себоцитов, (контролируемая генами, зависящими от ретиноевой кислоты) скорее всего специфично изменяется и под действием ИТ.

Следующие далее рассуждения о механизме действия ИТ (автор по непонятной причине не всегда отождествляет это действие с 13-цис-ретиноевой кислотой) на клетку вообще и на себоциты, в частности, не отличаются глубиной и ясностью изложения. Но автор на это и не претендует, поскольку является специалистом в области клинической дерматологии.

Начальное предположение, что угри могут быть полностью излечены ИТ, не подтвердилось. Хотя рецидивы акне всегда менее тяжелы, тем не менее они бывают. Чтобы поддержать длительную ремиссию, необходимо постоянно поддерживать себосупрессию после отмены лечения. Однако, есть случаи, не подтверждающие этой закономерности.

По-видимому, популяция фолликулов гетерогенна. И угри возникают только в предрасположенных по неясным, возможно, генетическим, причинам фолликулах. Данные предварительного изучения, проведенного автором, свидетельствуют, что ИТ влияет на фолликулярный профиль; к концу лечения крупные фолликулы исчезают. Этот феномен селективной инволюции может объяснить, почему через несколько лет после болезни наблюдается спонтанная регрессия сальных фолликулов. ИТ может либо сделать эти фолликулы неактивными, либо восстановить их нормальную функцию.

Монография Моника Хармс содержит 16 таблиц и 22 рисунка, в том числе одно макрофото и один монтаж из трех микрофотографий. Работа может быть расценена, как высоко профессиональная. И мы радуемся за ее издателя - фирмой "Рош" выпущена в свет одна их хороших, полезных книг, которая не устарела до сих пор, хотя с момента ее выхода в свет прошло шесть лет.

В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин

ЮБИЛЕИ

НОЗДРИНУ ВЛАДИМИРУ ИВАНОВИЧУ - 50 лет

Ноздрин В.И. родился 27 января 1947 года в д. Оловянкино под Орлом. Окончил Орловское медучилище, затем лечебный факультет 1 Московского медицинского института им И.М. Сеченова. Научной деятельностью занимается с 1967 г. Первую научную работу опубликовал в 1969 г. Работал ассистентом и доцентом кафедры гистологии 1 ММИ, младшим, старшим и ведущим научным сотрудником ЦКВИ. С 1991 г - директор Фармацевтического научно - производственного предприятия "Ретиноиды". Доктор медицинских наук, академик РАЕН. Автор более 180 научных работ, из них - свыше 130 посвящены витамину А и ретиноидам. Автор 7 патентов на новые лекарственные средства. Им и сотрудниками ФНПП "Ретиноиды" созданы новые лекарственные препараты: эмульсия бензилбензоата, дерморетин, ретиноевая мазь, радевит, формагель. За научные исследования награжден медалью "За лучшую научную студенческую работу СССР", Бронзовой медалью ВДНХ СССР, медалью РАЕН "Автору научного открытия". В 1996 г ему присуждена международная награда "Эртсмейкер".

Список основных научных работ В.И. Ноздрина:

О МОИХ УЧИТЕЛЯХ

Мне повезло. Я не был знаком ни с красной профессурой, ни с "вейманистами-морганистами", ни с О.Б. Лепешинской (хотя и работали на одной кафедре, но в разное время). Меня фактически не коснулась авторитарность в науке. Когда я начинал, все это рушилось и становилось прошлым.

Мое становление в качестве экспериментатора и наиболее интенсивные годы профессиональной деятельности пришлось на период с середины шестидесятых до начала девяностых годов. За весь уже заканчивающийся XX век, можно сказать, в нашей стране это были годы, наиболее благоприятные для занятия фундаментальными и прикладными науками. Стать ученым было престижно, а ученые степени и звания что-то да значили. За свой труд ученые получали небольшие деньги, но на них можно было относительно неплохо жить.

Я родился и вырос в семье крестьян, после войны переехавших в город. Родители могли поддержать мой интерес к наукам только материально, но несли свой крест стоически. Отец давал мне деньги фактически до защиты докторской диссертации, уже сам будучи пенсионером.

Первый интерес к научной деятельности пробудил во мне орловский хирург, прекрасный педагог и обаятельный человек Г.М. Марков. На мое развитие в качестве исследователя со студенческих лет оказало благодатное научное окружение, которое я нашел в 1 ММИ, проведя в его стенах более 20 лет. Идея занятия изучением биологических свойств витамина А была мне подсказана профессором В.Г. Елисеевым. Профессор Ю.И. Афанасьев пестовал меня от студента - кружковца до докторанта. С легкой руки академика В.В. Кованова мои статьи принимали в престижные московские научные журналы. Я набирался опыта работы с людьми, учился организовывать и управлять у профессоров С.М. Павленко, Н.Н. Бажанова, Л.Д. Линденбрата. Что бы ни говорили сегодня о нашем прошлом, мое настоящее вряд ли было бы возможно без тех навыков организационной деятельности, которые я приобрел, работая в комсомольской, профсоюзной и партийной организациях института.

