

**НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ДЕРМАТОТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ С ВИТАМИНОМ А**

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады предложить Вашему вниманию мазь Видестим (мазь с ретинола пальмитатом 0,5% на водоземulsionной основе), предназначенную для медицинского и косметического ухода за кожей. Мазь Видестим содержит устойчивую форму витамина А, в связи с чем способствует репаративным процессам в эпидермисе и препятствует избыточному ороговению. Водоземulsionная основа хорошо всасывается, увлажняет и смягчает кожу.

Мазь Видестим может с успехом использоваться как в клинике кожных болезней для лечения заболеваний, протекающих с избыточным ороговением (ихтиоз, псориаз и др.), так и в повседневной жизни для лечения бытовых механических и ожоговых травм, сухости и трещин кожи.

Мы выпускаем мазь Видестим в тубах по 35 г, отпуск без рецепта.

Всегда рады к сотрудничеству с Вами.

Директор ФНПП «Ретиноиды»,
акад. РАЕН, д-р мед. наук,
профессор

В.И. Ноздрин

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

17.12.98.

П Р И К А З
№ 365
Москва

Выписка из Приказа

О разрешении медицинского
применения лекарственных средств

В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан и
Федерального закона "О лекарственных средствах" от 22.06.98 г № 86-ФЗ

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Разрешить медицинское применение лекарственных средств (приложения 1 и 2).
2. Департаменту государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники:
 - 2.1. Зарегистрировать лекарственные средства и внести их в государственный реестр лекарственных средств (приложения 1 и 2).
 - 2.2. Передать соответствующую документацию (регистрационное удостоверение, инструкцию по медицинскому применению, временную фармакопейную статью) на лекарственные средства, указанные в приложениях, организациям - разработчикам:
 - ...2.2.7. Закрытому акционерному обществу Фармацевтическому научно-производственному предприятию "Ретиноиды", г. Москва (п. 8 приложений 1 и 2). ...
 - 2.2.1. - 2.2.12., передать промышленные регламенты на лекарственные средства Департаменту государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники в соответствии с приложениями.

4. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя Министра Лешкевича И.А.

Министр

В.И. Стародубов

Приложение 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 17 декабря 1998 г. № 365

С П И С О К
лекарственных средств, разрешенных
к медицинскому применению

В ы п и с к а

... Б. Лекарственные формы

.... 8. Мазь «Видестим» средство для улучшения
репаративных процессов в коже

Руководитель Департамента государственного
контроля качества, эффективности,
безопасности лекарственных средств и
медицинской техники

Р.У. Хабриев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ 98/365/8

Настоящее удостоверение выдано Закрытому акционерному обществу - Фармацевтическому научно-производственному предприятию «Ретиноиды», г. Москва в том, что в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 365 от 17 декабря 1998 года лекарственное средство мазь «Видестим» в лекарственной форме мазь состава по ВФС 42-2959-97 зарегистрировано в Российской Федерации и разрешено для медицинского применения и промышленного выпуска.

17 декабря 1998 г.

Руководитель Департамента государственного контроля
качества, эффективности, безопасности лекарственных
средств и медицинской техники

Р.У. Хабриев

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

Г.Н. Колесникова

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ АГЕНСТВО ПО
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

ПАТЕНТ

№ 2036640

на ИЗОБРЕТЕНИЕ:

“Мазь для лечения заболеваний с нарушением кератинизации и целостности кожи“

Патентообладатель: Фармацевтическое научно - производственное предприятие «Ретиноиды»

Страна: 2 Российская Федерация

Авторы: *Ноздрин Владимир Иванович и Гузев Константин*

Сергеевич

Приоритет изобретения 12 мая 1993 г.
Дата поступления заявки в Роспатент 12 мая 1993 г.
Заявка № 93026052
Зарегистрировано в Государственном
реестре изобретений 10 июня 1995 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РОСПАТЕНТА

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ АГЕНСТВО ПО
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
на товарный знак (знак обслуживания)
№ 175660**

На основании Закона Российской Федерации "О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров", введенного в действие 17 октября 1992 года, Российским агентством по патентам и товарным знакам выдано настоящее свидетельство на товарный знак (знак обслуживания).

Владелец: *Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды" /Акционерное общество закрытого типа /
111123, Москва, ул. Плеханова, д.2, ГНЦ НПО "ОРИОН" (RU)*

В отношении следующих товаров (услуг):
**05 – фармацевтические препараты для ухода за кожей;
мази для лечения заболеваний кожи.**
по заявке № 99701426, дата поступления 27.01.1999.

Приоритет от 27.01.1999

Регистрация товарного знака действует на всей территории Российской Федерации в течение 10 лет с 27 января 1999 г.

Зарегистрировано в Государственном Реестре товарных знаков и знаков обслуживания Российской Федерации

*г. Москва 02 июня 1999г.
Генеральный Директор*

А.Д. Корчагин

«Утверждено»
приказом Министра здравоохранения РФ
№ 365 от " 17 " декабря 1998 г.

ВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Unguentum Videstim ВФС 42 – 2959 – 97

Мазь Видестим вводится впервые

Срок введения установлен с " 17 " декабря 1998 г.

Срок действия до " 17 " декабря 2001 г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на мазь Видестим, содержащую ретинола пальмитат 0,5%, применяемую в качестве лекарственного средства.

Описание. Однородная мазь от белого до светло-желтого цвета.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

«Утверждено»
22 октября 1998 г.

Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МАЗИ «ВИДЕСТИМ»
Unguentum Videstim

Регистрационный номер 98/365/8

Мазь «Видестим» содержит витамин А (ретинола пальмитат) 0,5%, водоземulsionную основу, стабилизаторы и антиоксиданты.

Мазь от белого до светло-желтого цвета.

Фармакологические свойства. Мазь «Видестим» усиливает размножение эпителиальных клеток кожи, снижает ороговение, усиливает синтез гликозаминогликанов, активизирует взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и с клетками эпидермиса. Препарат стимулирует физиологическую и репаративную регенерацию кожи.

Показания к применению. Препарат применяют в дерматологии при заболеваниях с нарушением процессов ороговения (сухость кожи, обычный ихтиоз и другие), при себорейном дерматите, псориазе в стационарной и регрессирующей стадиях, атопическом дерматите, нейродермите и хронической экземе (вне обострения), возрастных изменениях кожи и нарушениях её целостности (ожоги, эрозии, язвы, трещины, раны). Применяется как противорецидивное средство при различных дерматозах после прекращения лечения глюкокортикостероидными препаратами.

Способ применения и дозы. Мазь применяют наружно и наносят тонким слоем на пораженные участки кожи утром и вечером, при сильном шелушении кожи - под окклюзионную повязку. Перед нанесением мази на ожоги, эрозии, язвы, трещины и раны их обрабатывают антисептиками. Курс лечения

зависит от характера заболевания.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, беременность, гипервитаминоз А. Мазь не применяют при острых воспалительных заболеваниях кожи.

Побочное действие. Возможно усиление зуда и красноты. В этих случаях препарат временно отменяют до снижения остроты процесса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Не применяют в сочетании с другими препаратами, содержащими витамин А и ретиноиды, во избежание гипервитаминоза А. Несовместим с антибиотиками тетрациклинового ряда. Назначение салицилатов и кортикостероидов уменьшает побочные явления.

Форма выпуска. По 10, 20 и 35 г в тубах.

Условия хранения. В сухом защищенном от света месте при температуре от 0 до 5⁰ С. Замораживание не допускать.

Срок годности. 2 года.

Условия отпуска. Отпускают без рецепта.



ВИДЕСТИМ

- * содержит устойчивую форму витамина А
- * приготовлен на водоземulsionной основе
- * предназначен для лечения заболеваний кожи, сопровождающихся избыточным ороговением
- * применяется при механических и ожоговых ранах, сухости и трещинах кожи

УДК [615.356:577.161.11]:615.454.124:615.26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ ВИДЕСТИМ

*В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, К.С. Гузев,
Л.Н. Поляченко, Ю.П. Архапчев
ФНПП "Ретиноиды"*

Резюме. Ретинола пальмитат (РП) оказывает стимулирующее действие на обновление эпидермиса. Для проявления специфической активности РП при накожном нанесении содержащих его мазей необходимы более низкие концентрации активного вещества, чем при пероральном введении масляных растворов витамина А; кроме того, пероральный способ введения препарата является более токсичным. Мазь Видестим обладает способностью усиливать физиологическую и репаративную регенерацию кожи и, таким образом, ускорять процесс заживления хирургических ран, термических и химических ожогов.

Ключевые слова: ретинола пальмитат, специфическая активность, физиологическая и репаративная регенерация, кожа, заживление ран, пероральное введение, накожное нанесение.

Summary. Retinol palmitate exerts stimulating action on rejuvenescence of epidermis. Topically applied, retinol palmitate shows specific activity at lower concentrations in ointments than in orally administered oil solutions. Furthermore, orally administered retinol palmitate has more manifested toxicity. The ointment Videstim enhances physiologic and reparative skin regeneration and promotes healing of surgical wounds, chemical and thermal burns.

Key words: retinol palmitate, specific activity, physiologic and reparative regeneration, skin, wound healing, oral administration, topical application.

Мазь с ретинола пальмитатом (Видестим) предназначена для лечения заболеваний с нарушениями кератинизации и неглубоких травматических повреждений, затрагивающих эпидермис и сосочковый слой дермы. Поэтому при изучении специфической фармакологической активности препарата основным объектом анализа служила кожа.

Специфическая активность ретинола пальмитата в составе мазей и масляных растворов (обоснование выбора лекарственной формы).

Сравнивали действие мазей с ретинола пальмитатом (РП) и стабилизированных растворов РП в соевом масле, содержащих одинаковые концентрации вещества: 0,005%; 0,01%; 0,05%; 0,1%; 0,5%; 1,0% и 5%. Опыты проводили на лабораторных грызунах – крысах самках Вистар. Мази с РП наносили ежедневно в количестве 0,2 г на лишенный волосающего покрова участок кожи межлопаточной области; масляные растворы РП вводили ежедневно *per os* по 0,2 мл. Контролем служили интактные животные (контроль-1), а также животные получавшие соответственно мазевую основу или соевое масло (контроль-2). Продолжительность эксперимента, виды и число использованных животных указаны в заголовках к таблицам. При анализе результатов исследований различия между соответствующей экспериментальной и контрольными группами оценивались с использованием критерия Стьюдента и считались достоверными при $P < 0,05$ (в таблицах звездочкой отмечены экспериментальные группы, имеющие достоверные различия с группой "контроль-2").

Концентрация РП в крови и его возможное токсическое действие при различных способах введения.

Концентрацию РП в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) через 1 час после последнего нанесения/введения препарата. Поскольку печень является органом, где витамин А накапливается и где протекают его основные метаболические превращения, токсическое действие РП оценивали на гистологических срезах печени по возникновению признаков дистрофии (зернистой, вакуолярной, баллонной) гепатоцитов и по наличию периваскулярных моно- и полинуклеарных клеточных скоплений в междольковой соединительной ткани.

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что при ежедневных аппликациях мазей с РП или пероральных введениях его масляных растворов концентрация вещества в плазме крови со временем повышается (в данном эксперименте - к 15-у дню). При этом концентрация витамина А в крови при системном (*per os*) введении препарата увеличивается более существенно, чем при использовании мазей, содержащих такое же количество активного вещества.

Таблица 1. Влияние ежедневного нанесения мази с РП и перорального введения его масляных растворов на концентрацию витамина А в плазме крови и морфологические проявления его токсического действия (15-й день опыта, крысы самки Вистар, n=9).

Воздействие	Концентрация РП в крови (мкг/мл)		Морфологические признаки токсического действия РП			
			дистрофия гепатоцитов		периваскулиты	
	мазь	маслян. р-р	мазь	маслян. р-р	мазь	маслян. р-р
Контроль-1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	-	-	-	-
Контроль-2	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	-	-	-	-
РП-0,005%	1,1 ± 0,4	2,8 ± 0,5*	-	-	-	-
РП - 0,01%	2,0 ± 0,4*	4,6 ± 0,4*	-	-	-	-
РП - 0,05%	1,7 ± 0,2*	5,8 ± 0,5*	-	-	-	-
РП - 0,1%	1,4 ± 0,2*	5,7 ± 0,5*	-	зерн.	-	-
РП - 0,5%	2,0 ± 0,4*	10,6 ± 0,6*	-	зерн.	-	-
РП - 1%	7,5 ± 0,1*	11,2 ± 0,5*	-	зерн./вак.	-	+
РП - 5%	5,8 ± 0,9*	14,2 ± 0,8*	зерн.	вак./баллон.	+	++

Примечание: зерн. - зернистая дистрофия, вак. - вакуолярная дистрофия, баллон. - баллонная дистрофия; (-) - отсутствие, (+) - умеренно выраженные и (++) - сильно выраженные периваскулиты.

Признаки токсического действия мазей с РП проявились лишь при 5,0% концентрации вещества в препарате в виде зернистой дистрофии некоторых гепатоцитов и умеренно выраженных периваскулитов, отмеченных в ограниченных участках паренхимы и стромы печени. Напротив, при использовании масляных растворов витамина А токсический эффект более выражен (дистрофия гепатоцитов - от зернистой до баллонной, многочисленные периваскулиты) и проявляется при значительно более низких (в 50 раз), чем в мазях, концентрациях вещества.

Влияние РП на физиологическую регенерацию эпидермиса.

Оценку влияния РП на физиологическую регенерацию эпидермиса проводили на гистологических срезах кожи, окрашенных рутинными красителями. При изучении митотической активности эпителиоцитов определяли относительное количество метафазных пластинок, общую толщину и соотношение отдельных слоев эпидермиса, измеренных окулярным микрометром.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что независимо от способа введения витамина А, его специфическое действие на эпидермис проявляется в увеличении толщины эпителиально-клеточного пласта за счет стимуляции пролиферативной активности кератиноцитов. Однако для проявления специфической активности РП при накожном нанесении содержащих его мазей необходимы более низкие (на порядок) концентрации вещества, чем при пероральном введении масляных растворов витамина (0,05-0,1% вместо 0,5-1%).

Таблица 2. Влияние ежедневного нанесения мази с ретинола пальмитатом (РП) и перорального введения его масляных растворов на толщину эпидермиса и его митотическую активность (15-й день опыта, крысы самки Вистар, n=9).

Воздействие	Толщина эпидермиса (мкм)		Относительное число метафазных пластинок (%)	
	мазь	масляный р-р	мазь	масляный р-р
6				
Контроль -1	60 ± 3	60 ± 3	7 ± 0,3	7 ± 0,3
Контроль -2	55 ± 4	54 ± 4	7 ± 0,2	7 ± 0,2

РП - 0,005 %	67 ± 4	61 ± 6	8 ± 0,4	8 ± 0,7
РП - 0,01 %	68 ± 4*	68 ± 4	7 ± 0,6	8 ± 0,6
РП - 0,05 %	73 ± 6*	66 ± 5	12 ± 0,6*	9 ± 0,7
РП - 0,1 %	77 ± 5*	56 ± 6	11 ± 0,4*	8 ± 0,9
РП - 0,5 %	52 ± 3	70 ± 6 *	4 ± 0,2*	10 ± 0,1*
РП - 1 %	49 ± 5	75 ± 7	0,3 ± 0,01*	12 ± 1,0*
РП - 5 %	40 ± 5*	72 ± 6 *	0,5 ± 0,01*	12 ± 1,1*

Существенно, что при использовании мазей стимулирующий эффект на физиологическое обновление эпидермиса достигается при таких концентрациях РП в препаратах, которые повышают содержание витамина А в крови не более, чем в 3-4 раза и не оказывают токсического действия на печень. Специфическое действие РП при системном введении развивается лишь при концентрациях, вызывающих одновременно дистрофические изменения в печени и повышение содержания витамина в крови в 20 и более раз.

Из полученных данных также следует, что специфическое действие РП при нанесении мазей зависит от дозы. В невысоких концентрациях РП стимулирует митотическую активность клеток эпидермиса в зоне нанесения препарата. При увеличении концентрации активного вещества в мазях до 1-5 % наблюдается торможение пролиферативной активности клеток и истончение эпителиально-клеточного пласта.

Таблица 3. Влияние ежедневного нанесения мази Видестим на толщину слоев эпидермиса в условных ед. (10-й день опыта, крысы самки Вистар, n=8).

Воздействие	Слой эпидермиса		
	базальный и супрабазальный	шиповатый и зернистый	блестящий и роговой
Контроль-1	4 ± 0,6	13 ± 2,2	2,3 ± 0,4
Контроль-2	3,7 ± 0,7	11,2 ± 3,2	3,4 ± 0,8
Мазь Видестим	3,8 ± 0,6	16,3 ± 3,3	1,1 ± 0,6*

Усиление пролиферативной активности в эпидермисе при нанесении мази с 0,5% РП (Видестим) сопровождается омоложением клеточной популяции в целом. На это указывают результаты анализа сравнительной толщины отдельных слоев эпидермиса у животных контрольных и экспериментальных групп (таблица 3). Специфическое действие мази Видестим в месте нанесения проявляется в существенном уменьшении толщины блестящего и рогового слоев эпидермиса, вероятной причиной чего служит ускорение процессов десквамации корнеоцитов с поверхности эпителиального пласта.

Влияние мази Видестим на процессы репаративной регенерации кожи.

Специфическую активность мази Видестим при репаративных процессах оценивали по ее способности ускорять заживление химических и термических ожогов, хирургических ран и по способности восстанавливать толщину эпидермиса в атрофированной коже.

Исследование 1. Влияние мази с ретинола пальмитатом на процессы заживления ран. Исследование проводили на крысах самках Вистар, массой 180-200 г. Хирургические раны наносили, иссекая лоскут кожи с последующей фиксацией краев раны на металлическую рамку. Для получения химического ожога кожу смачивали 0,5 мл ледяной уксусной кислоты. Термические ожоги вызывали путем наложения на кожу на 30 сек., предварительно нагретого в кипящей воде (100° С) в течение 1 мин., медного куба массой 50 г с площадью соприкосновения 400 мм². Все манипуляции над животными производили под гексеналовым наркозом (80 мг/кг, в/б). Через сутки на месте нанесения химических и термических ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами.

Начиная со второго дня эксперимента и до момента заживления ран, на раневую поверхность ежедневно наносили одну из мазей, содержащих 0,3%, 0,5% или 0,7% ретинола пальмитата. В качестве контроля использовали группу крыс, не получавших мазь (без воздействия) и животных, получавших мазевую основу. Каждая из экспериментальных и контрольных групп, включала не менее 10 животных. В ходе эксперимента с интервалом 3-5 дней измеряли продольный и поперечный размеры, а также площадь раневой поверхности. Кроме того, активность репаративного процесса оценивали еженедельно по числу меченых клеток в эпителии краев раны через 30 мин. после введения ³Н-тимидина и по степени клеточной инфильтрации в грануляционной ткани дермы.

Полученные данные (таблица 4) указывают на то, что мази с использованными концентрациями ретинола пальмитата оказывают положительное влияние на процессы репаративной регенерации кожи. Ежедневные аппликации мази стимулируют пролиферативные процессы в раневом участке: усиливается активность включения ³Н-тимидина клетками эпидермиса, ограничивающего края раны, увеличивается плотность клеточной инфильтрации образующейся в дерме грануляционной ткани. В совокупности это ведет к ускорению заживления ран, что подтверждается результатами измерения размеров раневой поверхности.

Таблица 4. Влияние мазей с ретинола пальмитатом (РП) на регенерацию кожи (8-й день эксперимента).

Воздействие	Число клеток, меченых ³ Н-тимидином (в %)	Плотность клеточной инфильтрации грануляционной ткани (число клеток в поле зрения)	Размеры раны (в см)
Хирургические раны			
Без воздействия	8,0 ± 0,4	40 ± 8	0,8 x 0,7
Мазевая основа	6,9 ± 0,8	35 ± 6	0,6 x 0,7
Мазь с РП - 0,3%	13,1 ± 0,7*	58 ± 8*	0,3 x 0,4
Мазь с РП - 0,5%	15,0 ± 0,8*	66 ± 8*	0,2 x 0,3
Мазь с РП - 0,7%	14,6 ± 0,8*	60 ± 8*	0,3 x 0,3
Химические раны			
Без воздействия	3,5 ± 0,4	18 ± 0,8	0,9 x 1,0
Мазевая основа	5,7 ± 0,8	22 ± 0,9	0,7 x 0,7
Мазь с РП - 0,3%	11,5 ± 0,8*	28 ± 1,5*	0,6 x 0,5
Мазь с РП - 0,5%	12,5 ± 0,9*	35 ± 1,5*	0,5 x 0,4

Мазь с РП - 0,7%	12,0 ± 0,9*	36 ± 1,5*	0,4 x 0,5
------------------	-------------	-----------	-----------

Ожоговые раны			
Без воздействия	8,4 ± 0,8	44 ± 0,8	0,9 x 0,5
Мазевая основа	10,2 ± 0,2	41 ± 0,9	0,8 x 0,6
Мазь с РП - 0,3%	14,0 ± 0,8*	48 ± 0,6*	0,3 x 0,4
Мазь с РП - 0,5%	17,0 ± 0,9*	54 ± 0,6*	0,3 x 0,2
Мазь с РП - 0,7%	16,0 ± 0,9*	53 ± 0,6*	0,2 x 0,3

Исследование 2. Влияние мази с ретинола пальмитатом на процессы репарации эпидермиса после экспериментально вызванной атрофии кожи. Атрофию кожи у мышей самцов линии Balb/c массой 16-18 г вызывали ежедневным нанесением в течение 15 дней 0,2 г 1%-й гидрокортизоновой мази на лишенную волосяного покрова межлопаточную область спины. После этого ежедневно в течение 10 дней на тот же участок кожи наносили по 0,2 г мази, содержащей 0,3%, 0,5% или 0,7% ретинола пальмитата. Контролем служили интактные животные, а также мыши с экспериментально вызванной атрофией кожи, не получавшие мази или получавшие аппликации мазевой основы. Сравнивали толщину эпидермиса, измеренную окулярным микрометром на гистологических препаратах кожи (таблица 5).

Таблица 5. Влияние мазей с ретинола пальмитатом (РП) на толщину эпидермиса при стероидной атрофии кожи (в % к интактным животным). 10-й день опыта, n = 8.

Группы животных	Толщина эпидермиса
интактные	100
атрофия без воздействия	54 ± 6
атрофия + мазевая основа	58 ± 8
атрофия + мазь с РП - 0,3 %	76 ± 9
атрофия + мазь с РП - 0,5 %	78 ± 6
атрофия + мазь с РП - 0,7 %	78 ± 6

Установлено, что через 15 дней аппликаций гидрокортизоновой мази толщина эпидермиса уменьшается в среднем в 2 раза. Последующее применение мазей с ретинола пальмитатом стимулирует репарацию эпителиально - клеточного пласта, толщина которого возрастает в среднем на 20% в сравнении с животными без воздействия или получавшими мазевую основу. Различия между показателями у животных, получавших ретинола пальмитат в концентрации 0,5% и 0,7%, достоверны с вероятностью 95% (P<0,05).

Заключение.

Мазь с ретинола пальмитатом дозозависимо усиливает физиологическую и репаративную регенерацию кожи, ускоряет процессы заживления хирургических и ожоговых ран; способствует восстановлению эпителиально-клеточного пласта при атрофии кожи.

Для достижения специфического действия ретинола пальмитата на кожу предпочтительнее использовать его в составе мазей, так как пероральный способ введения препарата с той же целью является более токсичным.

УДК [615.356:577.161.11]:615.454.124.065

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА «МАЗЬ ВИДЕСТИМ»

*В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Ю.Т. Волков,
Л.Н. Поляченко, Т.А. Белоусова
ФНПП "Ретиноиды"*

Резюме. Ретинола пальмитат обладает наименьшей токсичностью из всех известных синтетических аналогов витамина А. Мазь, содержащая 0,5% ретинола пальмитата (мазь Видестим), не оказывает токсического влияния на организм животных в остром и хроническом эксперименте и не обладает местнораздражающими и аллергизирующими свойствами.

Ключевые слова: ретинола пальмитат, токсичность, кровь, кожа, внутренние органы.

Summary. Of all the vitamin A derivatives and analogues synthesised to date, retinol palmitate shows the lowest level of toxicity. The 0.5% retinol palmitate ointment (Videstim) produces neither acute, nor chronic toxic effects in laboratory animals. The ointment is devoid of skin irritant and allergising properties.

Key words: retinol palmitate, toxicity, blood, skin, organs.

Острая и хроническая токсичность

Острую токсичность препарата оценивали по ориентировочной максимальной переносимой дозе (МПД) и LD₅₀ его действующего начала – ретинола пальмитата (РП). Для этого беспородным мышам самцам массой 18-20 г вводили однократно внутривенно (в/в) 0,1 – 1,0 мл масляного раствора, содержащего соответственно от 5,5 до 5,0 мг витамина А. Эффект оценивали по 10 – 15 - суточной выживаемости (экспресс-метод Дейчмана и Лебланка).

Широкий и узкий спектры доз определяли по методу Литчфилда Уилкоксона в модификации Рота. Критерием токсичности служила гибель животных в течение 10 дней после однократного внутривенного введения. Максимальная переносимая доза РП составила 1,7 г/кг.

Признаки гипервитаминоза А у мышей выражались в уменьшении массы животных, снижении мышечного тонуса, нарушении координации движений, отказе от пищи, понижении реакции на болевые раздражители, полисинии кожи морды и живота, деформации ушных раковин, красноватой окраске фекальных масс и мочи. Выраженность признаков возрастала с увеличением дозы; при этом к названным симптомам присоединялись конъюнктивиты, кератиты, потеря зрения.

Методом пробитного анализа установлены основные параметры, характеризующие острую токсичность РП: LD₅₀ - 4,8 г/кг при P< 0,05, вероятность нахождения LD₅₀ за указанными доверительными границами - 3,9 г/кг < LD₅₀< 5,9 г/кг.

Сравнительные данные по токсичности РП и других биологически активных форм витамина А суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Ориентировочные LD₅₀ синтетических соединений, структурно близких к биологически активным формам витамина А и его естественным метаболитам, для мышей самцов массой 18-20 г.

Соединения	Линия мышей	LD ₅₀ (г/кг)
ретинола пальмитат	б/п*	4,8
ретинола ацетат	б/п	3,6
13-цис-ретиноевая кислота	б/п	2,6
полностью транс-метилретиноат	б/п	0,22
водорастворимая форма полностью транс-ретиноевой кислоты	C57Bl	0,19

* беспородные

Из приведенных данных следует, что из всех соединений витамина А наименьшей острой токсичностью обладает РП.

Опыты по исследованию острой токсичности мази с РП были поставлены на 25-и мышах обоего пола линии Balb/c массой 18-20 г. Животным однократно на кожу спины наносили 0,25 г мази, содержащей 5% РП, что соответствовало 625 мг вещества на килограмм массы. О токсичности препарата судили по 10-дневной и отсроченной 15-дневной выживаемости. Все животные дожили до конца эксперимента, максимальную переносимую дозу препарата определить не удалось. Полученные результаты свидетельствуют о низкой острой токсичности мази, содержащей высокую концентрацию (5%) РП.

Таблица 2. Влияние мази с ретинола пальмитатом (РП) на показатели периферической крови крыс Вистар; 11-й день опыта; n=7.

Воздействие	Гемоглобин (г %)	Эритроциты (млн/мм ³)	Лейкоциты (тыс/мм ³)
Контроль	16,6 ± 0,3	8,9 ± 0,5	14,7 ± 2,8
Мазь РП	16,9 ± 0,6	8,4 ± 0,2	15,6 ± 4,9

С целью исследования возможного влияния мази, содержащей 0,5% РП, на показатели периферической крови крысам самкам Вистар массой 200-230 г ежедневно в течение 10 дней наносили на выстриженные участки кожи спины по 0,5 г испытываемого препарата. Кровь для анализа брали из хвостовых вен на 11-е сутки эксперимента.

Установили, что мазь с 0,5% РП не оказывает существенного влияния на состояние периферической крови у крыс (табл. 2 и 3).

Таблица 3. Влияние мази с ретинола пальмитатом (РП) на лейкоцитарную формулу крови крыс Вистар; 11-й день опыта; n=7.

Воздействие	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты
Контроль	-	5	11,4	73,6	10
Мазь РП	-	3,5	12,0	76,5	8

Материал для исследования хронической токсичности составили половозрелые крысы самки Вистар массой 165-200 г. Оценивали поведение животных, их отношение к потребляемой пище и воде, динамику изменения массы тела в течение эксперимента. В конце опыта общетоксическое действие препарата оценивали по морфофизиологическим и биохимическим критериям, отражающим функции основных систем органов: нервной, пищеварительной, кроветворной, эндокринной, выделительной, сердечно-сосудистой, респираторной. Исследовали биохимические показатели крови, продолжительность гексеналового сна, объем мочи, выделенной в течение 3-х часов после однократного внутривенного введения стандартного объема воды, микроскопическую характеристику различных органов.

Влияние на функциональную активность печени. Взрослым половозрелым крысам-самкам Вистар ежедневно в течение 90 дней наносили на выстриженные участки кожи спины по 0,5 г мазей, содержащих соответственно 0,5% и 3% РП. Контролем служили интактные животные. После 3-х месяцев ежедневных накожных аппликаций мазей с РП (0,5% и 5%) крысам в/б вводили раствор гексенала в дозе 80 мг/кг. Началом наркоза считали время, когда животное принимало устойчивое боковое положение и оставалось неподвижным. За окончание гексеналового сна принимали время пробуждения, когда животное поднималось и сохраняло устойчивое положение на лапах. Результаты измерений длительности наркоза, отражающие способность печени метаболизировать гексенал, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Длительность гексеналового наркоза у крыс Вистар после нанесения мазей с ретинола пальмитатом (РП), 90-й день опыта, n=6.

Воздействие	Длительность наркоза (мин)
Интактные	47 ± 2
Мазь с 0,5% ретинола пальмитата	49 ± 4
Мазь с 5% ретинола пальмитата	56 ± 3*

Из приведенных данных следует, что ежедневные в течение 3-х месяцев накожные аппликации мази с высокой концентрацией РП (5%), незначительно увеличивают длительность гексеналового сна. Таким образом, эффект является дозозависимым.

Влияние на функциональную активность почек. Условия эксперимента были прежние. Функциональную активность почек изучали на 90-й день опыта после однократного внутривенного введения 3-х мл воды. Животных помещали в иммобилизационные клетки и в течение 3-х часов собирали мочу в центрифужные пробирки.

Таблица 5. Влияние мази с ретинола пальмитатом на экскреторную функцию почек; 90-й день опыта, n=6.

Воздействие	Объем мочи в течение 3-х часов (мл)
Интактные	3,65 ± 0,22
Мазь с 0,5% ретинола пальмитата	3,77 ± 0,20
Мазь с 5% ретинола пальмитата	3,68 ± 0,25

Данные, представленные в таблице 5, позволяют утверждать, что длительное применение мазей с РП не снижает способности почек формировать остаточную мочу.

Влияние на массу тела. Условия эксперимента не отличались от описанных выше. По ходу эксперимента животных взвешивали. Установили, что мазь с РП в процессе трехмесячного эксперимента не вызывает изменения массы тела крыс. Через 30, 60 и 90 дней опыта животные контрольных и исследуемых групп не имели достоверных различий в массе тела (таблица 6).

Таблица 6. Влияние мази с ретинола пальмитатом (РП) на массу тела крыс Вистар, 90-й день опыта, n=8.

Воздействие	Масса тела (г) на ... день опыта			
	1-й	30-й	60-й	90-й
Интактные	170,0 ± 5,1	232,0 ± 6,3	247,2 ± 8,9	260,1 ± 8,0
Мазевая основа	172,4 ± 6,3	230,5 ± 8,2	245,6 ± 10,0	262,3 ± 9,8
Мазь с 0,5% РП	178,4 ± 7,2	231,5 ± 8,7	243,6 ± 9,0	264,3 ± 9,7
Мазь с 5% РП	168,4 ± 7,2	236,5 ± 9,9	244,6 ± 8,3	261,3 ± 10,3

Влияние на массу внутренних органов. По окончании 3-х месяцев ежедневных накожных аппликаций на выстриженные участки спины мазевой основы и мазей с различным содержанием РП (0,5% и 5%) животных умерщвляли хлороформом, взвешивали внутренние органы и рассчитывали органо - соматические показатели. Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7. Влияние мази с ретинола пальмитатом (РП) на массу (m, г) тела, органов и органо-соматический показатель (осп, %) крыс Вистар; 90-й день опыта, n = 8.

Показатели		Воздействие			
		интактные	мазевая основа	0,5% мазь	5% мазь
масса тела		244,1 ± 12,9	272,3 ± 11,6	256,4 ± 11,6	242,5 ± 8,9
тимус	m	0,27 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,31 ± 0,04	0,31 ± 0,03
	осп	0,11	0,13	0,13	0,13
легкое	m	1,82 ± 0,28	1,95 ± 0,18	1,90 ± 0,13	2,0 ± 0,11
	осп	0,74	0,72	0,78	0,83
сердце	m	1,01 ± 0,05	1,40 ± 0,14	1,14 ± 0,08	1,05 ± 0,04
	осп	0,41	0,52	0,47	0,43
печень	m	10,44 ± 1,36	12,23 ± 0,90	11,01 ± 0,71	11,86 ± 0,92
	осп	4,21	4,05	5,01	4,90
почка	m	1,12 ± 0,06	1,33 ± 0,12	1,24 ± 0,09	1,30 ± 0,05*
	осп	0,46	0,55	0,53	0,51
селезенка	m	1,17 ± 0,27	0,88 ± 0,06	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,04
	осп	0,48	0,32	0,34	0,36

Установлено, что накожное нанесение мазей обоих составов в течение 3-х месяцев не отражается существенно на массе тимуса, легкого, сердца, печени и селезенки. Масса почек несколько возрастает лишь при использовании 5% мази, то есть эффект является дозозависимым. Исследованные показатели мази с РП 0,5% не отличаются от соответствующих параметров интактных животных.

Влияние на гистоструктуру внутренних органов. Опыты были поставлены на молодых половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 120-140 г, которым в течение 90 дней ежедневно на выстриженные участки кожи спины наносили по 0,5 г мази с 0,5% РП. Контролем служили интактные животные и крысы, получавшие мазевую основу. В конце опыта крыс умерщвляли хлороформом, органы фиксировали формалином и готовили рутинные гистологические препараты. Была изучена гистоструктура органов: *нервной системы* – кора головного мозга, спинной мозг (грудной отдел), вегетативные ганглии и нервные волокна тонкой кишки, нервные стволы и нервные волокна дермы, нейроны сетчатой оболочки глаза; *сердечно-сосудистой системы* – сердце, сосуды кожи, печени, селезенки, сетчатой оболочки глаза; *дыхательной системы* – легкие, трахея, крупные, средние и мелкие бронхи; *пищеварительной системы* – желудок, двенадцатиперстная, тощая и толстая кишка, печень, поджелудочная железа; *выделительной системы* – почки, мочевого пузыря; *системы органов кроветворения и иммуногенеза* – тимус, селезенка, мезентериальный лимфатический узел, мазки крови и красного костного мозга из бедренной кости; *эндокринной системы* – надпочечники, щитовидная железа, паращитовидные железы; *репродуктивной системы* – семенники.

Видимых изменений гистоструктуры перечисленных органов животных, получавших аппликации мази с РП (0,5%), выявлено не было. Таким образом, мазь Видестим в отношении микроскопического строения органов признаков хронической токсичности не проявляет.

Для выявления возможной дозозависимости влияния РП в составе мазей на морфологию внутренних органов было проведено аналогичное исследование с использованием мази с повышенным содержанием РП (5%) на крысах самцах Вистар массой 200-230 г (n=12). Сравнительный анализ препаратов от контрольных животных и крыс, получавших мазь с увеличенным содержанием РП, показал, что местное применение мази, содержащей 5% РП, не вызывает видимых изменений в сердце, лёгких и тимусе. В тонкой кишке наблюдалось небольшое, по сравнению с контролем, усиление мононуклеарноклеточной инфильтрации подслизистой основы, что можно рассматривать как проявление А-витаминных свойств мази. В селезенке было отмечено незначительное увеличение количества макрофагов, а в мезентериальном лимфатическом узле выявлены увеличение размеров лимфатических фолликулов, снижение плотности клеточной инфильтрации корковых и мозговых синусов. Незначительные изменения в этих органах могут быть связаны с проявлением витамином А иммуномодулирующих свойств. При изучении печени иногда отмечались незначительная гиперемия органа, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, увеличение количества печеночных микрофагов. В единичных срезах почек встречались почечные тельца с расширенным просветом капсулы и сморщенным фрагментированным сосудистым клубочком, отмечалась редукция щеточной каемки проксимальных канальцев. Таким образом, анализ морфологических особенностей печени и почек свидетельствует о возможном умеренно выраженном гепато- и нефротоксическом действии мази с высоким (5%) содержанием РП.

Аллергизирующие свойства.

Исследование аллергизирующего действия мази, содержащей РП, проводили в опытах на беспородных морских свинках самках массой 300-350 г белой масти. На боковой поверхности туловища животных выстригали волосяной покров на участке 4 x 4 см. На этот участок кожи наносили 0,5 г мази с соответствующей концентрацией РП (0,1%, 0,5%, 1%, 2,5%, 5%), после чего животных помещали на 4 часа в индивидуальные клетки для предотвращения слизывания препарата. Аппликацию мази проводили через день в течение 10 дней.

Сенсибилизацию животных выявляли через 5 дней после последнего нанесения препарата. С этой целью на кожу уха однократно наносили 0,3 г мази в разрешающей дозе (концентрация РП 0,1%). Интенсивность местной аллергической реакции оценивали через 6, 12 и 24 часа по наличию и величине отека, для чего микрометром измеряли толщину уха. Результаты исследования представлены в таблице 10⁸.

Таблица 8. Результаты исследования аллергизирующих свойств мази, содержащей ретинола пальмитат.

Концентрация РП в мази (%)	Количество аппликаций	Ответная реакция	
		положительная	отрицательная
0,1	5	0/10	10/10
0,5	5	0/10	10/10
1,0	5	0/10	10/10
2,5	5	0/10	10/10
5,0	5	0/10	10/10

Примечание: числитель - число животных с соответствующей реакцией, знаменатель - число животных в группе.

У всех исследованных животных реакция на разрешающую дозу мази была отрицательной. Это позволяет сделать вывод, что мазь, содержащая РП в исследованных концентрациях, аллергизирующим действием не обладает.

Местнораздражающее действие.

Местнораздражающее действие мази, содержащей 0,5% РП, изучали на пятнистых морских свинках самках, имеющих массу 300-350 г. Для этого на боковой поверхности туловища выстригали волосную покров на площади размерами 4x4 см, и на него ежедневно в течение 14-и дней наносили по 0,2 г мазей с различными концентрациями РП (0,001% – 5%). Было исследовано 10 групп животных - 8 экспериментальных и 2 контрольных (по 8 голов в каждой). Контрольные группы составили интактные свинки и животные, получавшие аппликации мазевой основы. Реакцию оценивали путем микроскопического исследования кожи в месте аппликаций. С этой целью в конце эксперимента животных умерщвляли хлороформом. Кусочки кожи из участков, подвергавшихся действию мазей, фиксировали в течение 2-х часов смесью формалин-спирт-ледяная уксусная кислота (9:3:1). Парафиновые срезы окрашивали рутинными красителями. Местнораздражающее действие оценивали по расширению сосудов микроциркуляторного русла, выраженности отека соединительной ткани и по наличию скоплений эозинофилов, тучных клеток, гранулоцитов, мононуклеаров в эпидермисе и дерме. Полученные результаты показали, что кожные аппликации мазей с указанными концентрациями РП в течение 14-и дней не вызывают макроскопически различимых проявлений их местнораздражающего действия.

В таблице 9 представлены данные гистологического анализа кожи, выраженные в условных баллах по отношению к аналогичным морфологическим показателям животных контрольных групп. Из них следует, что морфологические признаки местнораздражающего действия возникают только в случае применения мази, содержащей 5% РП. Длительное нанесение мази, содержащей 0,5% РП (концентрация субстанции в мази Видестим), сопровождается лишь незначительным расширением сосудов микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы и появлением немногочисленных периваскулярных скоплений мононуклеарных клеток. Скопления тучных клеток и эозинофилов встречались относительно редко. Увеличения числа полиморфноядерных лейкоцитов не наблюдалось.

Таблица 9. Результаты микроскопического анализа кожи у морских свинок после кожных аппликаций 0,2 г мази с различными концентрациями ретинола пальмитата (РП) в течение 14 дней.

Гистологические признаки	Концентрация РП в мази (%)							
	0,001	0,005	0,01	0,05	0,1	0,5	1,0	5,0
Отек соединительной ткани дермы	-	-	-	-	-	-	-	±
Расширение сосудов микроциркуляторного русла дермы	-	-	±	-	±	±	+	+
Скопление полинуклеарных клеток в дерме	-	-	-	-	-	-	-	±
Скопление эозинофилов в дерме	-	-	-	-	-	-	-	±
Скопление тучных клеток в дерме	-	-	-	-	-	±	+	++
Скопление мононуклеарных клеток в дерме	-	-	-	-	-	±	+	++
Периваскулярные скопления мононуклеарных клеток	-	-	±	±	±	+	+	++
Скопление полинуклеарных клеток в эпидермисе	-	-	-	-	-	-	-	±
Инфильтрация эпидермиса мононуклеарными клетками	-	-	-	-	-	-	-	+

Примечание: условные баллы -, ±, +, ++ означают соответственно: отсутствие, слабо выраженные, умеренные и выраженные отличия морфологических показателей у экспериментальных животных в сравнении с контрольными животными.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии раздражающего действия на кожу мази, содержащей 0,5% РП. Выявленные изменения можно расценить как пороговые для морфологического проявления местного иммуномодулирующего действия препарата.

Заключение.

Результаты комплексного исследования физиологических, морфологических и некоторых других показателей экспериментальных животных, получавших ретинола пальмитат в виде различных лекарственных форм, показали, что предлагаемая к использованию у человека мазь Видестим (содержит 0,5% ретинола пальмитата) не проявляет острой и хронической токсичности, а также аллергизирующего и местнораздражающего действия.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВИДОВ ТОКСИЧНОСТИ МАЗИ ВИДЕСТИМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Л.Н. Поляченко, Ю.Т. Волков,
К.С. Гузев, С.М. Субботин, Е.В. Федотов*
ФНПП "Ретиноиды"

Резюме. На различных экспериментальных моделях были изучены иммунотоксические, канцерогенные, мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства ретинола пальмитата как субстанции и в виде мазей различных концентраций. Показано, что мазь Видестим (0,5% действующего начала) перечисленные виды токсичности не проявляет. Продемонстрированы канцеропротекторные свойства препарата в отношении некоторых эпителиальных опухолей. Эффект от применения субстанции является дозозависимым. В высоких концентрациях ретинола пальмитат стимулирует реакции гуморального и клеточного иммунитета и вызывает изменения, связанные с передозировкой субстанции.

Ключевые слова: ретинола пальмитат, иммунотоксичность, канцерогенность, эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность, передозировка.

Summary. In experimental models, retinol palmitate and ointments thereof were investigated for immunotoxic, carcinogenic, mutagenic, embryotoxic, and teratogenic properties. It has been shown that the 0.5% retinol palmitate ointment (Videstim) does not produce the said toxic effects. Anti-cancer activity of Videstim was observed for certain epithelial tumours. The effects of retinol palmitate were dose dependent. At high doses, retinol palmitate stimulated humoral and cellular immune responses as well as alterations resulting from overdosage.

Key words: retinol palmitate, immunotoxicity, carcinogenicity, embryotoxicity, teratogenicity, mutagenicity, overdosing.

Витамин А и его производные в силу своей высокой и многогранной биологической активности нашли широкое применение в предупредительной и клинической медицине. Известная роль этих соединений в метаболизме кожи служит стимулом для поиска новых ретинолсодержащих лекарственных и косметических форм. При этом широкий спектр воздействия витамина А на организм предполагает исследование разнообразных видов токсичности создаваемых препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение мази Видестим (мазь с 0,5% ретинола пальмитата) на предмет возможности проявления иммунотоксических, канцерогенных, мутагенных, эмбриотоксических и тератогенных свойств, а также – осложнений, которые могут возникнуть в результате передозировки субстанции в препарате.