Возможностью экспериментировать с отечественными ретиноидами я обязан профессору Г.И. Самохвалову. И в том, что наше предприятие стало специализироваться на разработке и выпуске препаратов кожного действия, огромную роль сыграла интеллектуальная среда, в которой я оказался, перейдя на работу в ЦКВИ. Среди многих профессоров института наибольшую поддержку я получил от В.Н. Мордовцева, замечательного клинициста, хорошего руководителя. Судьба подарила мне возможность встреч и общения с академиками П.К. Анохиным, Н.Н. Блохиным, А.И. Струковым.

Я испытываю чувство благодарности ко всем, кто любил и помогал мне. И если вместе с коллегами и единомышленниками к своим пятидесяти годам мне удалось создать новые лекарственные препараты или улучшить уже известные, я этим в значительной степени обязан моим наставникам.

В.Ноздрин

ПОЛЯЧЕНКО ЛЮДМИЛЕ НИКОЛАЕВНЕ - 56 лет

Поляченко Л.Н. окончила химический факультет МГУ в 1964 г., кандидат химических наук, разработчик оригинальной технологии синтеза ретиноевой кислоты. Автор 40 научных работ, среди них 7 авторских свидетельств и 3 патента. Поляченко Л.Н. является автором Временной Фармакопейной Статьи на субстанцию 13цРК и на препараты с 13цРК - "Дерморетин" и "Ретиноевая мазь". С 1965 г. аспирант, младший и старший научный сотрудник НПО "Витамины", с 1995 г. ведущий научный сотрудник ФНПП "Ретиноиды".

Основные публикации Л.Н. Поляченко по синтезу ретиноидов и созданию содержащих их препаратов:

1. Синтетические исследования по химии полиеновых соединений. Синтез 7,8-дигидро-ретиноевой кислоты и родственных соединений. // Журнал общ. химии, 1973, т. 43, стр. 2064-2070 (соавт. - Давыдова Л.П., Филиппова Т.М. и др.)
2. Авт. св. № 1115411 "Способ получения 13-цис-метилретиноата" (соавт. - Бондарев С.Л., Стополянская Л.В., Давыдова Л.П.) Заяв. от 14.07.82; Опубл. 22.05.84
3. Авт. св. № 1066201 "Водорастворимые производные ретиноевых кислот" (соавт. - Давыдова Л.П., Самохвалов Г.И. и др.) Заяв. от 14.06.82; Опубл. 08.09.83
4. Синтез ретинола и его производных селективным восстановлением α , β - непредельных эфиров и альдегидов. // Химия и технология производства жирорастворимых витаминов и полупродуктов их синтеза (сборник трудов). 1983, часть 1, стр. 45-55 (соавт. - Давыдова Л.П., Дарская Е.Н. и др.)
5. Синтетические исследования в ряду полиеновых соединений. Структура и превращения 12-оксикарбонил-ретиноевых кислот и их эфиров. Синтез 13-цис-ретиноевой кислоты. // Журнал орган. химии. 1985, т. 21, N 4, стр. 756-766 (соавт. - Давыдова Л.П. и др.)
6. Авт. св. № 1341940 "Способ получения алкиловых эфиров ретиноевых кислот" (соавт. - Давыдова Л.П., Самохвалов Г.И.) Заяв. от 23.12.85; Опубл. 01.06.87
7. Патент № 2022962 (RU) "Способ получения 13-цис-ретиноевой кислоты" (соавт. - Бердичевская А.М., Христофоров В.Л.) Заяв. от 31.07.92
8. Патент № 2004241 (RU) "Препарат для лечения акне" (соавт. - Ноздрин В.И., Гузев К.С. Самохвалов Г.И.) Заяв. от 24.12. 92
9. Синтез 13-цис-ретиноевой кислоты основы для создания высокоэффективных препаратов для дерматологии. // Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации (материалы Всесоюз. конф.) Л., 1989, стр.44 (соавт. - Бердичевская А.М., Самохвалов Г.И.)

ОТ СИНТЕЗА СУБСТАНЦИИ ДО СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА

Я родилась и выросла в подмосковном дачном поселке, мать - научный сотрудник ВНИИСНДВ, отец - директор Экспериментального завода этого же института.