Иммунотоксические свойства.

Иммунотоксические свойства ретинола пальмитата (РП) исследовали с применением его в виде масляных растворов (свойства субстанции) и в составе мазей (свойства лекарственного препарата). Исследования выполнены на мышах различных линий массой 18-20 г, а также на крысах Вистар массой 200-210 г. Эвтаназию животных производили путем декапитации или передозировки наркотических веществ. Число и линия животных, использованных в конкретных экспериментах, указаны в заголовках таблиц. Масляные растворы РП вводили перорально или внутривентриально (в/б) по 0,2-0,5 мл. Мази с РП наносили в количестве 0,2-0,5 г на предварительно выстриженные участки кожи спины, после чего животных помещали в индивидуальные клетки на 1 - 2 часа для предупреждения слизывания мазей. При накожной аппликации 0,2 г мази с концентрацией РП 0,5% (мазь Видестим) разовая доза субстанции составила 0,05 г/кг (0,01 LD₅₀) для мышей и 0,005 г/кг (0,001 LD₅₀) - для крыс. При клиническом использовании разовая доза РП при нанесении на кожу 0,5 - 1,0 г данной мази составит 0,00007 - 0,00014 г/кг (0,00001 - 0,00002 LD₅₀). Для изучения иммунотоксичности использовали также мази с заведомо более высокими концентрациями РП: 1%, 5% и 10%. В таблицах указаны разовые дозы РП с учетом навески мази и массы животных.

В контрольных группах использовали растворитель (соевое, косточковое масло) или мазевую основу. Дозы и продолжительность введения РП в отдельных экспериментах указаны в заголовках таблиц.

Для статистического анализа результатов определяли основные параметры вариационных рядов (M, σ, m) с учетом индивидуальной и групповой изменчивости. Различия показателей, полученных при сравнении экспериментальных и контрольных групп животных, оценивали с использованием критерия Стьюдента и считали достоверными при P < 0,05 (в таблицах отмечены звездочкой).

Анализ показателей крови. Определение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов и лейкоцитов крови, а также подсчет лейкоцитарной формулы осуществляли по общепринятым методикам. Результаты представлены в таблицах 1, 2, 3.

Из приведенных данных следует, что при длительном (в течение 3-х мес.) пероральном введении РП в дозах 0,004 г/кг/сут (0,0009 LD₅₀) и 0,009 г/кг/сут (0,002 LD₅₀) происходит снижение содержания гемоглобина в крови. Уменьшение числа эритроцитов и рост количества лейкоцитов, а также изменение соотношения последних в периферической крови при использовании указанных доз РП носят характер тенденций и не имеют статистически значимых различий с контрольными группами.

Таблица 1. Влияние перорального введения РП (ежедневно в течение 3-х месяцев) на содержание гемоглобина (г%), эритроцитов (млн/мм³) и лейкоцитов (тыс/мм³) в крови крыс самок Вистар (n=12).

Воздействие	Hb	Эритроциты	Лейкоциты
Интактные	16,0 ± 0,5	7,5 ± 0,8	11,2 ± 0,7
Масло	15,9 ± 0,7	8,0 ± 1,0	10,1 ± 0,9
РП г/кг (LD ₅₀):			
12			
0,002 (0,0005)	14,9 ± 1,0	7,0 ± 0,9	10,0 ± 1,1
0,004 (0,0009)	12,0 ± 0,9*	6,5 ± 0,9	12,0 ± 0,8

0,009 (0,002)	12,0 ± 0,7*	5,6 ± 1,1	13,0 ± 0,9
---------------	-------------	-----------	------------

Таблица 2. Влияние перорального введения РП (ежедневно в течение 3-х месяцев) на лейкоцитарную формулу периферической крови у крыс самок Вистар (n=12).

Воздействие	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты
Интактные	0	3 ± 0,6	41 ± 4	43 ± 3	13 ± 2
Масло	1	5 ± 0,7	38 ± 7	39 ± 5	17 ± 5
РП г/кг; (LD ₅₀):					
0,002 (0,0005)	0	2 ± 0,9	43 ± 5	41 ± 8	12 ± 4
0,004 (0,0009)	0	4 ± 0,8	44 ± 6	38 ± 4	14 ± 3
0,009 (0,002)	2	3 ± 0,9	48 ± 6	36 ± 5	12 ± 2

Таблица 3. Влияние накожных аппликаций (в течение 10 дней) мази, содержащей 1% РП, на количество гемоглобина (г%), эритроцитов (млн/мм³) и лейкоцитов (тыс/мм³) в периферической крови крыс самок Вистар (n=9).

Воздействие	Hb	Эритроциты	Лейкоциты
Интактные	16,6 ± 0,3	8,9 ± 0,4	14,7 ± 2,8
Мазевая основа	16,3 ± 0,5	8,4 ± 0,2	10,2 ± 1,2
РП 0,025 г/кг (0,005 LD ₅₀)	17,2 ± 0,5	6,7 ± 0,5*	14,3 ± 3,2

Мазь, содержащая 1% РП, при аппликации на кожу в течение 10 дней вызывает у животных снижение числа эритроцитов в периферической крови.

Морфологический анализ органов иммунной системы проводили на парафиновых срезах толщиной 6 мкм, приготовленных и окрашенных рутинными методами. У мышей самцов СВА, получавших в/б два раза в неделю в течение 3-х недель РП в дозах 0,4 - 1,0 г/кг/сут, в сравнении с животными контрольных групп наблюдалось относительное расширение кортикальной зоны долек тимуса, увеличение размеров корковой зоны и мозговых тяжей в лимфатических узлах. Для селезенки были характерны крупные, хорошо дифференцированные по зонам лимфоидные фолликулы.

Выявленные изменения косвенно свидетельствуют об активизации под влиянием РП процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета. У животных, получавших ежедневные накожные аппликации мазей, содержащих различные количества РП, определяли число антителообразующих клеток селезенки и титра геммагглютининов в сыворотке. Гуморальную иммунную реакцию оценивали на 5-й день после иммунизации экспериментальных и контрольных животных эритроцитами барана (10⁸ кл/животное). Результаты приведены в таблице 4.

Из приведенных данных следует, что при аппликации на кожу в течение 5 дней мазей, содержащих 5% и 10% РП (т. е. в концентрациях, в 10 и 20 раз превышающих предложенную для мази Видестим), гуморальный иммунный ответ у животных усиливается.

Таблица 4. Влияние накожных аппликаций (в течение 5 дней) мазей, содержащих 1%, 5% и 10% РП, на гуморальный иммунный ответ у мышей самцов F₁(C57Bl/6хСВА), предварительно иммунизированных эритроцитами барана (n=9).

Воздействие	Число антителообразующих клеток селезенки		Титр геммагглютининов	
	(M ± m) × 10 ³	%	log ₂ (M ± m)	%
Интактные	69,0 ± 3,3	100	8,1 ± 0,4	100
Мазевая основа	72,4 ± 2,8	105	8,4 ± 0,4	104
РП 0,1 г/кг (0,02 LD ₅₀)	77,4 ± 2,8	112	8,4 ± 0,3	109
РП 0,5 г/кг (0,1 LD ₅₀)	82,5 ± 2,9*	120	9,3 ± 0,2*	115
РП 1,0 г/кг (0,2 LD ₅₀)	85,7 ± 3,6*	124	9,6 ± 0,4*	118

Влияние РП на способность клеток селезенки к розеткообразованию было исследовано на мышах в условиях однократного внутрибрюшинного введения препарата (таблица 5).

Таблица 5. Влияние однократного внутрибрюшинного введения РП (0,015 г/кг; 0,003 LD₅₀) на способность клеток селезенки мышей-самцов С57В1 к стимулированному розеткообразованию (n=7).

Животные	Количество розеток на 1 млн клеток
Неиммунизированные животные	126 ± 13
Животные, иммунизированные эритроцитами барана	474 ± 38*

Проведенное исследование подтверждает повышение иммунной активности клеток селезенки под действием РП, так как способность в указанных условиях к стимулированному розеткообразованию после однократного введения РП в количестве 0,015 г/кг возросла почти в 4 раза.

Таблица 6. Влияние однократного внутрибрюшинного введения РП на титр антител у мышей самок F₁(С57В1/6хСВА), гипериммунизированных введением бактериального антигена (*E. Coli* штамм М-17).

Количество введенных веществ		Титр антител	Выживаемость	
Соевое масло (мл)	РП г/кг (LD ₅₀)		n/n	%
0,1	-	(1:30) ± 5	9/9	100
0,1	0,001 (0,0002)	(1:100) ± 13*	9/9	100
0,3	-	(1:252) ± 30	11/11	100
0,3	0,003 (0,0006)	(1:309) ± 44	11/11	100
0,9	-	(1:181) ± 16	14/14	100
0,9	0,009 (0,0018)	(1:333) ± 31*	14/12	86

Таблица 7. Влияние однократного внутримышечного введения РП на титр интерферона у беспородных мышей самок, инфицированных вирусом гриппа А(Н₁Н₁).

Воздействие	Титр интерферона	Выживаемость	
		n/n	(%)
13			
Интактные	(1:267) ± 30	9/9	100
Масло	(1:350) ± 58	9/9	100

РП 0,0012 г/кг (0,00025 LD ₅₀)	(1:256) ± 10	9/9	100
--	--------------	-----	-----

О состоянии гуморального иммунитета судили также по титру антител у мышей, иммунизированных введением бактериального антигена (таблица 6), и по аналогичному показателю у мышей, инфицированных вирусом гриппа (таблица 7). Оказалось, что РП стимулирует выработку антител к бактериальному антигену *E. Coli*; при этом титр сывороточных антител нарастает с увеличением дозы введенного вещества.

Из приведенных результатов следует, что на такой показатель естественного иммунитета, как титр интерферона, образующегося в ответ на введение вирусного антигена, РП влияния не оказывает.

О состоянии клеточного иммунитета в условиях воздействия на организм РП судили путем исследования реакции гиперчувствительности замедленного типа. Иммунизацию животных проводили за 21 день до опыта путем однократного в/б введения 0,5 мл 0,2% раствора штамма БЦЖ. Местную иммуноклеточную реакцию, вызванную введением 0,01 ТЕ туберкулина в 0,1 мл физиологического раствора, оценивали, измеряя объем стопы задней лапки (таблица 8).

Таблица 8. Влияние внутрибрюшинного введения РП (0,050 г/кг/сут; 0,01 LD₅₀ - 2 р/нед в течение 7 дней) на местную иммуноклеточную реакцию у мышей-самцов F₁(C57Bl/6хСВА), предварительно иммунизированных БЦЖ (n=8).

Воздействие	Объем стопы (мкл)
Физиологический р-р + косточковое масло	90,3 ± 1,1
Физиологический р-р + ретинола пальмитат	92,0 ± 2,8
Туберкулин + косточковое масло	91,8 ± 0,8
Туберкулин + ретинола пальмитат	192,1 ± 3,7*

Результаты показывают, что после введения животным РП местная иммуноклеточная реакция на действие туберкулина значительно усиливается.

Активность кислородного метаболизма лейкоцитов крови и перитонеальных макрофагов в условиях воздействия РП оценивали методом хемилюминесценции на примере фагоцитоза зимозана и при индукции респираторного взрыва растворимым активатором - форболмирилатацетатом.

Исследование показало, что способность перорально вводимого РП усиливать хемилюминесценцию стимулированных макрофагов у мышей проявляется в дозе 0,001 г/кг/сут (0,0002 LD₅₀). Более низкие и более высокие дозы вещества подобного эффекта не вызывали. Показатели животных, получавших накожные аппликации мазей с различным содержанием РП, приведены в таблице 9.

Таблица 9. Влияние накожных аппликаций мазей (в течение 10 дней), содержащих 1%, 5% и 10% РП, на хемилюминесценцию (ХЛ) перитонеальных макрофагов (спонтанную, при фагоцитозе зимозана и стимулированную форболмирилатацетатом) и время достижения ее максимальных значений (Т) у мышей-самцов F₁(C57Bl/6хСВА) (n=5).

Воздействие	Спонтанная		Зимозан		Форболмирилатацетат	
	ХЛ _{max}	Т	ХЛ _{max}	Т	ХЛ _{max}	Т
Интактные	931 ± 12	1	1395 ± 38	29	1531 ± 20	27
Мазевая основа	1219 ± 26	2	756 ± 24	15	1174 ± 70	24
РП 0,1 г/кг (0,02 LD ₅₀)	1739 ± 121*	3	1220 ± 47*	15	1975 ± 24*	7
РП 0,5 г/кг (0,1 LD ₅₀)	1767 ± 113*	4	1523 ± 14*	15	1710 ± 77*	28
РП 1,0 г/кг (0,2 LD ₅₀)	703 ± 33*	4	1435 ± 146	34	1879 ± 100*	30

Примечание: достоверность различий рассчитана по отношению к группе животных, получавших мазевую основу.

Приведенные данные показывают, что мазь, содержащая 10% РП, тормозит спонтанную хемилюминесценцию макрофагов; в более низких концентрациях РП в составе мазей ее стимулирует. Мази с исследованными концентрациями РП активируют "респираторный взрыв" фагоцитирующих клеток в условиях их стимуляции.

Таким образом, РП при системном введении (перорально, в/б) в виде масляных растворов в диапазоне исследованных доз (0,0001 - 0,2 LD₅₀) иммунотоксического действия не оказывает. Вещество обладает способностью дозозависимо стимулировать реакции гуморального и клеточного иммунитета в ответ на действие бактериальных антигенов. Для проявления иммуностимулирующих эффектов необходимы дозы вещества на порядок более высокие (в пределах 0,1 - 0,2 LD₅₀), чем для проявления его А-витаминных свойств (0,03 LD₅₀). Иммуномодулирующее действие РП, затрагивающее макрофаги, Т- и В- лимфоциты, обеспечивается введением относительно малых доз вещества (0,0002 - 0,001 LD₅₀).

В составе мазей РП проявляет иммуностимулирующие свойства в близких к его масляным растворам дозах (0,1 - 0,2 LD₅₀). Мази, содержащие 1%, 5% и 10% РП, иммунотоксического действия на организм не оказывают.

Канцерогенная активность

Исследование способности РП оказывать влияние на развитие и рост опухолей в эксперименте изучали в моделях с химическим канцерогенезом и с перевивными опухолями.

Изучение канцерогенной активности ретинола пальмитата как субстанции было проведено на мышцах самках Balb/c массой 18-20 г. В качестве канцерогена использовали 0,2% бензолный раствор 9,10-диметил-1,2- бензантрацена (ДМБА). РП применяли в виде бензолных растворов со шкалой концентраций 0,1% - 2,5%. Растворы канцерогена и РП наносили на выстриженные участки кожи межлопаточной области спины с помощью стандартизированной пипетки по 2 капли. Аппликации производили 3 раза в неделю в период с 1-го по 60-й день опыта, 2 раза в неделю - в период с 61-го по 91-й дни и 1 раз в неделю - до 120-го дня исследования. Контролем служили интактные животные и мыши, получавшие растворитель - бензол. Подсчитывали количество животных, имеющих папилломы или папилломы и раки (таблица 10).

Таблица 10. Выживаемость животных и выход опухолей при накожном нанесении бензолных растворов ДМБА и РП; 120-й день опыта.

Воздействие	Выживаемость		Количество животных, имеющих			
			папилломы		папилломы и раки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Интактные	25/24	96	-	-	-	-
14						
Бензол	30/26	87	-	-	-	-
ДМБА	50/39	78	13	33,3	26	66,7

0,1 % РП	50/49	98	-	-	-	-
0,5 % РП	50/47	94	-	-	-	-
1,0 % РП	50/40	80	-	-	-	-
1,5 % РП	50/41	82	-	-	-	-
2,0 % РП	50/35	70	-	-	-	-
2,5 % РП	50/23	46	-	-	-	-

Папилломами считали экзофитные, медленно растущие, неизъязвленные новообразования, раками - опухоли, обладающие хотя бы одной противоположной указанным характеристикой. Наличие доброкачественных и злокачественных опухолей подтверждали гистологически. Установлено, что ДМБА индуцировал новообразования кожи у всех доживших до конца эксперимента мышей. Нанесение на кожу бензолных растворов РП в течение 120 дней образования опухолей у животных не вызывало.

Изучение способности РП изменять течение химического канцерогенеза, было проведено на беспородных мышах самцах массой 18-20 г. В качестве канцерогена использовали 0,2% бензолный раствор 9,10-диметил-1,2-бензантрацена, который наносили на выбритый участок межлопаточной области по 2 капли через день в течение 100 дней. Суммарная доза ДМБА составила 0,025 г/кг. РП применяли в виде 2,5% бензолного раствора вместе с раствором ДМБА в те же дни. Суммарная доза препарата составила 3,15 г/кг. О канцерогенезе судили по времени появления папиллом и раков, результатам микрометрии толщины эпидермиса и данным патоморфологического анализа. Полученные данные приведены в таблице 11.

Таблица 11. Влияние ретинола пальмитата на толщину эпидермиса (усл. ед.) и способность ДМБА индуцировать опухоли кожи у мышей.

Воздействие	День исслед.	Выживаемость		Толщина эпидермиса	% мышей, имеющих	
		абс.	%		папилломы	раки
Интактные	90	30/30	100	97,7 ± 0,8	-	-
ДМБА	45	30/26	87	537,9 ± 0,4	42,3	3,0
	90	30/15	50	552,1 ± 0,7	100,0	66,7
ДМБА + РП	45	30/20	67	194,9 ± 0,8	-	-
	90	30/14	47	144,0 ± 0,5	14,3	7,1

Обнаружено, что РП тормозил канцерогенез, индуцированный ДМБА. Через 90 дней совместного использования канцерогена и РП более 90% животных не имели визуально различимых раков и более 80% - папиллом. В сравнении с животными, получавшими ДМБА, длительное одновременное применение использованного канцерогена и РП сопровождалось также уменьшением толщины эпидермиса.

Полученные результаты позволяют заключить, что РП не только не обладает способностью стимулировать опухолевый рост, но и может дозозависимо его сдерживать. На противоопухолевую активность субстанции помимо дозы влияет также степень злокачественности новообразования. Чем опухоль злокачественнее и быстрее растет, тем способность РП сдерживать ее рост менее выражена.

Испытания возможной канцерогенной активности мазей с ретинола пальмитатом (0,5% и 5,0%) проводили на моделях с химическим канцерогенезом и с перевивными опухолями.

Опыты были поставлены на мышах самцах Balb/c массой 18-20 г. Канцерогеном служил ДМБА. Мази втирали в выстриженный участок кожи межлопаточной области спины по 0,2 г через день в течение 4-х месяцев. Оценка результатов проводили визуально и микроскопически. Результаты исследований представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты исследования возможности канцерогенной активности мазей с РП; 120-й день опыта.

Воздействие	Выживаемость		Количество животных, имеющих	
	абс.	%	папилломы	папилломы и раки
Интактные животные	25/24	96	-	-
Бензол	30/26	87	-	-
0,2 % ДМБА	50/39	78	13	26
Мазевая основа	30/28	93	-	-
Мазь с 0,5% РП	50/44	88	-	-
Мазь с 5,0% РП	50/26	52	-	-

Установили, что мази с концентрациями РП 0,5% и 5% при длительном применении не вызывают опухолей кожи.

Влияние мазей с РП на течение химического канцерогенеза было проведено на мышах самцах С57В1. В качестве индуктора канцерогенеза использовали 0,4% раствор 20-метилхолантрена в ацетоне. Канцероген наносили на выстриженную кожу межлопаточной области спины пипеткой со стандартным диаметром концевой отверстия (в 1 мл - 50 капель ацетона) один раз в неделю. Мази втирали в эти же участки кожи со 2-го дня эксперимента (по 0,2 г через день). Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13. Влияние мазей с РП (3 раза в неделю) на количество папиллом и раков у мышей, получавших еженедельно 20-метилхолантрен (МХ); 200-й день опыта.

Воздействие	Число животных	Количество животных (абс. - %), имеющих:		Количество у одного животного	
		папилломы	раки	папиллом	раков
Интактные животные	24	-	-	-	-
Ацетон	21	-	-	-	-
Мазевая основа	25	-	-	-	-
Мазь с 5,0 % РП	41	-	-	-	-
Мазь с 0,5 % РП	48	-	-	-	-
МХ	32	14 - 43,7	7 - 21,9	4,8 ± 0,4	0,48 ± 0,08
МХ + мазь с 5,0% РП	27	10 - 37,0	6 - 22,2	2,1 ± 0,3	0,57 ± 0,04
МХ + мазь с 0,5% РП	34	10 - 29,4	9 - 26,5	1,9 ± 0,3	0,56 ± 0,03

Полученные результаты оказались идентичны данным, представленным выше. Мази с РП самостоятельно не вызывали развития опухолей кожи. Одновременное нанесение на кожу одних и тех же мышей метилхолантрена и одной из мазей с РП задерживало течение химического канцерогенеза; опухоли возникали реже и в меньшем количестве в подсчете на одно животное.

Влияние мазей с ретинола пальмитатом на рост перевивных опухолей изучали путем определения опухолево-соматического показателя (ОСП) и показателя торможения роста опухоли (ПТР) у мышей линий С57В1 и СВА, которым перевивали опухоли Льюис, РШМ-5 и ПРЖ. Особенности постановки экспериментов и полученные результаты отражены в таблицах 14-16.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что мази с использованными концентрациями РП не ускоряют рост перевивных опухолей.

Таблица 14. Влияние мазей с РП (по 0,2 г через день) на ОСП и ПТР у мышей самцов С57В1 с привитой карциномой Льюис (КЛ); 10-й день опыта.

Воздействие	ОСП	ПТР
Интактные животные	-	-
КЛ	16,9	-
КЛ + мазевая основа	16,2	-
КЛ + мазь с 5,0 % РП	12,8	23
КЛ + мазь с 0,5 % РП	17,2	6

Таблица 15. Влияние мазей с РП (по 0,2 г через день) на ОСП и ПТР опухоли у мышей самок СВА с привитой опухолью ПРЖ; 11-й день опыта.

Воздействие	ОСП	ПТР
Интактные животные	-	-
ПРЖ	9,2	-
ПРЖ + мазевая основа	9,6	-
ПРЖ + мазь с 5,0% РП	7,7	16,6
ПРЖ + мазь с 0,5% РП	8,2	16,2

Таблица 16. Влияние мазей с РП (по 0,2 г через день) на ОСП и ПТР опухоли у мышей самок СВА с привитой опухолью РШМ-5; 32-й день опыта.

Воздействие	ОСП	ПТР
интактные животные	-	-
РШМ-5	8,8	-
РШМ-5 + мазевая основа	9,4	-
РШМ-5 + мазь с 5,0% РП	6,2	29
РШМ-5 + мазь с 0,5% РП	7,4	24

Таким образом, РП не проявляет собственных канцерогенных свойств и не ускоряет рост привитых эпителиальных опухолей. Напротив, препарат обладает способностью сдерживать рост медленно растущих раков и оказывать канцеропротекторное действие. Мазь, содержащая 0,5% РП (мазь Видестим), не обладает канцерогенной активностью.

Эмбриотоксические и тератогенные свойства.

Возможные эмбриотоксические свойства мази с РП были изучены на взрослых половозрелых ранее небеременевших крысах самках Вистар массой 220 г. Исследовали два состава мази: 1-й содержал 0,5% РП, 2-й - 5%. Мазь с РП наносили ежедневно в количестве 0,5 г на лишенный волосяного покрова участок кожи межлопаточной области площадью 4x4 см. Оценку результатов проводили по тем же параметрам, что в предыдущем исследовании. Полученные данные суммированы в таблицах 17 и 18.

Таблица 17. Влияние мази с различным содержанием РП на предимплантационную смертность плодов.

Воздействие	Дни беременности	Количество желтых тел	Количество мест имплантации
Интактные	1 - 19	11,3 ± 2,2	9,4 ± 2,0
РП 0,5 %	6 - 16	10,7 ± 1,4	9,5 ± 1,9
РП 0,5 %	1 - 19	10,9 ± 1,5	9,6 ± 1,7
РП 5 %	1 - 6	10,6 ± 1,3	9,3 ± 1,8
РП 5 %	6 - 16	10,4 ± 0,9	9,7 ± 1,5
РП 5 %	16 - 19	10,7 ± 1,2	9,4 ± 1,1

Таблица 18. Влияние мази с различным содержанием РП на постимплантационную смертность плодов.

Воздействие	Дни беременности	Количество мест имплантации	Количество живых плодов
Интактные	1 - 19	10,2 ± 2,0	9,5 ± 1,4
РП 0,5 %	6 - 16	9,3 ± 1,7	9,2 ± 1,5
РП 0,5 %	1 - 19	9,8 ± 1,4	8,8 ± 1,7
РП 5 %	1 - 6	9,4 ± 2,0	8,9 ± 1,6
РП 5 %	6 - 16	9,9 ± 1,3	9,0 ± 1,3
РП 5 %	16 - 19	9,2 ± 1,6	9,1 ± 1,0

Из приведенных результатов следует, что мазь с РП в исследованных дозах (0,5% и 5%) не повышает ни пред-, ни постимплантационную смертность плодов, т.е. не проявляет эмбриотоксических свойств.

Возможные тератогенные свойства мази с РП оценивали на основании результатов гистологического исследования внутренних органов и опорно - двигательного аппарата плодов на наличие визуально различимых врожденных аномалий. Исследовали плоды от самок, получавших накожные аппликации мази с РП. Условия опыта были такими же, как и при изучении эмбриотоксических свойств. Плоды фиксировали в формалине, гистологические срезы окрашивали рутинными красителями.

Врожденных аномалий внутренних органов плодов, полученных от животных, которым во время беременности производили аппликации мазей с РП, также как и от животных, которым наносили мазевую основу, не выявлено.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что мазь с РП 0,5% (мазь Видестим) тератогенными и эмбриотоксическими свойствами не обладает.

Передозировка препарата.

Отравления, вызванные передозировкой мази с РП, изучали на половозрелых крысах самках линии Вистар массой 200-250 г. В межлопаточной области спины этих животных выстригали волосяной покров на площади 4x4 см. На данный участок ежедневно в течение двух месяцев наносили мазь в количестве 0,5 г с различным содержанием РП (0,5% и 5%). Контрольные группы составили интактные животные и крысы, получавшие мазевую основу. Результаты исследования представлены в таблице 19.

Данные таблицы демонстрируют, что аппликации мази с РП 5% в течение 5 -14 дней вызывают покраснение кожи, отек, дискератоз и облысение; сходные, но менее выраженные явления обнаруживаются у крыс, которым наносили мазь с 0,5% РП в течение 10-16 дней. Отмеченные эффекты развивались практически у всех животных и были слабо или сильно выражены в зависимости от концентрации субстанции. После отмены препарата явления раздражения кожи и дискератоза проходили без лечения в течение 3-4 дней, волосяной покров восстанавливался через 6-8 суток.

Таким образом, нежелательные явления, наблюдающиеся при передозировке мази с РП (высокие концентрации, длительное нанесение), исчезают в течение недели после отмены препарата без дополнительного лечения.

Влияние передозировки препарата на организм было проведено также на пятнистых морских свинках массой около 200 г, являющихся более чувствительными модельными объектами. На боковой поверхности туловища жи-

Таблица 19. Время появления, распространенность в группе и выраженность проявлений биологического действия мазей с ретинола пальмитатом у крыс самок линии Вистар, n=8.

Эффект	Время появления признака (сут)	Распространенность в группе	Выраженность признака
Признак			
Интактные			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	-	-	-
облысение	-	-	-
Мазевая основа			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	-	-	-
облысение	45	3/7	++
Мазь с ретинола пальмитатом 5%			
покраснение	5-7	8/8	++
отек	5-7	7/8	+
дискератоз	5-7	8/8	+++
облысение	12-14	8/8	++
Мазь с ретинола пальмитатом 0,5%			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	12-14	6/8	+
облысение	17-19	6/8	++

Условные баллы: +, ++, +++ означают соответственно - слабо выраженный, умеренно выраженный и выраженный признак.

Таблица 20. Время появления, распространенность в группе и выраженность проявлений биологического действия мази с ретинола пальмитатом у морских свинок самок, n=8.

Эффект	Время появления признака (сут)	Распространенность в группе	Выраженность признака
Признак			
Интактные			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	-	-	-
облысение	-	-	-
Мазевая основа			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	-	-	-
облысение	-	-	-
Мазь с ретинола пальмитатом 5 %			
покраснение	5-6	8/8	+
отек	7-8	6/8	+
дискератоз	5-7	8/8	++
облысение	-	-	-
Мазь с ретинола пальмитатом 0,5 %			
покраснение	-	-	-
отек	-	-	-
дискератоз	-	-	-
облысение	-	-	-

Условные баллы: +, ++ означают соответственно - слабо выраженный и умеренно выраженный признак.

вотных выстригали участок площадью 4x4 см, на который ежедневно в течение двух недель наносили мази с РП 0,5% и 5% в количестве 0,5 г. Контрольные группы составили интактные животные и животные, получавшие аппликации мазевой основы. Отмечали развитие таких явлений, как покраснение и отек кожи, дискератоз, облысение. Результаты исследования представлены в таблице 20.

Установлено, что аппликации мазевой основы и мазей с РП 0,5% не вызывают развития нежелательных побочных эффектов. Под влиянием аппликаций мази с РП 5% в течение 5 дней появляются слабо и умеренно выраженные покраснение и отек кожи, дискератоз. После отмены препарата эти явления исчезают без лечения в течение 2-3 дней.

Передозировка мази с РП, которая возможна в результате однократного применения высоких доз или длительного использования препарата, может вызывать покраснение и отек кожи, дискератоз и облысение. Эти явления проходят без лечения в течение 3-7 дней.

Возможные мутагенные свойства мази с ретинола пальмитатом.

Возможности мази с РП вызывать хромосомные aberrации при однократном введении были изучены на мышках самцах СВА массой 18-20 г (по 6 животных в группе), которым на выстриженный участок межлопаточной области спины один раз наносили 0,5 г 0,5% мази с РП. Через сутки мышей умерщвляли хлороформом. За 3 ч до этого в/б животным вводили раствор колхицина. Готовили мазки красного костного мозга из бедренной кости, окрашивали рутинными красителями и анализировали состояние хромосом в 17-делящихся клетках на стадии метафазы. Учитывали хромосомные фрагменты и перестройки обменного типа. Результаты исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21. Влияние мази с ретинола пальмитатом на состояние хромосом клеток красного костного мозга мышей СВА. n=6.

Воздействие	Подсчитано метафаз	Количество клеток с aberrантными хромосомами	
		абс	%
Интактные	600	8	1,3
Мазевая основа	600	7	1,2
Мазь 0,5% РП	600	9	1,5

Приведенные данные демонстрируют, что мазь с РП 0,5% не увеличивает количество хромосомных aberrаций.

Возможности мази с ретинола пальмитатом вызывать хромосомные aberrации при длительном введении были изучены путем анализа состояния хромосом делящихся клеток эритроидного и миелоидного рядов красного костного мозга.

Опыты были поставлены на морских свинках альбиносах, которым ежедневно в течение 1, 2, 3 и 4-х недель на выстриженные участки кожи спины наносили по 0,5 г мази, содержащей 0,5% РП. Сравнение проводили с гистологическими препаратами красного костного мозга (мазки) от животных, получавших наочно мазевую основу, и с препаратами от интактных морских свинок. В каждой группе было по 6 животных. Животных умерщвляли хлороформом, костный мозг брали из бедренной кости. Мазки фиксировали и окрашивали рутинными красителями. Состояние хромосом оценивали в делящихся эритроидных и миелоидных клетках на стадиях метафазы (материнская звезда, метафазная пластинка). При этом учитывали количество клеток с поврежденными хромосомами, имеющими отчетливо визуализирующиеся удлинённые или укороченные плечи (таблица 22).

Таблица 22. Влияние мази с ретинола пальмитатом на состояние хромосом клеток красного костного мозга морских свинок альбиносов, n=6.

Продолжительность воздействия мази	Учтено метафаз	Количество клеток с aberrантными хромосомами	
		абс	%
Интактные	550	3	0,6
Мазевая основа - 4 недели	780	5	0,6
Мазь РП - 1 неделя	1150	4	0,4
Мазь РП - 2 недели	1200	3	0,3
Мазь РП - 3 недели	1100	6	0,6
Мазь РП - 4 недели	950	3	0,3

Из приведенных в таблице данных видно, что мазь с витамином А не повреждает хромосомы клеток красного костного мозга.

Изучение возможности мази с ретинола пальмитатом проявлять мутагенные свойства в тесте с ретикулоцитами было проведено на мышах самцах СВА массой 18-20 г (по 6 животных в группе). Мышей умерщвляли хлороформом через 1, 2 и 3 суток после нанесения мази. Мазки крови окрашивали крезилвиолетом и подсчитывали количество ретикулоцитов с микроядрами. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23. Влияние мази с ретинола пальмитатом на количество ретикулоцитов с микроядрами. n = 6.

Воздействие	Количество ретикулоцитов с микроядрами ($^0/_{100}$) через		
	24 ч	48 ч	72 ч
Интактные	17 ± 0,7	14 ± 1,0	11 ± 1,1
Мазевая основа	16 ± 1,0	15 ± 0,9	12 ± 0,8
Мазь с РП 0,5 %	20 ± 1,2	17 ± 1,3	13 ± 0,9

Таблица 24. Влияние однократного нанесения мази с ретинола пальмитатом (РП) на фертильность и постимплантационную смертность.

День подсадки самцов после их однократной обработки мазью с РП	Воздействие	Учтено самок	Количество беременных самок		Постимплантационная смертность
1-й	основа	30	21 - 70 %	8,3 ± 2,0	
	РП 0,5%	36	24 - 67 %	6,7 ± 1,7	
7-й	основа	30	24 - 80 %	6,5 ± 1,9	
	РП 0,5%	36	27 - 75 %	7,2 ± 2,1	
14-й	основа	27	18 - 67 %	7,0 ± 2,0	
	РП 0,5%	39	25 - 64 %	6,2 ± 1,5	
21-й	основа	30	19 - 63 %	6,0 ± 1,9	
	РП 0,5%	39	24 - 62 %	7,1 ± 1,9	
28-й	основа	33	23 - 70 %	7,4 ± 1,8	
	РП 0,5%	39	27 - 69 %	7,0 ± 2,2	

Из данных таблицы можно видеть, что изучаемый препарат не увеличивает содержание в крови ретикулоцитов с микроядрами, т.е. не проявляет мутагенных свойств.

Изучение возможности мази с ретинола пальмитатом 0,5% вызывать доминантные летальные мутации было проведено на мышах самцах СВА массой 19-21 г. Мазь с РП 0,5% наносили на выстриженный участок кожи межлопаточной области спины однократно по 0,5 г. Самцов подсаживали (1:3) к небеременным до этого самкам для скрещивания на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни после нанесения мази. На 17-18-й дни беременности самок под эфирным наркозом вскрывали. Подсчитывали количество плодов - живых и мертвых и выводили показатель постимплантационной смертности (таблица 24).

Исследование показало, что мазь с РП 0,5% не увеличивает количество летальных доминантных мутаций и не повышает постимплантационную смертность, т.е. не обладает мутагенным эффектом.

На основании приведенных результатов можно сделать общий вывод о том, что мазь с РП 0,5 % не проявляет мутагенных свойств.

Заключение.

Результаты комплексного исследования мази Видестим (мазь с ретинола пальмитатом 0,5%) с целью изучения возможности проявления ею разнообразных специфических видов токсичности показали, что предлагаемое лекарственное средство не обладает иммуноксическими, 18 канцерогенными и мутагенными свойствами, не вызывает гибели плодов и развития врожденных уродств у потомства. Сама субстанция в высоких концентрациях, как в виде масляных растворов, так и в виде мазей проявляет иммуностимулирующие свойства и способна вызвать отравления при передозировке.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ МАЗИ ВИДЕСТИМ

А.С. Селезнев
ММА им. И.М. Сеченова

Резюме. При исследовании контаминации мази Видестим было доказано, что добавление в состав мази чистого этилового спирта (96⁰) в количестве 10% от общего объема оправдано с точки зрения стабильности микробиологических показателей. При этом не меняются физико-химические свойства самой мази, её биологическая активность, но снижается содержание микроорганизмов до минимальных величин (10 КОЕ/г, менее 10 КОЕ/г). Спирт в составе мази Видестим является эффективным консервантом, при этом бактериостатический и бактерицидный эффект сохраняется в течение всего срока годности мази.

Ключевые слова: витамин А, консервант, контаминация.

Summary. The ointment Videstim and 96% ethanol were mixed in ratio 9:1 vol./vol. Ethanol caused a significant reduction in microfloral population (up to 10 pinpoint col./g or less) and, due to bactericidal contamination in the ointment over its self-life time. With ethanol added, the ointment did not show any decline in biological activity, nor significant alterations in physico-chemical properties.

Key words: vitamin A, preservative, contamination.

На первом этапе исследования методом ступенчатых разведений изучали антибактериальную активность мази с ретинола пальмитатом 0,5%. Мазь с ретинола пальмитатом без этилового спирта смешивали с МПБ (мясо - пептонный бульон) в соотношении 1:2, к этой смеси добавляли этиловый спирт в количестве от 0 до 10% по объему. Полученные разведения засеивали стандартными культурами *St. aureus* штамм 209 P, *E. Coli* K-49 и инкубировали в термостате в течение 20 - 24 часов.

Бактериостатическую активность мази определяли по отсутствию роста микроорганизмов в пробирках. Бактерицидная активность определялась после высева из каждого разведения на плотную среду. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования бактерицидных свойств мази Видестим, содержащей различные количества этилового спирта

Этиловый спирт, %										
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Штамм микроорганизма										
<i>St. aureus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Высев	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>E. Coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-
Dsctd	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

Примечание: условные баллы: + проявление бактерицидных свойств, ± проявление бактериостатических свойств, - отсутствие бактериостатических и бактерицидных свойств.

Из полученных данных следует, что мазь, содержащая 3-4% этилового спирта, проявляет бактериостатические свойства, наличие в препарате 10% этилового спирта обеспечивает надежное бактерицидное действие.

Микробную чистоту мазевой основы и мази Видестим исследовали методом прямого посева (ГФ, XI изд., вып. 2, с.187). В качестве объектов исследования служили серийные образцы эмульсионной мазевой основы и мази Видестим.

Результаты прямых посевов мазевой основы и мази Видестим представлены в таблицах 2 и 3. Полученные результаты свидетельствуют, что добавление в мазевую основу и мазь с ретинола пальмитатом этилового спирта в количестве 10% обеспечивает их микробиологическую чистоту как после приготовления, так и при длительном хранении лекарственного средства.

Результаты посевов серийных образцов мазевой основы и мази Видестим, приготовленных в ФНПП "Ретиноиды", показывают, что эти лекарственные препараты обладают достаточной микробиологической чистотой и удовлетворяют требованиям Государственной Фармакопеи СССР XI издания.

Таблица 2. Результаты исследования микробиологической чистоты эмульсионной мазевой основы.

Серия	ОЧБ (КОЕ/г)	ОЧГ (КОЕ/г)	Наличие пат. м/о
270993	20	-	-
161093	60	10	-
140294	20	-	-
210294	10	-	-
200394	10	-	-

Таблица 3. Результаты прямых посевов мази Видестим.

Серия	ОЧБ (КОЕ/г)	ОЧГ (КОЕ/г)	Наличие роста на средах					
			3	Эндо	Висмут	8	9	10
230794	12	3	+	-	-	-	+	-
200195	25	0	-	-	-	-	-	-
220295	10	4	-	-	-	-	-	-
220395	8	1	-	-	-	-	-	-

Примечание: + наличие роста; - отсутствие роста; ОЧБ - общее число бактерий; ОЧГ - общее число грибов; КОЕ/г – колониеобразующие единицы в грамме образца.

Полученные результаты подтверждают правильность найденного состава и, в частности, верно выбранное количество антимикробного агента.

Заключение.

19

Присутствие 10% этилового спирта, а также правильно подобранный температурный режим при изготовлении

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ВИДЕСТИМ

О.Л. Иванов, М.А. Самгин, Г.С. Паничкина
ММА им. И.М. Сеченова

Резюме. Эффективность мази Видестим, содержащей 0,5% ретинола пальмитата, изучена у 30 больных кожными заболеваниями. Установлено, что данный препарат стимулирует физиологическую и репаративную регенерацию кожи, уменьшает сухость и шелушение кожи, обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием. Мазь эффективна при заболеваниях кожи и состояниях, сопровождающихся сухостью и трещинами кожи. Препарат хорошо переносится больными, удобен в применении.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, псориаз, ретинола пальмитат, экзема, нейродермит, кератозы.

Summary. The efficacy of the ointment Videstim containing 0.5% retinol palmitate, was evaluated in 30 patients with skin diseases. Said drug has been found to stimulate physiological and reparative regeneration of the skin, to decrease skin dryness and desquamation, to have anti-inflammatory and antiallergic actions. The ointment produced beneficial effects in skin diseases and conditions associated with skin dryness and fissures. The drug was well tolerated in patients. The formulation was easy to make use of.

Key words: vitamin A, retinoids, psoriasis, retinol palmitate, eczema, neurodermatitis, keratoses.

Препарат разработан Фармацевтическим научно-производственным предприятием "Ретиноиды". Изучение общей и специфической фармакологической активности препарата показало, что мазь специфически стимулирует пролиферативную активность клеток базального и супрабазального слоев эпидермиса, омолаживая популяцию кератиноцитов, дозозависимо стимулирует процессы физиологической и репаративной регенерации эпидермиса: ускоряет процессы заживления ран, способствует восстановлению эпителиально-клеточного пласта при атрофии кожи. Экспериментальное исследование фармакокинетики мази свидетельствует о том, что максимальный уровень ретинола пальмитата в крови достигается через 2 часа после нанесения и остается высоким в течение последующих 2 часов. Около половины лекарственного вещества задерживается в коже, что способствует проявлению его местного специфического действия. Экспериментально доказано, что мазь не обладает острой и хронической токсичностью, раздражающим, аллергизирующим и иммунотоксическим действием. Вместе с тем, показаны иммуностимулирующие свойства мази, обуславливающие противовоспалительный и противоаллергический эффект. Исследование канцерогенной и мутагенной активности, тератогенности и эмбриотоксичности мази дали отрицательный результат.

Под наблюдением находилось 30 больных, получавших лечение в стационаре или амбулатории клиники кожных и венерических болезней ММА им. И.М. Сеченова. Среди больных 19 женщин и 11 мужчин в возрасте от 15 до 61 года: от 15 до 20 лет - 9 человек, от 20 до 25 лет - 4 человека, от 25 до 30 лет - 1 человек, от 30 до 35 лет - 1 человек, от 35 до 40 лет - 3 человека, от 40 до 45 лет - 3 человека, от 45 до 50 лет - 5 человек, больше 50 лет - 4 человека.

Как видно из таблицы 1, наиболее активно уменьшались трещины кожи. После проведения трехнедельного курса терапии у 3-х больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания отмечено клиническое излечение; у 2-х больных с умеренной степенью тяжести - значительное улучшение; у 1-го больного отмечено улучшение; у 4-х больных - эффекта от применения мази получено не было. Отсутствие эффекта от применения мази с ретинола пальмитатом 0,5% скорее всего связано со степенью тяжести заболевания и предшествующей терапией, а именно системным применением кортикостероидов (дипроспан) и длительным применением кортикостероидных мазей.

Среди 8-и больных с диагнозом экзема было 6 женщин и 2 мужчин в возрасте от 33 до 61 года. Давность заболевания - от 6 месяцев до 20 лет. Шестеро больных получали лечение только мазью с ретинола пальмитатом 0,5%, двум больным одновременно назначались антигистаминные препараты, а также местно мыльно-содовые ванночки, салицилово-дерматоловая мазь под окклюзионную повязку.

Таблица 1. Динамика симптомов в процессе лечения мазью с ретинола пальмитатом 0,5% у больных с атопическим дерматитом (в баллах).