В 1959 году поступила в МГУ на химический факультет. На производственную практику была направлена во ВНИВИ (сейчас НПО "Витамины") в лабораторию химии и технологии полиеновых соединений, которой руководил профессор Г.И. Самохвалов. Глеб Иванович предложил мне стать сотрудником его лаборатории, я согласилась, вопреки первоначально принятому решению остаться работать в университете. Работы лаборатории полиеновых соединений отличались глубиной и серьезностью а главное, были гораздо ближе к жизни, чем тематика университетской кафедры.

В 1964 году, окончив университет, начала работать в НПО "Витамины". Моим непосредственным руководителем стала Л.П. Давыдова, что несомненно было большой удачей для начинающего сотрудника. Людмила Павловна глубоко вникала в суть любой проблемы, прекрасно знала химическую литературу и умела с ней работать, в совершенстве владела техникой тонкого химического эксперимента.

Начало работы совпало с периодом романтизма в науке о ретиноидах. Выяснилось, что аналоги витамина А незаменимы при лечении некоторых тяжелых кожных и онкологических заболеваний. Исследователи изучали влияние химической структуры на биологическую активность веществ, синтезировали новые ретиноиды с целью найти среди них соединения более эффективные и менее токсичные, чем природные аналоги витамина А. По предложению Глеба Ивановича наша группа синтезировала 7,8-дигидро-ретиноевую кислоту и 7,8-дигидроретиноилацетат, соединения менее токсичные, но, как оказалось, и менее активные, чем ретиноевая кислота. Совместно с сотрудниками ММА им. И.М. Сеченова было исследовано полученное и защищенное впоследствии авторским свидетельством водорастворимое производное ретиноевой кислоты, соединение менее токсичное, чем ретиноевая кислота и сравнимое с ней по эффективности, но чрезвычайно неустойчивое. Всего химиками разных стран было синтезировано более 2000 ретиноидов, из которых только 2 обладали достаточно интересными биологическими свойствами и могли наряду с природными аналогами витамина А служить основой препаратов.

Период романтизма кончился, начался новый этап - создание препаратов на основе ретиноидов. Наша исследовательская группа изучила несколько способов синтеза полностью транс- и 13-цис-ретиноевых кислот и их метиловых эфиров, выбирая наиболее приемлемый технологически. Также был найден оптимальный метод синтеза цис- и транс-изомеров α -токоферилретиноата, последнее соединение эффективно действует на заживление язв желудочно-кишечного тракта и более устойчиво, чем другие ретиноиды.

Первая попытка создания препарата на основе полностью транс-ретиноевой кислоты окончилась неудачей. Был разработан метод синтеза, в условиях производства получен первый килограмм субстанции, но из-за токсического действия полностью транс-ретиноевой кислоты сотрудники завода начали болеть и работу пришлось прекратить.

К этому моменту хорошо зарекомендовала себя 13-цис-ретиноевая кислота - соединение эффективное в терапии некоторых тяжелых дерматологических заболеваний, и в то же время менее токсичное, чем другие ретиноиды. Фирма Хоффманн Ла Рош выпустила препарат "Роаккутан" для перорального применения, содержащий в качестве активного соединения 13-цис-ретиноевую кислоту. В 1985 году Глеб Иванович Самохвалов поставил перед нашей группой задачу - создать препарат дерматологического действия на основе 13-цис-ретиноевой кислоты и назначил меня ответственным исполнителем темы.

Химическая схема синтеза ретиноевой кислоты, приводящая к чистому 13-цис-изомеру известна с 1957 года, однако заключительная стадия синтеза протекала в дорогом, трудно доступном и очень вредном для организма растворителе. Нам удалось провести эту реакцию в диметилформамиде, причем 13-цис-ретиноевая кислота получалась с хорошим выходом и более высокого качества. Мы также усовершенствовали другие стадии синтеза, чтобы они были экономически выгодны и технологически удобны. Способ получения 13-цис-ретиноевой кислоты защищен патентами Российской Федерации. Разработка была одобрена сотрудниками МЭВЗа (Московского экспериментального витаминного завода), которые быстро наладили выпуск субстанции. Совместно с МЭВЗом был написан и утвержден лабораторный технологический регламент на производство 13-цис-ретиноевой кислоты и разработан проект ВФС на период клинического изучения препарата.