Симптомы	1 визит начало лечения	2 визит	3 визит	4 визит окончание лечения
Эритема	2,5	1,7	1,3	1,0
Экссудация	1,1	0,6	0,4	0,3
Инфильтрация	1,7	1,1	0,8	0,6
Папулы	0,8	0,6	0,6	0,4
Эрозии, язвы	0,6	0,1		
Трещины кожи	2,3	1,4	1,0	0,7
Зуд	1,9	1,1	0,9	0,8
Сухость кожи	0,5	0,3	0,1	0,1

Таблица 2. Динамика симптомов в процессе лечения мазью с 0,5% ретинола пальмитата у больных экземой (в баллах)

	1 визит начало лечения	2 визит	3 визит	4 визит окончание лечения
Эритема	2,0	1,6	0,9	0,3
Экссудация	0,1	0		
Инфильтрация	1,4	0,9	0,6	0,4
20				
Папулы	0,3	0,1	0,1	0
Трещины кожи	2,0	1,1	0,5	0,1

Зуд	1,1	0,8	0,3	0
Другое:				
1) пузырьки	0,3	0,1	0	0
2) сухость кожи	0,3	0,1	0,1	0

Как видно из таблицы 2, также как и в предыдущем случае, наиболее активно уменьшался показатель “трещины кожи”. В процессе 3-х недельного курса терапии у 6-х больных зафиксировано клиническое излечение, у 2-х значительное улучшение. Побочных явлений отмечено не было. Наиболее эффективно в процессе лечения, устранялись такие симптомы как трещины кожи, сухость кожи, эритема, зуд.

Среди 6 больных с диагнозом себорейный дерматит наблюдалось 3 женщины и 3 мужчин, в возрасте от 18 до 46 лет. Длительность заболевания - от 2-х месяцев до 7-ми лет.

Одновременно с назначением мази с ретинола пальмитатом 0,5%, четверым больным назначалось общее и местное лечение, а также физиопроцедуры. Общее лечение включало трихопол, антигистаминные препараты, сульфур-6; местно: 2% серно-салицилово-резорциновая паста; физиопроцедуры (криомассаж жидким азотом, дарсонвализация, общее УФО). У двух больных другое лечение не проводилось. При проведении терапии побочных эффектов не наблюдалось. После окончания лечения у 2-х больных отмечается клиническое излечение, у 2-х - значительное улучшение, у 2-х - улучшение.

Также наблюдалось 2-е больных с диагнозом периоральный дерматит, с давностью заболевания 3 года, с предшествующей местной терапией кортикостероидными мазями. В процессе лечения побочных явлений не наблюдалось. В течение кожного процесса отмечалось некоторое улучшение. Недостаточно выраженный эффект от применения мази связан скорее всего с использованием ранее фторсодержащих гормональных мазей. Хотя отмечалось все же некоторое уменьшение эритемы, инфильтрации, папул, сухости кожи и чувства жжения.

Мазь с ретинола пальмитатом 0,5% была применена у больных с псориазом. Всего нами наблюдалось 2-е больных с данным диагнозом. Больная Д. 54-х лет, с диагнозом псориаз ладоней и подошв. Длительность заболевания - 6 лет, хроническое, тяжелое течение процесса с сильно выраженной эритемой, инфильтрацией, значительными трещинами кожи, зудом. После проведения 3 недельного курса терапии у данной больной отмечалось небольшое улучшение. Больной С. 19-ти лет, с диагнозом вульгарный псориаз; сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей, хронический пиелонефрит. Длительность заболевания - 3 недели. Одновременно с местным применением мази с ретинола пальмитатом 0,5% больному проводили плазмаферез, селективную фототерапию. По истечении трехнедельного срока отмечалось клиническое излечение. Наиболее выраженный эффект оказала, по нашему мнению, общая терапия.

Под наблюдением находился больной А. 26 лет, с диагнозом болезнь Девержи с умеренной степенью тяжести, длительность заболевания - более 25 лет. Была сильно выражена инфильтрация, умеренно выражены эритема и трещины кожи. После проведения курса терапии мазью с ретинола пальмитатом 0,5 % (другое лечение не проводилось) было отмечено значительное улучшение (остались явления легкой инфильтрации).

Наблюдалась больная К. 45 лет, с диагнозом: иктиоз, трещины кожи. Давность заболевания - 15 лет. Степень тяжести заболевания - умеренная. Ранее данной пациентке проводилась терапия витамином А внутрь и местно. После завершения курса терапии отмечено клиническое излечение.

Заключение.

Применение мази Видестим в составе комплексной терапии оказалось эффективным у 26 больных (86,7%), эффект отсутствовал у 4-х больных (13,3%), находившихся под наблюдением. Препарат может быть рекомендован для местной терапии больных с экземой, атопическим дерматитом, периоральным дерматитом, себорейным дерматитом и др. заболеваниями, сопровождающимися сухостью и трещинами кожи. В связи с небольшим количеством наблюдений затруднительно делать выводы об эффективности препарата при таких заболеваниях, как псориаз, иктиоз, болезнь Девержи. Препарат оказался недостаточно эффективным в тех случаях, когда назначению его предшествовала системная или местная кортикостероидная терапия. Следует отметить, что препарат хорошо переносится больными, удобен в применении, не пачкает одежду, без запаха. Представляется весьма перспективным использовать мазь с ретинола пальмитатом 0,5% при заболеваниях, сопровождающихся сухостью кожи и трещинами.

УДК [615.356:577.161.11]:615.454.124:615.26

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ ВИДЕСТИМ

А.А. Кубанова, С.М. Федоров, Г.Г. Тимошин
ЦНИКВИ МЗ РФ, Москва

Резюме. Эффективность мази Видестим (мазь с ретинола пальмитатом 0,5%) изучена у 30 больных кожными заболеваниями (псориаз, хроническая экзема, атопический дерматит). Применение мази в составе комплексной терапии дало положительный результат у 26 больных. Видестим обладает смягчающим, увлажняющим, противовоспалительным, репаративным и противозудным действием, нормализует процессы ороговения, восстанавливает эластичность и тургор кожи. Мазь хорошо переносится, удобна в применении.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, псориаз, ретинола пальмитат, экзема, нейродермит, кератозы.

Summary. The efficacy of the ointment Videstim containing 0.5% retinol palmitate, was evaluated in 30 patients with skin diseases (psoriasis, chronic eczema, atopic dermatitis). In combination with multimodality therapy, topical application of the ointment resulted in beneficial effect in 26 patients. Videstim had emollient, moisturizing, anti-inflammatory, reparative - and antipruritic

actions, normalised keratinisation, restored skin elasticity and turgor. The ointment proved to be well tolerated in patients. The ointment formulation was easy to make use of.

Key words: vitamin A, retinoids, psoriasis, retinol palmitate, eczema, neurodermatitis, keratoses.

Клиническое изучение эффективности мази Видестим проведено у 30 больных с различной кожной патологией, в том числе псориаз был отмечен у 10 больных, хроническая экзема - у 10 и атопический дерматит также у 10 больных. Давность заболевания варьировала от 4-х месяцев до 30 лет (женщин - 16, мужчин - 14), возраст больных - от 15 до 52 лет.

У больных псориазом высыпания локализовались большей частью в области ладоней и подошв с наличием болезненных трещин на фоне папулезных элементов и эритематосквамозных резко отграниченных бляшек.

Больные хронической экземой подбирались с очагами поражений, которые располагались на коже ладоней, где были трещины, чешуе-корочки, а также отмечалось наличие сухости и явления гиперкератоза.

Высыпания, характерные для атопического дерматита, локализовались на сгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, шее, иногда на лице. На участках эритемы неостровоспалительного характера наблюдались сгруппированные лихеноидные папулы, очаги лихенификации, инфильтрации, геморрагические чешуе-корочки, расчёсы с наличием гиперпигментации. Островоспалительные явления и мокнутие чаще отсутствовали.

Характеристика препарата: мазь содержит 0,5% ретинола пальмитата на водоземulsionной основе и выпускается в тубиках по 35 г.

Схема проведения лечения: мазь наносили на очаги поражений 2 раза, а в некоторых случаях - до 3-х раз в день тонким слоем. Контрольный визит осуществлялся 1 раз в неделю в течение 4-х недель.

Сопутствующая терапия в процессе лечения проводилась только при наличии соответствующих показаний. В основном назначались поливитамины, десенсибилизирующие средства (глюконат кальция, тиосульфат натрия), антигистаминные препараты (супрастин, трексил, кларитин, зиртек и др.).

Критерием оценки эффективности препарата являлось частичное (50-70%) или полное исчезновение высыпаний (90-100%), которое оценивалось по пятибалльной системе (1 балл - клиническое излечение; 2 балла - значительное улучшение; 3 балла - улучшение; 4 балла - отсутствие эффекта; 5 баллов - ухудшение). Учитывалась также переносимость препарата, наличие побочных явлений и осложнений.

Переносимость мази была нормальной. Только у 3-х больных хронической экземой и у 1 - атопическим дерматитом было отмечено незначительное усиление зуда, гиперемии и отечности в местах нанесения препарата.

Статистическая обработка результатов проводилась методом математического подсчёта. Результаты клинического изучения мази с 0,5% ретинола пальмитата представлены в таблице.

Таблица 1. Результаты лечения мазью Видестим.

	Клиническое излечение	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффекта	Ухудшение
Псориаз	0	0	7	3	0
Хр. экзема	0	1	8	0	1
Атопический дерматит	0	4	6	0	0
Всего больных	0	5	21	3	1

Установлено, что у 5 больных было отмечено значительное улучшение, что выражалось в уменьшении инфильтрации и сухости кожи, эпителизации трещин на 70-80% и полном отсутствии зуда в очагах поражений. Кожа становилась более эластичной. Это чаще проявлялось к 3-4 неделе терапии. Улучшение было достигнуто у 21 больного. У этих больных положительный клинический эффект был ниже (50-60%), чем у больных предыдущей группы. Эффект отсутствовал у 3-х больных. На фоне проводимой терапии у 1 больного хронической экземой отмечалось некоторое обострение процесса. Отдельным больным для усиления эффекта мазь наносилась под окклюзионную повязку. В целом наиболее выраженный положительный клинический эффект был достигнут у больных атопическим дерматитом (100%), хронической экземой (97%) и псориазом (90%).

Заключение.

Применение мази Видестим в составе комплексной терапии оказалось эффективным у 26 больных (86,7%), эффект отсутствовал у 3 больных (10%), ухудшение наблюдалось у 1 больного (3,3%). Мазь обладает противовоспалительным, смягчающим, противозудным действием, нормализует процессы ороговения. Наилучший эффект наблюдался у больных атопическим дерматитом с не островоспалительными явлениями. Мазь вызвала непереносимость у 3-х больных в виде незначительного усиления зуда, гиперемии и отечности в местах применения препарата. Лекарственная форма препарата удобна для применения.

УДК [615.356:577.161.11]:615.454.124:615.26

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ВИДЕСТИМ (МАЗЬ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ 0,5%)

Н.К. Никулин, Г.Ю. Курников, Г.А. Пантелеева.
НИКВИ МЗ РФ, Нижний Новгород

Резюме. Эффективность мази Видестим (0,5% мазь с ретинола пальмитатом) исследована у 30 больных различными дерматозами. Применение мази для наружного лечения в составе комплексной терапии (гипосенсибилизирующие препараты, витамины группы В) оказалось эффективным у 27 больных, эффект отсутствовал у 3-х больных, непереносимости мази не наблюдалось. Мазь Видестим обладает противовоспалительным, репаративным действием, нормализует процессы ороговения, восстанавливает эластичность кожи. Наиболее выражен эффект препарата у больных с

пролиферативными заболеваниями кожи и у больных с нарушением процессов кератинизации. Лекарственная форма удобна для применения.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, псориаз, ретинола пальмитат, экзема, нейродермит, кератозы.

Summary. The efficacy of the topical drug Videstim (0.5 % retinol palmitate ointment) was evaluated in the multimodality therapy for various dermatoses. A group of 30 patients was treated with the ointment Videstim in combination with hyposensitising drugs and vitamins B. The ointment proved to be effective for 27 subjects, no effect was observed in 3 ones. Drug intolerance in patients was not noted. Videstim had anti-inflammatory and reparative actions, normalised keratinisation, restored skin elasticity. The therapeutic effect was most pronounced in patients with proliferative skin diseases and in those with disorders of keratinisation. The drug formulation was easy to do with.

Key words: vitamin A, retinoids, psoriasis, retinol palmitate, eczema, neurodermatitis, keratoses.

Целью клинических испытаний мази Видестим, содержащей 0,5% ретинола пальмитата, было определение эффективности данного препарата при кожных заболеваниях. В задачи исследования входило:

1. определение эффективности мази Видестим (мазь с ретинола пальмитатом 0,5%) при кожных заболеваниях;
2. анализ побочных эффектов и осложнений;
3. оценка эффективности препарата в зависимости от пола, возраста больных.

Из исследований исключались: беременные, дети, больные с непереносимостью витамина А и ретиноидов. В исследование включались больные с установленным в соответствии с клинической картиной и данными лабораторных исследований диагнозом.

Характеристика клинической группы больных, отобранных для проведения клинических испытаний: количество больных, первоначально включенных в испытание - 30; количество больных, закончивших испытание - 30. Распределение больных по возрасту: от 17 до 72 лет; по полу: женщин - 15, мужчин - 15; по нозологии: псориаз - 15, нейродермит - 7, кератодермия - 2, экзема - 2, красный волосистой лишай - 2, болезнь Дарье - 1, склеродермия - 1; по продолжительности заболевания: до 1 года - 6, от 1 до 5 лет - 3, от 6 до 10 лет - 7, свыше 10 лет - 14.

Сопутствующие заболевания: колит - 2, гипертоническая болезнь - 1, холецистит - 1, хр. пиелонефрит - 1, гипоацидный гастрит - 1, ишемическая болезнь сердца - 1, катаракта - 1. Наследственная отягощенность была у 6 больных: нейродермит - 5, кератодермия - 1.

Схема проведения испытания. Мазь наносили на очаги поражения тонким слоем 2 раза в день. Продолжительность лечения от 9 до 24 дней.

Сопутствующая терапия. Применение испытываемой мази проводилось на фоне общей рутинной, адекватной данному конкретному заболеванию и больному терапии. Она включала гипосенсибилизирующие препараты (глюконат кальция, гипосульфит натрия), витамины группы В (В₆ и В₁₂), средства лечения сопутствующих заболеваний.

Оценка клинической эффективности и переносимости мази проводилась по динамике изменений клинических признаков заболевания и включала: 1) значительное улучшение, 2) улучшение, 3) без эффекта (таблица 1).

Таблица 1. Окончательные результаты лечения.

Диагноз	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта
Псориаз	7	6	2
Нейродермит	3	3	1
Экзема	0	2	0
Красный волосистой лишай	2	0	0
Кератодермия	1	1	0
Болезнь Дарье	1	0	0
Склеродермия	0	1	0
ВСЕГО	14	13	3

Критерием переносимости и безвредности препарата было отсутствие раздражения кожи (дерматита), крапивницы, пиодермии после лечения, нормальные показатели исследований крови, мочи, трансаминаз после проведенного лечения.

Ввиду малой выборки пациентов статистические (математические) методы учета результатов не применялись.

Применение мази Видестим для наружного лечения в составе комплексной терапии оказалось эффективным у 27 из 30 больных (90%), эффект отсутствовал у 3-х больных (10%), непереносимости мази не наблюдалось. Мазь обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим, репаративным действием, нормализует процесс ороговения, восстанавливает эластичность кожи.

Наиболее выраженным эффект мази был при заболеваниях кожи с нарушением процессов кератинизации и пролиферативных заболеваниях кожи.

Препарат эффективен после лечения кортикостероидными мазями. Лекарственная форма препарата удобна для применения.

УДК [615.356:577.161.11]:615.454.124:615.26

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ ВИДЕСТИМ, СОДЕРЖАЩЕЙ 0,5% РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА

Ю.Н. Перламуртов
ММСИ им. Н.А. Семашко

Резюме. Мазь Видестим, содержащая 0,5% ретинола пальмитата, назначали 30 больным, страдающим псориазом, атопическим дерматитом и хронической экземой. Применение мази оказалось эффективным у 26 больных, отсутствие клинического эффекта отмечено у 2 больных, и у 2 пациентов было ухудшение. Проведенные исследования показали, что Видестим является эффективным средством лечения алергодерматозов вне обострения, заболеваний, в патогенезе

которых имеется нарушение процессов ороговения. Мазь Видестим обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим и противозудным действием; нормализует процесс ороговения. Лекарственная форма удобна для применения.

Ключевые слова: витамин А, ретиноиды, псориаз, ретинола пальмитат, экзема, нейродермит, кератозы.

Summary. A group of 30 patients with psoriasis, atopic dermatitis, or chronic eczema, was treated with the ointment Videstim containing 0.5% retinol palmitate. Therapeutic effect was seen in 26 patients, 2 subjects did not improve, and in 2 ones deterioration was noted. Videstim proved to be an effective therapy for non-acute allergodermatoses and for diseases associated with disorders of keratinisation. The ointment had anti-inflammatory, emollient, moisturizing and antipruritic actions, it normalised keratinisation. The drug formulation was easy to make use of.

Key words: vitamin A, retinoids, psoriasis, retinol palmitate, eczema, neurodermatitis, keratoses.

Мазь Видестим, содержащую 0,5% ретинола пальмитата на водоземлюсионной основе, назначали больным с различными кожными заболеваниями.

Характеристика клинической группы больных. Группа состояла из 30 пациентов с кожной патологией. Среди больных 15 мужчин и 15 женщин в возрасте от 14 до 57 лет. Давность заболевания - от 2-х мес. до 41 года. В клинической группе было 7 пациентов с атопическим дерматитом, 14 - с псориазом, 9 - с хронической экземой.

У больных атопическим дерматитом высыпания локализовались в основном на сгибательных поверхностях рук и ног, задней поверхности шеи и на лице. В клинической картине преобладали инфильтрация и лихенизация кожи на фоне эритемы неостровоспалительного характера. Кожа сухая, местами с мелкопластинчатым шелушением, следами расчесов. Субъективно у всех больных отмечался сильный зуд.

В клинических испытаниях принимали участие 12 больных с распространенным вульгарным псориазом в стационарной стадии и 6 - в стадии регресса. Высыпания локализовались на разгибательных поверхностях рук и ног, на волосистой части головы, лице и туловище, и были представлены плоскими папулами, имеющими округлые очертания с четкими границами, и бляшками розово-красного цвета, покрытыми легко спадающими серебристо-белыми чешуйками.

У больных хронической экземой высыпания в основном локализовались на кистях рук. На фоне гиперемизированной инфильтрированной кожи определялись группы лихеноидных папул, роговой слой на ладонях утолщен, имелось небольшое количество трещин, чешуе-корочек. Субъективно отмечались зуд и сухость кожи. Явления мокнутия кожи у отобранных для участия в клиническом исследовании больных отсутствовали.

Схема проведения лечения: мазь наносили на участки поражения тонким слоем 2 раза в день утром и вечером. Для усиления эффекта допускалось нанесение мази под окклюзионную повязку. Контрольные обследования проводились 1 раз в неделю в течение месяца.

Сопутствующая терапия проводилась при наличии показаний. Назначались витамины (С, Е, группы В и др.), антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства.

Оценка эффективности препарата проводилась по 5-балльной системе:

1 балл - клиническое излечение, 2 - значительное улучшение, 3 - улучшение, 4 - отсутствие эффекта, 5 - ухудшение.

Переносимость мази нами оценена как хорошая. Лучшая переносимость наблюдалась в группе больных псориазом - ни одного случая ухудшения отмечено не было. У 1 пациента с атопическим дерматитом и у 1 - с экземой отмечалось усиление зуда и гиперемии на фоне использования мази.

Статистическую обработку результатов проводили методом математического подсчета.

Клиническое излечение при использовании мази наблюдали у 2 пациентов с распространенным вульгарным псориазом в стадии регресса. На фоне лечения у этих больных наблюдалось быстрое разрешение высыпаний.

Значительное улучшение было достигнуто у 9 больных: 6 - с псориазом; 2 - с хронической экземой и 1 - с атопическим дерматитом. Клинически к концу 3-й недели было отмечено существенное уменьшение гиперемии, инфильтрации, смягчение кожи, заживление трещин. Субъективно больные отмечали значительное уменьшение зуда и сухости кожи вплоть до полного исчезновения.

Улучшение отмечали у 15 больных. Среди них 6 - с псориазом, 5 - с хронической экземой и 4 - с атопическим дерматитом.

Отсутствие клинического эффекта нами было отмечено у 2 пациентов: 1 - с атопическим дерматитом и 1 - с хронической экземой.

Ухудшение, которое выражалось незначительным усилением зуда и гиперемии, наблюдали у 2 пациентов: 1 - с атопическим дерматитом и 1 - с хронической экземой.

Заключение.

Мазь Видестим наносили на пораженную кожу 30-и больным с различными кожными заболеваниями (псориаз, атопический дерматит, хроническая экзема).

Мазь оказалась эффективна у 26-и больных (86,6%), отсутствие эффекта отмечено у 2-х больных (6,7%). Мазь Видестим обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим, противозудным действием; нормализует процесс ороговения. Видестим рекомендуется использовать в неострой стадии процесса в комплексе с другими лекарственными средствами (витаминотерапия, антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства) для терапии невоспалительных кожных заболеваний и состояний, сопровождающихся сухостью кожи; воспалительных, в том числе аллергических заболеваний кожи.



ВИДЕСТИМ

- * апробирован в ведущих дерматологических учреждениях России
- * не пачкает одежду и постельное белье
- * быстро впитывается в кожу
- * максимальная концентрация ретинола в организме
- через два часа после нанесения

УДК 577.161.11:612.017.1

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

К.Д. Плещитый, Т.В. Давыдова

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Резюме. В экспериментах на мышах показано, что введение витамина А повышает неспецифическую резистентность животных к заражению вирусом гриппа. Витамин А стимулирует продукцию противогриппозных антител. У морских свинок прием витамина А сопровождался увеличением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов в периферической крови.

Ключевые слова: витамин А, вирус гриппа, резистентность, В-лимфоциты.

Summary. It has been shown that vitamin A administration stimulates antiinfluenza virus nonspecific resistance in mice. Vitamin A increases the production of antiviral antibodies. In guinea pigs vitamin A uptake results in the increase of В-limphocytes in peripheral blood.