Однако решение проблем создания готовой лекарственной формы и организации фармакологических и клинических испытаний препарата и субстанции вызвало у нас большую тревогу: соответствующие лаборатории НПО "Витамины" были слишком загружены, не имели опыта работы с ретиноидами и не испытывали желания его приобретать. К счастью нам на помощь пришел В. И. Ноздрин, сотрудник ММА им. И.М. Сеченова. В течение многих лет Владимир Иванович сотрудничал с нашей лабораторией, изучая биологические и фармакологические свойства ретиноидов. Гистолог по специальности, он, не страшась ни трудностей, ни ответственности, организовал фармакологические испытания субстанции. Он же решил вопрос о готовой лекарственной форме. В один прекрасный день к нам приехал Константин Сергеевич Гузев - специалист по лекарственным формам. С молодым задором и уверенностью в себе он взялся за дело и создал необычную лекарственную форму - суппозитории. Правда, из-за неустойчивости 13-цис-ретиноевой кислоты возникли осложнения, однако совместными усилиями проблему стабильности суппозиторий удалось решить. 13-цис-ретиноевая кислота была наработана в нужном количестве для приготовления суппозиторий и проведения доклинических испытаний препарата. В конце 1991 года фармакологические испытания были закончены и соответствующая документация представлена в Фармакологический комитет, который в начале 1992 года разрешил клинические испытания препарата.

Жизнь совершила крутой поворот. Госбюджет прекратил финансирование научных разработок, на клинические испытания не было денег. Кроме того, нас постигло большое горе: скончался Глеб Иванович. Работа продолжалась только благодаря упорству, настойчивости и преданности делу ретиноидов Владимира Ивановича. Без поддержки государства он организовал независимое Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", на котором были заработаны деньги, давшие возможность закончить испытания препарата.

Константин Сергеевич и Владимир Иванович создали еще один препарат - мазь с 13-цис-ретиноевой кислотой - и также организовали его доклиническое и клиническое изучение. Несмотря на то, что МЭВЗ прекратил производство субстанций, в том числе и субстанции 13-цис-ретиноевой кислоты, возглавивший лабораторию полиеновых соединений Христофоров Владимир Леонидович организовал наработку ретиноевой кислоты в НПО "Витамины" на ОПСВ. Совместные усилия увенчались успехом: клинические испытания дали положительный результат и ФГК РФ разрешил применение препаратов с 13-цис-ретиноевой кислотой; к этому времени были разработаны и утверждены Фармакопейным комитетом ВФС на субстанцию и готовые лекарственные формы. И, наконец, в 1996 году получены приказы, разрешающие выпуск и применение 13-цис-ретиноевой кислоты и препаратов на ее основе.

Новый препарат - это все равно, что выросший ребенок, невольно возникают сложные и противоречивые чувства: чувство тревоги за дальнейшую судьбу препарата в нашей непростой и нелегкой жизни и одновременно чувство радости и благодарности судьбе за то, что препарат создан, и мне привелось участвовать в этом важном и нужном людям деле.

Поляченко Л.Н.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР “РЕТИНОИДЫ”

“РЕТИНОЕВАЯ МАЗЬ” - НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков, К.С. Гузев, А.В.-К. Масюлис

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ С 13-ЦИС-РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТОЙ (13цРК)

В.И. Ноздрин

РЕТИНОЕВАЯ КИСЛОТА - РЕГУЛЯТОР ИММУНОГЕНЕЗА

В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.Т. Волков, А.В. Масюлис, И.М. Носова, С.Ф. Дрозд, Н.В. Филатова, М.К. Нурбеков, Ж.Г. Умеров

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ

Е.В. Федотов, В.И. Ноздрин

ВЛИЯНИЕ 13-ЦИС-РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ (13цРК) НА РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ 13-ЦИС-РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ (13цРК) НА САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков

13-ЦИС-РЕТИНОЕВАЯ КИСЛОТА (13цРК) КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

В.И. Альбанова

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ ПРИ ОБЫЧНЫХ И РОЗОВЫХ УГРЯХ И ДРУГИХ ДЕРМАТОЗАХ

О.Л. Иванов, О.В. Грабовская

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ю.Н. Перламутров

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Т.А. Корчевая

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ

Н.К. Никулин, Г.А. Пантелеева

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНОЕВОЙ МАЗИ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РЕЦЕНЗИЯ

В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин

[Системное применение изотретиноина (активного ингредиента “Роаккутана”). Автор: Моника Хармс. Изд-во “Рош”, Базель, Швейцария, 1990, 95 стр., Лит-ра - 219 авт.]

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП “РЕТИНОИДЫ” ЗА 1996 г

ЮБИЛЕИ

НОЗДРИНУ ВЛАДИМИРУ ИВАНОВИЧУ - 50 лет

ПОЛЯЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА - 30 лет, отданные изучению ретиноидов