Key words: vitamin A, influenza virus, resistance, В-limphocytes.

Известно, что дефицит большинства витаминов неблагоприятно сказывается на резистентности к различным инфекциям. Сказанное в полной мере относится к витамину А, при недостаточной обеспеченности организма которым отмечается снижение устойчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, а также к заболеваниям, вызываемым гельминтами и простейшими [4]. Это сопровождается ослаблением гуморального и клеточного иммунного ответа и депрессией активности механизмов неспецифической резистентности [15]. В последние годы показано, что смертность детей, родившихся от матерей, инфицированных ВИЧ, тем выше, чем ниже у матерей содержание витамина А в крови [12]. Напротив, дополнительное введение витамина А стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ и активность ряда показателей неспецифической резистентности, включая естественные киллеры [3]. При этом введение витамина А стимулирует противовирусную резистентность; витамин также способен воздействовать на вирусные структуры. В качестве примера можно привести эффективность применения витамина А при лечении детей, больных корью [9]. При внесении витамина А в культуру клеток, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, витамин препятствует реактивации вируса [13].

В свете этих данных представляло интерес исследовать эффективность действия витамина А при гриппозной инфекции. Это тем более целесообразно, что при гриппе мишенями являются клетки респираторного тракта, а смертность в подавляющем большинстве случаев обусловлена неподдающейся химиотерапии вирусной инфекцией. В то же время хорошо известно, что витамин А обладает исключительным тропизмом к эпителию легочной ткани, благоприятствуя пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток [8].

Среди реакций, осуществляющих защиту организма от патогенного воздействия вируса гриппа, можно выделить неспецифические и специфические [1]. К последним относят в первую очередь продукцию антител. Витамин А стимулирует иммунный ответ к тимусзависимым антигенам [3, 14], каковыми являются антигены вируса гриппа, однако пока отсутствуют данные о влиянии витамина А на продукцию антител к этим антигенам. К факторам неспецифического противогриппозного иммунитета относятся тканевые противовирусные ингибиторы и система интерферона. Показано, что витамин А тормозит продукцию интерферона [7]. Данные о влиянии витамина А на уровень тканевых ингибиторов в литературе отсутствуют, тогда как, имеются материалы о депрессивном влиянии витамина А на уровень сывороточных ингибиторов [2].

В задачу настоящей работы входило в экспериментах на мышах исследовать влияние витамина А на резистентность к вирусу гриппа и уровень противогриппозных тканевых ингибиторов в лёгких. Было также изучено влияние витамина А на содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови морских свинок.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на беспородных мышах самцах массой 20 – 22 г, в отличие от линейных мышей имеющих большую чувствительность к вирусу гриппа. Животных интраназально заражали аллантаоидной жидкостью, содержащей вирус гриппа штамм PR-8. Использовали заведомо смертельную дозу вируса гриппа, которая в предварительных экспериментах вызывала гибель 100% мышей на протяжении первых 5 дней с момента заражения. Животные в течение 3 дней до заражения орально получали масляный раствор витамина А (ретинола ацетат) в суточной дозе 3000 МЕ. Контрольные группы животных получали масло – растворитель витамина А. Введение витамина продолжали на протяжении 3 дней после заражения.

В другом разделе работы мышам в течение 3 дней орально вводили витамин А в той же дозе, после чего иммунизировали аттенуированным штаммом PR-8 вируса гриппа. Через 7 и 14 дней животных умерщвляли и в сыворотке крови в реакции торможения гемагглютинации [1] определяли титры специфических противовирусных антител.

При определении титров противовирусных термоллабильных ингибиторов в лёгких мыши в течение 3 дней получали по 3000 МЕ ретинола ежедневно, после чего их умерщвляли и в супернатантах гомогенатов легких в реакции задержки гемагглютинации [1] определяли²⁵ уровень ингибиторов.

При определении содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови морским свинкам в течение 3 дней орально вводили витамин А в суточной дозе 30000 МЕ (контрольные животные получали растворитель ретинола). Взятие крови путём внутрисердечной пункции производили до и после 3-дневного курса витамина А. Кровь центрифугировали в градиенте перколла, после чего производили выявление Т- и В-лимфоцитов [16].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием метода χ^2 и регрессионного анализа по алгоритмам программы Statgraphics на микроЭВМ IBM PC/AT.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты представлены в таблицах 1, 2 и 3. Как следует из таблицы 1, введение мышам витамина А оказывает защитный эффект при гриппозной инфекции. Так, через 3 дня после заражения смертность в опытной группе составила 50%, в контроле - 88% ($P < 0,01$), а через 5 дней все животные в контрольной группе пали, как это и было установлено в предварительных экспериментах при титровании заведомо смертельной дозы вируса. В этот срок показатель смертности среди мышей, получавших ретинол, составил 80%. К 14-му и 21-му дню (конец периода наблюдения) в живых в опытной группе оставалось 14% животных.

Таблица 1. Влияние витамина А на резистентность мышей при заражении вирусом гриппа

Группы животных	Кол-во животных	Смертность в различные сроки после заражения (сутки)			
		3	5	14	21
Контрольная	100	88 (88%)	100 (100%)	-	-
Опытная (вит.А)	100	50 (50%)**	80 (80%) *	86 (86%)	86 (86%)

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 одной звездочкой обозначены статистически значимые различия между показателями в опытной и контрольной группах при значении $P < 0,05$, двумя звездочками - $P < 0,01$.

Таблица 2. Влияние витамина А на продукцию антител к вирусу гриппа у мышей ($M \pm m$)

Группа	Титры антител в разные сроки после иммунизации	
	7 сут	14 сут
Опытная	$3,4 \pm 0,1^{**}$	$3,0 \pm 0,1^{**}$
Контрольная	$3,0 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$

Таблица 3. Влияние витамина А на содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови морских свинок ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Группы животных	
	контрольная	опытная
Число лейкоцитов в 1 мм^3 крови	$4607,0 \pm 360,0^*$	$6313,0 \pm 715,0$
Лимфоциты, %	$56,6 \pm 4,0$	$68,8 \pm 7,0$
Число лимфоцитов в 1 мм^3 крови	$2734,0 \pm 388,0^*$	$4158,0 \pm 494,0$
Т-лимфоциты, %	$34,6 \pm 2,4$	$38,8 \pm 6,6$
Число Т-лимфоцитов в 1 мм^3 крови	$912,0 \pm 146,0^*$	$1615,0 \pm 322,0$
В-лимфоциты, %	$20,5 \pm 2,9^{**}$	$35,8 \pm 5,4$
Число В-лимфоцитов в 1 мм^3 крови	$530,0 \pm 109,0^{**}$	$1456,0 \pm 212,0$

Результаты исследований о влиянии витамина А на продукцию антител к вирусу гриппа приведены в таблице 2. Как видно, ретинол существенно стимулирует противовирусный гуморальный иммунный ответ – титры антител в опытной группе достоверно выше, чем в контроле, как через 7, так и через 14 дней после иммунизации.

При изучении влияния витамина А на содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови было установлено, что ретинол способствует увеличению содержания лейкоцитов и лимфоцитов; при этом достоверно возрастает как относительное, так и абсолютное число В-клеток и абсолютное, но не относительное содержание Т-лимфоцитов (см. таблицу 3).

При анализе влияния ретинола на содержание противогриппозных тканевых ингибиторов выявлено достаточно умеренное, но достоверное депрессивное действие витамина. При среднем титре 1:5120 в контроле этот показатель в опытной группе составил 1:1280 ($P < 0,05$).

Проведенные исследования показали, что витамин А оказывает выраженный эффект при гриппозной инфекции даже при экстремальной схеме опыта – использовании возбудителя в заведомо смертельной дозе. Можно признать, что защитное действие ретинола опосредуется им за счет стимуляции гуморального иммунного ответа, а роль ингибиторов в данном случае незначительна, так же как и интерферона, продукция которого, как было показано [7], под влиянием витамина А снижается. Это лишний раз подтверждает давнюю уверенность специалистов, что ведущую роль в противогриппозном иммунитете играют специфические антитела [1]. С этим полностью коррелируют полученные данные об увеличении под влиянием ретинола не только абсолютного (за счет лимфоцитоза), но и процентного содержания продуцентов антител В-лимфоцитов.

Правомочно, однако, предположить, что в основе защитного действия витамина А при гриппе лежит не только стимуляция продукции противовирусных антител. Представляют интерес имеющиеся данные о том, что витамин А стимулирует продукцию стромальными клетками костного мозга колониестимулирующих факторов макрофагов [11], играющих ведущую роль в иммунологической защите легких. Кроме того, витамин А усиливает продукцию интерлейкина-1 [10], повышающего функциональную активность макрофагов. Витамин А также обладает противовоспалительными свойствами [6]. Избирательное сродство витамина А к легочной ткани общеизвестно, однако интерес представляют и данные об иммунокорректирующих свойствах ретинола при таких формах легочной патологии, как хроническая пневмония и рак легкого [3]. Следует упомянуть также результаты недавних исследований [5], где показано иммунокорректирующее действие витамина А при подавлении гуморального иммунного ответа, вызванном введением бензилпенициллина. Это обстоятельство является важным, учитывая практически повсеместное использование антибиотиков при тяжелых формах гриппа.

Приведенные выше материалы и данные литературы позволяют сделать вывод о возможности применения витамина А при гриппе в качестве как профилактического агента, так и иммунокорректора.

Литература

1. Косяков П.Н., Ровнова З.И. Противовирусный иммунитет // М.: Медицина. - 1972. - 296 с.
2. Ноздрин В.И., Орлова А.В., Никифоров С.А. и др. // Бюлл. exper. биол. – 1985. – N 10. – С. 466-467.
3. Плещитый К.Д., Лидак М.Ю. Витамин А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии // Рига: Зинатне. - 1984. - 125 с.
4. Скримшоу Н.С., Тейлор К.Э., Гордон Д.Э. Взаимодействие питания и инфекции // М.: Медицина. - 1971. - 337 с.
5. Утешев Б.С., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г. // Эксп. клин. фармакол. – 1996. – N 2. – С. 31 – 34.

6. Becherel P. -A., Mossalayi M.D., Le Goff L., et al. // *Lancet*. – 1994. - V. 344. - P. 1570 – 1571.
7. Cantorna M.T., Nashold F.E., Chun T.Y., Hayes C.E. // *J. Immunol.* – 1996. – V. 156. – P. 2674 – 2679.
8. Chytil F. // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – V. 262. – P. L517 – L527.
9. Coutoutis A., Broughton M., Coovadia H.M. // *Amer. J. clin. Nutr.* - 1991. – V. 54. – P. 890 – 895.
10. Moriguchi S., Werner L., Watson R.R. // *Immunology.* – 1985. – V. 56. – P. 169 - 177.
11. Nakajama H., Kizaki M., Sonoda A., Mori S. // *Blood.* – 1994. – V. 84. – P. 4107 – 4115.
12. Semba R.D., Miolti P.G., Chiphangwi J.D., et al. // *Clin. Infect. Disease.* – 1995. – V. 21. – P. 966 – 972.
13. Sista N.D., Pagano J.S., Liao W., Kenney S. // *Hroc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – V. 90. – P. 3894 – 3898.
14. Soppi E., Lehtonen O.-P. // *Immunopharmacology.* – 1984. – V. 8. – P. 30 –36.
15. West C.E., Rombout J., van der Zijpp H.W.M., Sijtsma S.R. // *Proc. Nutr. Soc.* – 1991. – V. 50. – P. 251 – 262.
16. Wilson A.B., Combs R.R.A. // *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* – 1973. – V. 44. – P. 544 – 552.

УДК 577.161.1:612.017.1

РЕТИНОИДЫ КАК ИММУНОРЕГУЛЯТОРЫ И ИММУНОКОРРЕКТОРЫ

К.Д. Плещитый

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Резюме. Обзор. Показано, что ретиноиды обладают выраженными иммунорегуляторными свойствами. Они стимулируют гуморальный и клеточный иммунный ответ, повышают активность естественных киллеров и фагоцитарную активность макрофагов и полиморфонуклеаров, оказывают модулирующее действие на секрецию цитокинов. В клинике и эксперименте ретиноиды демонстрируют иммунокорригирующие свойства.

Ключевые слова: ретиноиды, иммунный ответ, цитокины, фагоцитоз, естественные киллеры, аутоиммунные заболевания.

Summary. Review. Retinoids have been found to exert pronounced immunoregulatory effects: they stimulate humoral and cellular immune responses, increase natural killer cell activity and phagocytic activity of macrophages and polymorphonuclears, modulate the cytokine secretion. In clinical and experimental studies, retinoids demonstrate the immunocorrective properties.

Key words: retinoids, immune response, cytokines, phagocytosis, natural killers, autoimmune diseases.

Одним из фундаментальных свойств ретиноидов является их способность выступать в роли иммунорегуляторов, иммуностимуляторов и иммунокорректоров. В настоящем обзоре представлены данные об этих свойствах ретиноидов на основе публикаций в отечественной и зарубежной литературе на протяжении последних 30 лет. В задачу настоящего обзора не входит анализ имеющихся материалов о влиянии А-витаминной недостаточности на иммунные функции и анализ иммуотропных свойств β-каротина, тем более, что подобные данные содержатся в недавнем исчерпывающем обзоре Uteshev и др. (1998).

Лимфоидные органы. В наблюдениях Medawar и Hunt (1981) введение мышам ретинола ацетата (РА) вызывало у них увеличение массы тимуса и лимфоузлов. Данные об увеличении массы лимфоузлов на фоне введения мышам РА и ретиноевой кислоты (РК) представлены также Drzymala и др. (1985). В обеих этих работах применение витамина А способствовало увеличению площади паракортикальной (тимусзависимой) области лимфоузлов. Сходные данные в отношении тимуса были представлены Taub и др. (1979). В наших исследованиях (К.Д.Плещитый, М.А.Аскеров, 1982) мыши, получавшие РА, демонстрировали увеличение массы тимуса и селезенки, а также увеличение содержания клеток на единицу массы лимфоидных органов. Под влиянием витамина А и некоторых его синтетических производных происходило увеличение содержания в крови и костном мозге числа лимфоцитов и лимфобластов (Afanasjev, Nozdryn, 1980). Добавление к культуре тимоцитов витамина А приводило к стимуляции их роста (Feuer и др., 1978). РК и ее синтетические производные способны увеличивать содержание лимфоцитов в костном мозге и численность пролиферативного пула клеток коркового отдела тимуса (В.И.Ноздрин, 1989). Под влиянием РК и РА происходило увеличение содержания лимфоцитов в периферической крови экспериментальных животных (К.Д.Плещитый, И.А.Алексеева, 1983; Ю.И.Афанасьев и др., 1986; В.И.Ноздрин, 1989). В наших наблюдениях, проведенных на добровольцах, в течение 7 дней получавших РА в суточной дозе 500000 МЕ, выявлено увеличение как относительного, так и абсолютного уровня лимфоцитов в периферической крови без существенного возрастания числа лейкоцитов (К.Д.Плещитый и др., 1984).

Приведенные данные свидетельствуют о способности ретиноидов стимулировать пролиферативные процессы в органах иммуногенеза.

Гуморальный иммунный ответ. При введении морским свинкам РА отмечалось существенное увеличение содержания В-лимфоцитов в периферической крови (К.Д.Плещитый, И.А.Алексеева, 1983). Прием добровольцами РА сопровождался существенным увеличением содержания в периферической крови В-лимфоцитов как в относительном, так и абсолютном исчислении. При этом в крови возрастало содержание IgA (К.Д.Плещитый и др., 1994). В экспериментах Wang и др. (1993) добавление к культуре клеток лимфоцитов человека, стимулированных стафилококком, ретинола усиливало продукцию клетками IgM и IgG. Сходные данные были получены этими авторами при использовании лимфоцитов, активированных вирусом Эпштейна-Барр, или трансформированных этим вирусом В-клеточных клонов. В экспериментах Guzman и Caren (1991) установлено повышение уровня IgM и IgG в сыворотке потомства мышей, получавших ретинола пальмитат (РП).

Началом изучения влияния ретиноидов в сфере специфического иммунитета следует считать пионерскую работу Dresser (1968), в которой было показано, что ретинол отменяет толерантность мышей к бычьему γ-глобулину, имеющую место в норме, и вызывает продукцию антител, т.е. витамин обладает свойствами истинного адъюванта. Позднее при использовании различных форм витамина А и набора антигенов (эритроциты барана, альбумин человека, антигены аскарид и др.) адъювантные свойства витамина в отношении гуморального иммунного ответа были подтверждены (Jurin, Tannock, 1972; Cohen, Cohen, 1974; Leutskaia, Fais, 1977). Интересно, что при введении антигена оральным путем витамин А также оказывал стимулирующее действие на выраженность как локального, так и системного гуморального иммунного ответа

(Falchuk и др., 1977). Иммуностимулирующее действие РК выявлено также в условиях *in vitro* (Sidell и др., 1984). Как ретинол, так и 13-цис-ПК стимулируют продукцию антител классов IgM и IgG. В то же время эти ретиноиды не влияют на продукцию антител класса IgE (Barnett, Bryant, 1980, Barnett, 1982).

В наших исследованиях, выполненных на животных разных видов - мышах, крысах, кроликах, - было установлено, что РА усиливает гуморальный иммунный ответ при использовании целого спектра антигенов - эритроцитов барана, вируса гриппа, столбнячного и стафилококкового токсидов (К.Д.Плецитый, М.А.Аскеров, 1982; К.Д.Плецитый, 1985). При динамическом наблюдении установлено, что применение РА способствует более раннему появлению антител в циркуляции, их более высоким титрам на пике иммуногенеза и более медленному снижению уровня антител в циркуляции, т.е. эти данные подтвердили гипотезу, что витамин А является истинным иммунологическим адьювантом.

При анализе собственных и литературных данных обращало внимание то обстоятельство, что в экспериментах использовали исключительно тимусзависимые антигены. При иммунизации мышей и кроликов тимуснезависимым Vi-антигеном РА не демонстрировал каких-либо иммуностимулирующих свойств (К.Д.Плецитый, 1985). Данное обстоятельство апеллировало к изучению влияния витамина А на генерацию тимусспецифических и тимуснеспецифических Т-супрессоров. Известно, что в реализации иммунного ответа на тимусзависимые антигены вовлечены Т-хелперы, при этом антигенспецифические Т-супрессоры оказывают на хелперы регуляторное действие. При проведении соответствующих экспериментов было установлено, что РА ослабляет генерацию антигенспецифических супрессоров, не влияя на антигеннеспецифические; отражением чего является усиление гуморального иммунного ответа к тимусзависимым антигенам при отсутствии влияния на иммунный ответ к тимуснезависимому Vi-антигену (К.Д.Плецитый, 1985). В работе Soppi, Lehtonen (1984) при использовании РК и триметилметоксифинил-ПК также было выявлено стимулирующее влияние ретиноидов на тимусзависимый ответ и отсутствие влияния на тимуснезависимый ответ. Этой же группой исследователей установлено, что этретинат и РК в условиях *in vitro* тормозят генерацию антигенспецифических, не влияя на антигеннеспецифические супрессоры (Soppi и др., 1982).

Приведенные материалы позволяют придти к предварительному выводу, что одним из механизмов стимулирующего влияния ретиноидов на гуморальный иммунный ответ является их способность подавлять деятельность антигенспецифических Т-супрессоров.

Клеточный иммунный ответ. Введение морским свинкам РА вызывает увеличение численности Т-лимфоцитов в периферической крови (К.Д.Плецитый, И.А.Алексеева, 1983). У мышей, получавших РП, отмечено возрастание содержания Т-клеток в селезенке (Ю.Т.Волков и др., 1995). Прием добровольцами РА приводил к увеличению содержания Т-лимфоцитов в крови (К.Д.Плецитый и др., 1984; Торок и др., 1988).

При изучении влияния РА на иммунный ответ было показано, что он стимулирует тимусзависимый и не влияет на тимуснезависимый гуморальный ответ. Поскольку для реализации последнего не требуется участия Т-хелперов, резонно предположить, что именно эта субпопуляция является объектом воздействия витамина А. Подтверждением этого предположения служат данные Malkovsky и др. (1983), в экспериментах которых было показано, что клетки, под влиянием РА усиливающие проявления реакции "хозяин против трансплантата", обладают фенотипом Т-хелперов. Той же направленностью отличаются материалы Alexander и др. (1985), где в наблюдениях на добровольцах показано, что прием β-каротина увеличивает в периферической крови содержание Т-хелперов.

Влияние дополнительного введения витамина А на клеточный иммунитет первоначально изучали на модели отторжения трансплантата. Результаты были достаточно противоречивыми - одни исследователи не могли выявить какого-либо влияния витамина А (Brazenor, Stephens, 1973; Neifeld и др., 1975), другие, напротив, отмечали ускорение отторжения трансплантата под его влиянием (Nelken и др., 1965; Nasta и др., 1968). При более тщательном анализе этих материалов становится ясным, что отрицательные результаты получены в тех экспериментах, где использовали небольшие дозы витамина А, тогда как увеличение дозы ускоряло процесс отторжения.

Влияние витамина А на бласттрансформацию лимфоцитов преимущественно исследовали в условиях *in vitro*; полученные данные носят противоречивый характер. В зависимости от использованных митогенов и видовой принадлежности лимфоцитов (человеческие, мышинные, крупного рогатого скота) и источника лимфоцитов (периферическая кровь, селезенка, небные миндалины) отмечено усиление, ослабление либо отсутствие какого-либо влияния витамина А на бластогенез (Dennert, Lotan, 1978; Abb, Deinhardt, 1980; Sidell и др., 1984a; Valone, Payan, 1985; Goettsch и др., 1992; Jiang и др., 1992). В наших исследованиях введение мышам РА не влияло на бластогенный ответ клеток, стимулированных фитогемагглютинином или конканавалином А (К.Д.Плецитый, 1985). Следует также отметить, что почти все указанные работы выполнены в условиях *in vitro*.

Столь же противоречивы данные о влиянии витамина А на развитие реакции замедленной гиперчувствительности. Так, показано, что витамин А тормозит проявление реакции гиперчувствительности замедленного типа на дифтерийный токсид и ослабляет выраженность реакции Артюса (Uhr и др., 1965). В экспериментах Dennert, Lotan (1978) в зависимости от использованной дозы РК получали либо ослабление проявлений реакции замедленной гиперчувствительности, либо констатировали отсутствие каких-либо изменений. В то же время в опытах Ю.И.Афанасьева и др. (1985), Athanasiades (1981) РП и 2 его синтетических производных выражено стимулировали реакцию гиперчувствительности замедленного типа, причем эта стимуляция сохранялась на протяжении 3 недель. Под влиянием РА также усиливается выраженность контактной сенсибилизации (Miller и др., 1984).

При введении мышам РК и различных ретиноидов отмечено усиление активности Т-киллеров (Dennert, Lotan, 1978; Dennert и др., 1979; Lotan, Dennert, 1979). Сходные данные были получены А.В.Сергеевым и др. (1983) в условиях *in vitro*. В ряде экспериментов было выявлено стимулирующее действие РА, РП и РК на специфическую Т-клеточную цитотоксичность у мышей с индуцированными канцерогенами или перевивными опухолями (Glaser, Lotan, 1979; Malkovsky и др., 1984; Tomita и др., 1985). В проведенных на добровольцах наблюдениях было показано, что прием витамина А усиливает антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность лимфоцитов (Торок и др., 1988). Активирующее действие полностью транс-ПК и 13-цис-ПК в отношении функциональных свойств Т-клеток установлено в условиях смешанной культуры лимфоцитов (Dozmozov и др., 1995). Таким образом, есть все основания утверждать, что витамин А и его производные являются стимуляторами клеточного иммунного ответа.

Цитокины. Внимание исследователей, занятых разработкой проблемы "Ретиноиды и иммунитет", естественно, должно было остановиться на изучении возможного влияния этой группы биологически активных веществ на продукцию клетками различных цитокинов, играющих ключевую роль в иммунорегуляции. Такие наблюдения присутствуют в литературе и носят, достаточно однозначный характер.²⁸ Установлено, что витамин А и некоторые его производные в условиях как *in vivo*, так и *in vitro* способны стимулировать синтез и/или секрецию ведущего цитокина - интерлейкина-2 (ИЛ-2; Blitstein-Willinger, 1983; Colizzi, Malkovsky, 1985). Добавление к культуре тимоцитов РК приводит к усилению экспрессии клетками ИЛ-2

(Sidell, Ramsdell, 1988). На модели реакции замедленной гиперчувствительности показано, что данный цитокин и РА оказывают взаимопотенцирующий эффект (Ferraro и др., 1988). При исследовании влияния ретиноидов на продукцию ИЛ-1 Goettsch и др. (1992) продемонстрировали стимулирующий эффект вводимой мышам полностью транс-ПК, а Trechsel и др. (1985) получили сходные результаты при внесении в культуру макрофагальной клеточной линии РК. Этими авторами также выявлено активирующее влияние РК на секрецию ИЛ-3. В последние годы установлено, что ретиноиды усиливают продукцию ИЛ-4 (Racke и др., 1995; Токуяма и др., 1996).

Установлено, что РК тормозит действие интерферона при обработке мышинных клеток (Blalock, Gifford, 1975). Как показали В.И.Ноздрин и др. (1985), введение мышам полностью трансметилретиноата и 13-цис-изомеров метилретиноата вызывало снижение содержания интерферона в сыворотке при использовании в качестве индуктора вируса гриппа. В экспериментах Cantorna и др. (1996) РК и полностью транс-ПК тормозили продукцию интерферона- γ Th1 клетками, тогда как ретинол, ретинол и ретинилацетат не обладали подобными свойствами. РК подавляет активность естественных киллеров, индуцированную интерфероном (Abb и др., 1982). По данным Но и др. (1989) влияние РК на противовирусную активность интерферона в культуре ткани связано с последовательностью внесения в культуру РК и интерферона, а также с характеристиками культуры ткани. Ретинол и РК отменяют стимулирующее действие ретинола в отношении экспрессии макрофагами рецепторов Fc γ и антигенов HLA-DR (Rhodes, Stokes, 1982). Показано, что неблагоприятные эффекты РК в отношении продукции интерферона опосредуются на уровне транскрипции (Blalock, Gifford, 1977).

Таким образом, нельзя говорить о каком-либо однонаправленном влиянии ретиноидов на продукцию цитокинов. Вероятно, речь идет, с одной стороны, о структурных особенностях различных ретиноидов, а с другой - об избирательной чувствительности цитокинов к действию того или иного ретиноида. В данном контексте за ретиноидами можно признать наличие модулирующих свойств.

Заболевания аутоиммунной природы. В экспериментах Jansz и др. (1967) введение морским свинкам витамина А с последующим воспроизведением у них аутоиммунного тиреоидита тормозило развитие иммунопатологического процесса. При этом применение витамина сопровождалось ослаблением реакции гиперчувствительности замедленного типа к экстракту щитовидной железы и подавлением продукции аутоантител. При введении морским свинкам витамина А имело место угнетение развития экспериментального аллергического энцефаломиелита, что было подтверждено морфологически (Vladutiu, Gringulescu, 1968). Эти данные были подтверждены Massacesi и др. (1987) при использовании РК. Применение РК подавляло развитие неврологических симптомов заболевания.

В наших исследованиях (К.Д.Плециный, 1981б) при воспроизведении у крыс адьювантного артрита, являющегося одной из наиболее адекватных моделей ревматоидного артрита человека, было отмечено двуфазное воздействие РА. На протяжении первых 7 дней с начала опыта наблюдалось утяжеление местных проявлений патологического процесса в опытной группе, тогда как позднее под влиянием РА выздоровление протекало существенно быстрее. При этом тяжесть клинических проявлений артрита прямо коррелировала с активностью реакции замедленной гиперчувствительности в ответ на введение вакцины БЦЖ и интенсивностью бласттрансформации Т-лимфоцитов. В экспериментах Brinckerhoff и др. (1983) применение 13-цис-ПК тормозило у крыс развитие клинической симптоматики при воспроизведении адьювантного артрита. При этом отмечали снижение продукции коллагеназы прилипающими клетками, выделенными из полости воспаленных суставов. В наблюдениях Ohta и др. (1987) отмечено, что внесение полностью транс-ПК и полностью транс-ретинола в культуру подобных клеток, состоящих преимущественно из моноцитов/макрофагов, тормозит продукцию клетками коллагеназы. 13-цис-ПК и синтетический ретиноид RO 10-9359 менее эффективны в этом плане. Использование синтетического ретиноида 4-оксифенилретиноамина подавляло развитие артрита, индуцированного введением стенок стрептококковых клеток (Nagoui и др., 1985).

При лечении псориатического артрита ретиноидом RO 10-9359 отмечен выраженный терапевтический эффект и улучшение лабораторных показателей, характеризующих тяжесть воспаления (Rosenthal, 1982).

При экспериментальном рецидивирующем энцефаломиелите, являющемся моделью рассеянного склероза человека, введение мышам полностью транс-ПК приводило к облегчению течения патологического процесса. При обработке лимфоцитов данным ретиноидом клетки демонстрировали ослабление пролиферации при контакте с основным белком миелина (Racke и др., 1995).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют о способности ретиноидов тормозить развитие заболеваний аутоиммунной природы. При этом механизмы, лежащие в основе подобных свойств, остаются неизученными. Речь идет, по-видимому, об иммунорегуляторных эффектах ретиноидов, реализуемых в условиях аутоиммунной патологии по законам, которые носят иной характер в условиях нормы.

Факторы неспецифической резистентности. При анализе имеющихся литературных данных об иммунорегуляторных свойствах ретиноидов в сфере реакций неспецифической резистентности особый интерес вызывают материалы об изменении активности естественных киллеров (ЕК). Это в первую очередь связано с 2 основными моментами - с наличием у ретиноидов выраженных противоопухолевых свойств, проявляющихся как в замедлении роста и метастазирования опухолей, так и в способности препятствовать озлокачествлению клеток (К.Д. Плециный, 1988; В.И. Ноздрин, 1989). С другой стороны, ЕК играют ключевую роль в противоопухолевой резистентности, являясь первым звеном антибластомной защиты. Было показано, что РК тормозит активность ЕК в условиях *in vitro* (Goldfarb, Herberman, 1981). В наших экспериментах на мышах первоначально была использована схема опыта, при которой получали наиболее мощную стимуляцию гуморального иммунного ответа - животным орально вводили по 3000 МЕ РА на протяжении 3 дней. При этом не выявлено какого-либо воздействия РА на киллерную активность. Однако уменьшение суточной дозы на порядок, до 300 МЕ, вызывало выраженную стимуляцию активности ЕК при всех использованных соотношениях мишень:эффектор - 1:25, 1:50 и 1:100 (К.Д.Плециный, Г.Т.Сухих, 1984). Впоследствии эти данные были многократно подтверждены другими авторами; при этом использовали РК и РП. Видимо, способность ретиноидов стимулировать активность ЕК носит достаточно универсальный характер, поскольку имеются данные, что РА способен активировать клетки, обладающие неспецифическими цитотоксическими свойствами, даже у рыб (Evans и др.; 1984), занимающих в филогенетической иерархии бесконечно далекое от млекопитающих место.

Другой важной стороной иммунорегуляторных эффектов ретиноидов является их способность воздействовать на функции макрофагов и гранулоцитов. Введение мышам РП способствовало увеличению численности альвеолярных и перитонеальных макрофагов. При использовании РК отмечали ее способность активировать процесс трансформации моноцитов крови в макрофаги и увеличивать содержание активных макрофагов в печени (В.И.Ноздрин, 1989). В опытах на мышах (Moriguchi и др., 1985) и крысах (Tachibana и др., 1984) выявлена способность РП повышать фагоцитарную активность, соответственно, перитонеальных и альвеолярных макрофагов. РП при определенной дозировке стимулировал хемилюминесценцию перитонеальных макрофагов (Ю.Т.Волков и др., 1995). РП усиливает туморицидные свойства перитонеальных

и альвеолярных макрофагов при его введении как интактным животным, так и животным с индуцированными опухолями (Moriguchi и др., 1985; Watson и др., 1987).

Внесение РК в культуру макрофагов, инфицированных вирулентными микобактериями туберкулеза, резко подавляет размножение последних. В отсутствие макрофагов бактериостатическое действие РК не проявляется, что указывает на реализацию ее эффекта через макрофаги (Crowle, Ross, 1989). Присутствие РК в культуральной среде усиливает интенсивность взаимодействия мышиных перитонеальных макрофагов с кровяными формами *Trypanosoma cruzi* и стимулирует внутриклеточное умерщвление трипаносом (Wirth, Kierszenbaum, 1986). Katz и др. (1987) показали, что при контактной сенсibilизации возрастает содержание макрофагов в дренированных лимфоузлах мышей, получавших РА.

Прием здоровыми людьми РА не вызывает достоверных изменений содержания лейкоцитов в периферической крови и фагоцитарной активности гранулоцитов. В то же время в этих клетках увеличивается активность миелопероксидазы и содержание катионных белков - систем внутриклеточной бактерицидной активности гранулоцитов (К.Д.Плецитый и др., 1984). В экспериментах на цыплятах и мышах установлено, что при введении витамина А увеличивается число фагоцитирующих клеток, а также количество тест-микробов, приходящихся на 1 фагоцит - фагоцитарный индекс (В.П. Тульчинская, М.С. Мишнаевский, 1967; К.Д. Плечитый, М.А. Аскеров, 1980). Добавление к культуре гранулоцитов человека 13-цис-РК сопровождалось усилением индуцированной зимозаном хемоллюминесценции (Kato и др., 1981). При инкубации трансформированных клеток HL-60 совместно с полностью транс-РК отмечали усиление дифференцировки клеток в сторону гранулоцитов (Manfredini и др., 1995). Под влиянием РК происходило усиление роста клеток - коммитированных гранулоцитарно-моноцитарных предшественников (Aglietta и др., 1984). Кроме того, РК тормозит продукцию лимфоцитами фактора торможения миграции лейкоцитов (Soppi и др., 1982), что само по себе может приводить к усилению функциональной активности последних. Установлено (Hemila, Wikstrom, 1985), что некоторые ретиноиды активируют продукцию супероксида полиморфнонуклеарами человека.

В разделе "циткины" уже были приведены данные об ингибирующем действии ретиноидов на продукцию клетками интерферона, являющегося не только иммунорегуляторным цитокином, но и компонентом противовирусной защиты клеток. Из других механизмов неспецифической противовирусной защиты следует выделить сывороточные и тканевые ингибиторы. В опытах на кроликах и мышах было показано, что применение витамина А сопровождается снижением титров противовирусных ингибиторов к вирусу гриппа как в циркуляции, так и в легочной ткани (Д.Ф. Плечитый и др., 1974; К.Д. Плечитый, 1976; В.И. Ноздрин и др., 1985).

В экспериментах на мышах, крысах и кроликах и в наблюдениях на добровольцах показано, что под влиянием приема РА не происходит изменения уровня нормальных антител к эритроцитам барана и различным бактериальным антигенам (К.Д. Плечитый, М.А. Аскеров, 1980; К.Д. Плечитый и др., 1984).

Данные о влиянии витамина А на деятельность таких показателей неспецифической резистентности, как лизоцимная и бактерицидная активность сыворотки крови и активность комплемента, опубликованные в 70-х годах и ранее, приведены в обзорах К.Д. Плечитого (1978, 1981а). Результаты этих наблюдений достаточно противоречивы, что, вероятно, обусловлено использованием животных разных видов и различными схемами введения и дозировками витамина А. Позднее нами было показано, что прием здоровыми людьми РА сопровождается существенным повышением комплементарной активности сыворотки, сохраняющимся на протяжении по меньшей мере 1 месяца после завершения курса витаминизации (К.Д. Плечитый и др., 1984).

Следует признать, как и в случае с влиянием ретиноидов на гуморальный и клеточный иммунный ответ, что витамин А и его производные оказывают в целом благоприятное воздействие на функционирование компонентов неспецифической резистентности. Особенно это относится к ЕК и макрофагам.

Иммункорригирующие свойства. В литературе к настоящему времени накопилось достаточно много экспериментальных и клинических материалов не только об иммунорегуляторных, но и иммунокорригирующих свойствах ретиноидов. У мышей с экспериментальными опухолями имело место развитие атрофии тимуса и уменьшение числа лимфоцитов, тогда как дополнительное введение витамина А предотвращало реализацию этих неблагоприятных побочных эффектов патологического процесса (Seifter и др., 1981). Cohen и Cohen (1973) при введении мышам гидрокортизона получали подавление гуморального иммунного ответа, а сопутствующее применение витамина А препятствовало развитию иммунодепрессии. Обратная схема была использована в экспериментах Medawar и Hant (1981) - введение мышам РА ускоряло отторжение кожного трансплантата, тогда как применение в этих условиях антилимфоцитарной сыворотки частично отменяло эффекты действия РА. При воспроизведении у мышей экспериментальной ожоговой болезни введение РП восстанавливало нарушенную функциональную активность Т-лимфоцитов, что было выявлено при изучении как blastотрансформации, так и в смешанной культуре клеток (Fusi и др., 1984). Ретинол продемонстрировал способность при введении мышам циклофосфамиды и преднизолона отменять ингибирующие эффекты последних в отношении продукции антител (Nuwayri-Salti, Murad, 1985). Недавно показано, что витамин А восстанавливает иммунокомпетентность, нарушенную при экспериментальной обструктивной желтухе (Cagan и др., 1996). В экспериментах Б.С.Утешева и др. (1996) введение крысам бензилпенициллина ослабляло у крыс гуморальный иммунный ответ к эритроцитам барана, тогда как сопутствующее введение РА препятствовало реализации подобного эффекта.

При хроническом введении алкоголя мышам и морским свинкам наблюдается уменьшение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови, снижение количества лимфоцитов в селезенке и подавление гуморального иммунного ответа. Под влиянием РА происходит нормализация значений указанных показателей (Т.В.Давыдова, К.Д.Плецитый, 1987; Т.В.Давыдова и др., 1988).

Общеизвестно, что различные формы стресса оказывают выраженные неблагоприятные изменения в сфере реакций иммунитета и неспецифической резистентности (Г.Т.Сухих, 1985). В наших опытах была использована экспериментальная модель иммобилизационного стресса. При этом у мышей развивалась лейко- и лимфопения, атрофия тимуса и селезенки, подавление фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов. Стресс резко (в 2 - 3 раза) подавлял гуморальный иммунный ответ и blastотрансформацию Т-лимфоцитов. Применение РА практически полностью приводило к нормализации функциональной активности указанных гуморальных и клеточных звеньев иммунной системы. При исследовании состояния антигенспецифических супрессоров было установлено, что стресс вызывает усиление их генерации, тогда как РА препятствует развитию этого процесса, что характерно для него и в норме. Кроме того, РА полностью отменял иммунодепрессивные эффекты стресса в отношении активности ЕК (К.Д.Плецитый и др., 1987).

Имеется также ряд работ относительно использования иммунокорригирующих свойств ретиноидов в клинике. Началом послужила работа Micksche и др.³⁰ (1977), в которой было показано, что введение большим раком легкого РП в массивных дозах вызывало у них восстановление blastогенного ответа Т-лимфоцитов, чье ослабление носило выраженный характер, и нормализацию кожных проявлений реакции замедленной гиперчувствительности на все 4

использованных антигена. Несколько позднее Cohen и др. (1979), исследуя иммунологический статус постоперационных больных, установили, что в результате операционного вмешательства происходит развитие лимфопении и ослабление функциональной активности Т-лимфоцитов в условиях смешанной культуры клеток. Показано, что 7-дневный курс РА, начатый сразу после операции, полностью предотвращал подавление активности Т-клеток. При этом в результате операции не происходило снижения интенсивности опосредованного моноцитами гемолиза, однако, под влиянием приема РА наблюдали выраженную тенденцию к повышению моноцитарной активности. У лиц с системной красной волчанкой и хроническим лимфолейкозом под влиянием приема витамина А отмечали нормализацию активности ЕК, клеточноопосредованной цитотоксичности и бластогенного ответа Т-клеток на митогены и ИЛ-2 (Gergely и др., 1988; Vien и др., 1988). Наблюдения Pigatto и др. (1986) были проведены на больных акне, псориазом и болезнью Дарье, которые получали ретиноиды изотретиноин и этретинат. Прием этретината стимулировал у больных активность ЕК. Прием третиноина не оказывал подобного эффекта. Больные псориазом и некоторыми другими дерматозами, прошедшие курс лечения ретиноидом Ro 10-9359, продемонстрировали усиление проявлений реакции гиперчувствительности замедленного типа (Fulton и др., 1982). При болезни Дарье введение этретината нормализовывало бластогенный ответ Т-клеток и продукцию фактора торможения миграции лейкоцитов (Soppi и др., 1982). Прием большими промиелоцитарным лейкозом полностью транс-РК ускорял восстановление активности хемотаксиса, нарушенной в результате перенесенной химиотерапии (Visani и др., 1994). При хронической пневмонии наблюдали снижение числа как Т-, так и В-лимфоцитов в периферической крови, ослабление бластогенного ответа Т-клеток на митоген и местной реакции при его внутрикожном введении, депрессию комплементарной активности сыворотки. В результате проведения 7-дневного курса лечения РА, применяемого в комплексе с общепринятой терапией, наблюдали практически полную нормализацию значений указанных показателей (К.Д.Плецитый и др., 1982a). При раке легкого применение РА нормализовывало сниженный уровень Т- и В-клеток в периферической крови и функциональную активность Т-лимфоцитов (К.Д. Плецитый и др., 1982b).

Следует признать, что приведенные данные не оставляют сомнений в том, что витамину А и его производным присущи отчетливые иммунокорректирующие свойства, что уже находит применение в клинической практике.

Возможные механизмы действия. Представленные собственные материалы и данные, полученные другими исследователями, позволяют сделать однозначный вывод о наличии у витамина А и его производных выраженных иммуностимулирующих, иммуномодулирующих и иммунокорректирующих свойств. Механизмы подобных эффектов действия ретиноидов в сфере иммунологических реакций остаются во многом до конца не выясненными, однако, имеющаяся обширная литературная информация позволяет выдвинуть ряд достаточно аргументированных предположений. В свете данных Sidell и др. (1984a) становится ясным, что одним из фундаментальных свойств витамина А является его способность стимулировать дифференцировку Т-клеток, переводя их незрелого в зрелое состояние. Однако вмешательство витамина А начинает проявляться еще раньше. Так, показано, что витамин А стимулирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников (Xu и др., 1991; Gotgens и др., 1995; Zauli и др., 1995), а также препятствует апоптозу стволовых клеток и Т-лимфоцитов (Yang и др., 1993; Zauli и др., 1995; Cui и др., 1996). Оба этих факта объясняют увеличение массы лимфоидных органов и возрастание уровня лимфоцитов в периферической крови, и расширение паракортикальной зоны лимфоузлов.

По всей видимости, увеличение содержания В-лимфоцитов в периферической крови напрямую связано с активирующим действием витамина А на Т-систему. Если бы витамин действовал непосредственно на В-клетки, то имела бы место стимуляция тимуснезависимого иммунного ответа, что, однако, не наблюдалось. Известно (Jelinek, Lipski, 1987; Paul, Ohara, 1987), что Т-клетки оказывают регулирующее влияние на В-систему путем продукции фактора роста и стимуляции В-лимфоцитов - ИЛ-4. В последние годы установлено, что витамин А и его производные оказывают стимулирующее действие на продукцию ИЛ-4 (Racke и др., 1995; Tokuyama и др., 1996).

Таким образом, есть основание заключить, что увеличение численности В-клеток находится в прямой зависимости от повышенной функциональной активности Т-лимфоцитов.

Стимулирующее действие витамина А в отношении гуморального иммунного ответа на тимусзависимые антигены связано с его способностью ослаблять активность супрессоров, за счет чего соотношение функционального статуса супрессоры/хелперы сдвигается в сторону последней составляющей (К.Д.Плецитый, 1985; Malkovsky и др., 1983; Alexander и др., 1985).

Как отмечалось выше, ретиноиды усиливают активность ЕК. Эти эффекты правомочно связать с их свойствами стимулировать продукцию ИЛ-2, который, в свою очередь, способен усиливать естественную киллерную активность.

Имеющиеся данные о стимулирующем действии ретиноидов на фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов можно поставить в связь с их способностью активировать продукцию стромальными клетками костного мозга колониестимулирующих факторов макрофагов и гранулоцитов-макрофагов (Nakajama и др., 1994). Витамин А, кроме того, способствует дифференцировке стволовых клеток (Gotgens и др., 1995), действует на стадии частично коммитированных клеток-предшественников, поддерживая дифференцировку гранулоцитов (Gratas и др., 1993), и благоприятствует при дифференцировке сдвигу от эозинофилов в направлении нейтрофилов (Paul и др., 1995). Помимо этого, витамин А активирует экспрессию гена ИЛ-1 (Matickainen, 1994) и усиливает продукцию этого цитокина (Moriguchi и др., 1985), стимулирующего функциональную активность макрофагов. Необходимо также сослаться на известную гипотезу В.И.Ноздрина (1989), в соответствии с которой, в основе иммуностимулирующего действия ретиноидов, вводимых в фармакологических дозах, является их способность вызывать повреждение эритроцитов. Продукты распада последних оказывают активирующее воздействие на различные звенья иммунной системы.

Возможные механизмы иммунокорректирующего действия витамина А и его производных наиболее целесообразно рассмотреть на модели стресса. Возможно, что при этом речь идет о нормализации деятельности ИЛ-2, продукция которого при стрессе снижается (Colizzi, Malkovsky, 1985), тогда как витамин А, как указывалось выше, в норме стимулирует продукцию этого цитокина. Вероятно, витамин конкурирует со стрессорными воздействиями на стадии синтеза и/или секреции ИЛ-2, следствием чего является сохранение иммунокомпетентности. При легочных заболеваниях иммунокорректирующие свойства витамина А вероятнее всего связаны с его исключительным сродством к легочной ткани, в первую очередь к легочному эпителию. Витамин А и его производные являются ведущими факторами, вовлеченными в дифференцировку и созревание легочной ткани. Помимо непрямого действия, витамин А прямо влияет и на экспрессию генов этих клеток. Легкие млекопитающих и человека, начиная со стадии зародыша и до взрослого состояния, постоянно аккумулируют витамин А, который при реализации своих эффектов взаимодействует со своим ядерным рецептором (Chytil, 1992). Правомочно предположить, что при различных формах легочной патологии, сопровождающейся иммунодепрессией, благоприятное воздействие ретиноидов³¹ на иммунный статус реализуется отчасти опосредованно, за счет улучшения клинического состояния больного.

Результаты анализа имеющихся данных об иммуотропных свойствах витамина А и его производных апеллируют к гораздо более интенсивному, чем в настоящее время, применению этих эффектов их действия в отношении, как здоровых людей, так и при ряде патологических процессов. В первом случае речь идет о возможности использования адьювантных свойств препаратов группы витамина А при экстренной вакцинации, когда необходимо как можно быстрее создать достаточный уровень защиты от каких-либо инфекционных агентов. Представляется целесообразным применение витамина А людьми, по роду своей деятельности подвергающимися стрессорным нагрузкам, причем спектр таких профессий достаточно широк - от авиадиспетчеров до хирургов. И, наконец, в клинике витамин А может быть с успехом использован как иммунокорректор при самых различных формах патологии, в первую очередь, легочной.

В заключение остается только надеяться, что практическая реализация данных пожеланий - дело ближайшего будущего.

Основная литература на русском языке:

1. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др. // Бюлл. exper. биол. - 1985. - N 10. - С. 463 - 466.
2. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др. // Бюлл. exper. биол. - 1986. - N 1. - С. 22 - 24.
3. Волков Ю.Т., Субботин С.М., Ноздрин В.И. // Альманах "Ретиноиды". - М. 1995. - Вып. 2. - С. 29-35.
4. Давыдова Т.В., Плещитый К.Д. // Вопр. питания. - 1987. - N 4. - С. 50 - 52.
5. Давыдова Т.В., Плещитый К.Д., Фомина В.Г. // Вопр. питания. - 1988. - N 3. - С. 45 - 48.
6. Ноздрин В.И. Морфофункциональные проявления реактивных изменений эпителиально-, миелоидно- и лимфоидноклеточных популяций при введении в организм производных ретиноевой кислоты. Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1989. - 49 с.
7. Ноздрин В.И., Орлова А.В., Никифоров С.А. и др. // Бюлл. exper. биол. - 1985. - N 10. - С. 466 - 467.
8. Плещитый К.Д., Фомина В.Г., Плещитый К.Д. // Ж. микробиол. - 1974. - N 9. - С. 108 - 111.
9. Плещитый К.Д. // В кн. "Вопросы экспериментальной и клинической иммунологии". - Пермь. 1976. - С. 63 - 66.
10. Плещитый К.Д. // Вопр. питания. - 1978. - N 2. - С. 39 - 46.
11. Плещитый К.Д. // Вопр. питания. - 1981а. - N 3. - С. 3 - 10.
12. Плещитый К.Д. // Иммунология. - 1981б. - N 1. - С. 62 - 64.
13. Плещитый К.Д. // Бюлл. exper. биол. - 1985. - N 11. - С. 600 - 602.
14. Плещитый К.Д. // Вопр. онкологии. - 1988. - N 11. - С. 1283 - 1290.
15. Плещитый К.Д., Алексеева И.А. // В кн. "Теоретические и клинические аспекты науки о питании". Том IV. Актуальные проблемы витаминологии. - М., 1983. - С. 49 - 61.
16. Плещитый К.Д., Аскеров М.А. // Иммунология. - 1980. - N 3. - С. 59 - 61.
17. Плещитый К.Д., Аскеров М.А. // Вопр. питания. - 1982. - N 1. - С. 38 - 40.
18. Плещитый К.Д., Васипа С.Б., Давыдова Т.В. и др. // Вопр. мед. химии. - 1982а. - N 5. - С. 119 - 122.
19. Плещитый К.Д., Васипа С.Б., Давыдова Т.В., Шилиньш В.Г. // Вопр. питания. - 1982б. - N 5. - С. 60 - 62.
20. Плещитый К.Д., Васипа С.Б., Шилиньш В.Г., Давыдова Т.В. // Вопр. питания. - 1984. - N 1. - С. 26 - 29.
21. Плещитый К.Д., Давыдова Т.В., Фомина В.Г. и др. // Бюлл. exper. биол. - 1987. - N 11. - С. 609 - 611.
22. Плещитый К.Д., Сухих Г.Т. // Доклады АН СССР. - 1984. - Т. 278. - N 4. - С. 1017 - 1019.
23. Сергеев А.В., Самохвалов Г.И., Еникеев В.Р. и др. // Вопр. мед. химии. - 1983. - N 1. - С. 76 - 81.
24. Сухих Г.Т. Механизмы стрессорных нарушений функций клеток естественной резистентности и пути их коррекции. Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1985. - 40 с.
25. Тульчинская В.П., Мишнаевский М.С. // Антибиотики. - 1967. - N 12. - С. 1084 - 1088.
26. Утешев Б.С., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г. // Эксп. клин. фармакол. - 1996. - N 2. - С. 31 - 34.

Становление фармацевтического научно-производственного предприятия "Ретиноиды" на фармрынке РФ

К.С. Гузев, В.И. Ноздрин
ФНПП "Ретиноиды"

Начиная с 90-х годов, в России происходят кардинальные изменения в экономике, которые коснулись и фармацевтической промышленности. В связи с этим нам представляется важным проанализировать тенденции в развитии фармпредприятий на примере одной компании – Фармацевтического научно-производственного предприятия (ФНПП) "Ретиноиды".

Форма собственности. Все крупные фармацевтические фирмы западной Европы и Америки основывались как частные предприятия с начальным семейным или заемным банковским капиталом. В России середины 90-х годов происходила повсеместная приватизация государственной собственности и образование различных акционерных обществ закрытого и открытого типа. Создание предприятий с негосударственной формой собственности проходило в основном двумя путями: путем приватизации старых заводов и основания новых производств. Это стало возможным благодаря объединению усилий коллектива единомышленников, одержимых идеей решения важной для России народно-хозяйственной задачи - разработки и выпуска лекарственных препаратов с ретиноидами.

С момента своей организации ФНПП "Ретиноиды" использовало только собственные средства, не прибегая к займам и сторонним инвестициям. Вначале это были средства учредителей и деньги, полученные от заказчиков научной продукции в рамках хозяйственных работ, а с 1992 года - прибыль от продажи собственной продукции. Развитие предприятия шло относительно медленными темпами. Однако это не помешало ему не только выжить, но и превратиться в небольшую, но самостоятельную фирму. Согласно сведениям журнала «Remedium», ФНПП "Ретиноиды" уверенно занимает 50-70-е места среди 90 отечественных производителей медикаментов. Об этом также свидетельствует диаграмма роста объема продаж, представленная на рисунке 1.

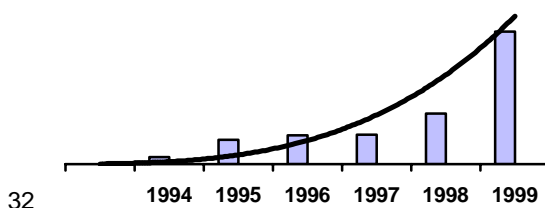


Рис. 1. Рост объема реализации лекарственных препаратов предприятия с 1994 по 1999 год.

Специализация. Успех развития любого производства зависит от конкурентоспособности его продукции, т.е. продукция должна быть либо дешевой, либо уникальной. Понятно, что предприятие «Ретиноиды», задуманное как малое, не имело ни поточных линий, ни дешевой рабочей силы, чтобы изготавливать недорогие лекарственные средства. Поэтому было решено наладить получение таких препаратов, которые другие фармацевтические фабрики не производят.

Для детального изучения и внедрения была выбрана узкая группа химических веществ, обладающая выраженным дерматотропным действием. В частности, особое внимание было обращено на перспективную группу лекарственных соединений – ретиноидов, синтетических и природных аналогов и метаболитов витамина А. Изучение отечественного фармацевтического рынка выявило не только полное отсутствие мягких лекарственных форм с этими субстанциями, но и отсутствие научных работ в этом направлении.

По производству лекарственных средств с ретиноидами наша страна отстает от ведущих зарубежных производителей на 10-15 лет. Выбор таких лекарственных препаратов в России всегда был очень ограничен, он включал лишь капсулы "Аевит", содержащие эфиры ретинола и токоферола, капсулы с ретинола ацетатом, масляный раствор ретинола ацетата или ретинола пальмитата во флаконах. Ретиноиды, выпускаемые зарубежными фирмами (швейцарская корпорация Hoffmann La Roche, швейцарская фирма Cilag Chemi, американская Johnson & Johnson, германская BASF и французская "Rhône-Poulenc") и поступающие на отечественный фармацевтический рынок лекарств, довольно дороги и малодоступны для большинства российских потребителей.

Можно было предположить, что, освоив производство препаратов с ретиноидами, предприятие получит преимущества перед конкурентами.

Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» имеет следующую структуру: научно-исследовательский отдел, научный дерматологический центр, производственный отдел, отдел продаж.

Работу научно-исследовательского отдела ведут высококвалифицированные специалисты. Среди них доктора (4) и кандидаты (5) медицинских, биологических, фармацевтических и химических наук. Научный отдел создает новые патентованные и оригинальные лекарственные средства, совершенствует состав, технологию приготовления и анализ известных препаратов с целью повышения их эффективности и безопасности.

Анализ продукции ФНПП «Ретиноиды» (таблица 1) свидетельствует, что доля традиционных препаратов составляет 41,2%, а сумма новых и модифицированных лекарств – 58,8%.

Благодаря постоянному финансированию научных исследований и внедрению в производство новых разработок к настоящему моменту отмечено явное преобладание выпуска модифицированных и новых лекарственных препаратов.

Научный прогресс, технологические и аналитические нововведения способствуют вытеснению с рынка некоторых морально устаревших лекарственных препаратов и появлению новых.

Таблица 1. Распределение лекарственных препаратов, выпускаемых ФНПП «Ретиноиды» по степени новизны.

Лекарственные средства, выпускаемые ФНПП «Ретиноиды»		Доля в производстве
Патентованные и оригинальные лекарственные средства	Мазь Радевит Мазь Ретиноевая 0,05% и 0,1% Раствор ретинола пальмитата в масле 100000 МЕ/мл Формагель Эмульсия бензилбензоата 20%	35,3%
Модифицированные, улучшенные лекарства	Деготь березовый Линимент нафталанской нефти 10% Раствор Фулорцин Ферезол	23,5%
Воспроизведенные лекарственные средства	Мазь салициловая 2% и 10% Мазь серно-дегтярная Мазь серно-салициловая Мазь серная простая Мазь цинковая 10% Паста цинковая Паста салицилово-цинковая	41,2%

Улучшение качества традиционных препаратов, как правило, не связано с большими капитальными вложениями, т. к. не требует длительных и дорогостоящих доклинических и клинических испытаний; в итоге возрастает доход с вложенного капитала и увеличивает прибыль (рисунок 2).

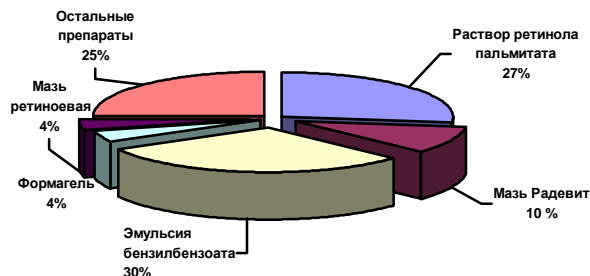


Рис. 2. Распределение выручки от реализации лекарственных средств.

За время работы научного отдела оформлено 9 патентов РФ, зарегистрировано 3 товарных знака, разработано и утверждено 7 Временных фармакопейных статей, внесено 15 изменений в действующие и пересмотрено 3 фармакопейных статьи на производимые препараты. В 90-х годах сотрудниками предприятия защищены две кандидатских и одна докторская диссертации.

Предприятие не только создает новые высокоэффективные лекарственные средства, но и успешно внедряет их в медицинскую практику. Эту работу осуществляет

Специалисты НДЦ проводят клинические испытания новых лекарственных препаратов, разработанных на предприятии, совершенствуют методы лечения этими препаратами, исследуют результаты их сочетанного применения с другими лекарственными средствами. Кроме того, врачи НДЦ изучают возможность использования известных лекарственных средств по новому назначению. В обязанности научных сотрудников входит разработка инструкций по медицинскому применению, составление методических писем и рекомендаций. Грамотно организованная рекламная кампания - также заслуга сотрудников НДЦ. Дерматологи принимают участие в научно-практических конференциях, организуемых предприятием в региональных КВД для ознакомления врачей с новыми препаратами, методами их применения и возможностями использования в терапии дерматозов.

С этой же целью научные сотрудники предприятия широко публикуют свои работы в медицинских журналах и газетах, делают доклады на различных конференциях, съездах, заседаниях обществ дерматовенерологов. Выпущено 8 тематических альманахов, посвященных проблемам разработки лекарственных препаратов и их применению в медицине. Врачи-дерматологи наглядно доказывают эффективность и конкурентоспособность продукции предприятия: препараты ФНПП "Ретиноиды" не только значительно дешевле соответствующих зарубежных аналогов, но иногда и более безопасны. Например, препарат для лечения угрей фирмы Janssen-Cilag Ретин А в качестве активного вещества использует третиноин, обладающий местнораздражающим действием. Активное начало в аналогичном препарате Ретиновая мазь – изотретиноин, имеет лучший терапевтический индекс и обладает менее выраженным местнораздражающим действием.

Выпуск препаратов на предприятии осуществляет *производственный отдел*. Уже в начале 90-х годов стало ясно, что, ориентируясь только на традиционные средства, предприятие не сможет конкурировать с фармацевтическими фабриками. Изучив потребности фармацевтического рынка и освоив производство нескольких традиционных препаратов, можно было в течение некоторого времени получать прибыль от их реализации и увеличивать производственные мощности. Однако все острее вставал вопрос о налаживании выпуска собственных, конкурентоспособных лекарств.

Первым таким препаратом стала эмульсия бензилбензоата 20% - противопаразитарное средство местного применения. Разработав состав эмульсии, устойчивой в течение 2 лет, доказав ее безвредность и эффективность, ФНПП "Ретиноиды" получило разрешение на медицинское применение и промышленный выпуск препарата. Мы приобрели опыт сертификации и лицензирования продукции, научились работать с поставщиками сырья и потребителями. За первым препаратом последовали другие – мазь Радевит, Раствор ретинола пальмитата в масле 100000 МЕ/мл, Формгель, Ретиновая мазь, мазь Видестим.

Освоение производства другой группы дерматотропных лекарственных средств, таких, как Линимент нафталанской нефти 10%, Деготь березовый, Ферезол и Фулорцин потребовало усовершенствования состава, способа получения или очистки этих препаратов, внедрения более точных и современных методов анализа. За 9 лет работы был освоен выпуск растворов, жидкостей, мазей, линиментов и эмульсий (всего 23 наименования).

С целью повышения производительности труда и снижения себестоимости продукции предприятие закупает необходимое оборудование, в основном полуавтоматы отечественного производства. Эффективность его использования и привлечение квалифицированного персонала позволяет производить лекарственные средства надлежащего качества.

Экономическую стабильность предприятия характеризуют две основные составляющие: объем производства и объем реализации. Если произведенная продукция задерживается на складах, предприятие неизбежно терпит убытки.

Анализ производственной деятельности (рисунок 3) свидетельствует, что в 1997 году предприятие переживало некоторый спад реализации медикаментов по отношению к 1996 г. Однако уже в 1998 г. объем продаж возрос.

За реализацию произведенной продукции на предприятии ответственен отдел сбыта. Изначально производство ФНПП "Ретиноиды" было ориентировано на аптеки г. Москвы. Заключив в 1996 году более 350 договоров со столичными аптеками и обеспечив своей продукцией фармацевтический рынок Москвы, предприятие перешло к налаживанию контактов со складами и аптеками всей страны. Это потребовало соответствующей реорганизации. Отдел сбыта был разделен на четыре сектора: «Москва», «Фирмы Москвы», «Московская область» и «Города России». Каждое подразделение занято продвижением продукции в соответствующем регионе.

Работая с заказчиком, сотрудник отдела сбыта учитывает факторы, влияющие на покупку препаратов в его регионе. Анализ спроса продукции предприятия в 1996-1998 годах позволил выявить некоторые закономерности. Отдельные аптеки г. Москвы сокращают закупку препаратов и переходят на централизованное снабжение через крупные оптовые склады. В связи с этим сектор «Фирмы Москвы» в 1988 году работал более успешно, чем сектор «Москва» (таблица 2). Эта тенденция объясняется общей стратегией руководства отраслью, направленной на сокращение мелкооптового звена и перераспределение рынка в пользу крупных складов. Сбыт продукции в аптеки Московской области сохранялся на постоянном уровне в 1996-97 гг. и резко сократился в 1998 году. Фармацевтические склады, расположенные в городах России, стремятся к сокращению сотрудничества с производителями, расположенными в центре страны; им, видимо, проще взаимодействовать с дилерами, распространяющими продукцию в данном регионе.

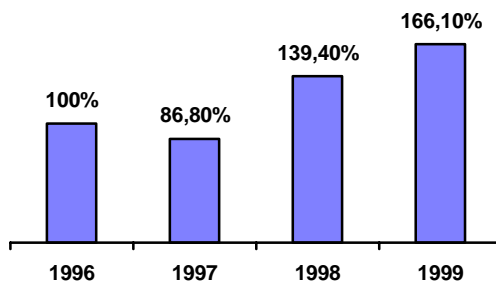


Рис. 3. Продажа медикаментов (прирост к предыдущему периоду в %) за период 1996 – 1999 гг.

Предприятие стремится работать с фармацевтическими компаниями, лидирующими на отечественном фармацевтическом рынке. К ним относятся: «СИА Интернейшнл ЛТД», «Аптека-холдинг», «Фармакоптево», «Мультифарма», «Аптечный склад №1», АО «Время», АО «Фарос», «Шрея Интернейшнл ЛТД» и др.; склады и аптеки городов Орла, Калуги, Курска, Челябинска, Волгограда, Иваново, Мурманска, Краснодара, Томска, и других – постоянные потребители продукции ФНПП "Ретиноиды".

Таблица 2. Реализация продукции разными секторами отдела сбыта в 1996 – 1999 гг.

Группа потребителей	Доля реализованной продукции (%)			
	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Фирмы Москвы	18	25	62	56,1
Аптеки Москвы	37	25	11	13,1
Аптеки Московской области	28	25	9	11,3
Города России	17	25	17	19,5

Для получения объективной информации о деятельности предприятия группа сотрудников периодически проводит экономический анализ. Она оценивает сбалансированность производства и темпов реализации лекарств, эффективность его инновационной политики, выявляет факторы, способные повлиять на спрос. Например, отсутствие информации о данном препарате у потребителя или наличие аналогичных средств на фармацевтическом рынке снижают темпы его реализации.

Иногда приходится учитывать и такой фактор, как сезонность заболевания (например, чесоткой). На рисунке 4 отчетливо видна сезонность спроса (летние спады) препарата Эмульсия бензилбензоата 20%.

Реализация мази Радевит представлена на рисунке 5. Это - новый отечественный препарат; спрос на него отличается медленным, но устойчивым подъемом,

который обеспечивают проводимые рекламные кампании.

Одним из условий экономической стабильности предприятия является грамотная кадровая политика. Анализ *кадрового состава* ФНПП «Ретиноиды» (таблица 3) в период с 1996 по 1999 год показывает, что доля сотрудников администрации за это время возросла с 12,5 до 14,5% от общего числа сотрудников.

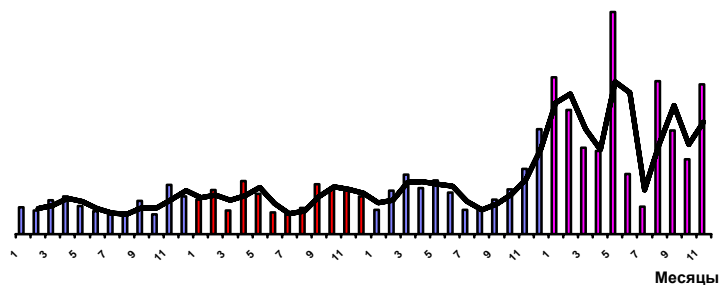


Рис. 4. Реализация эмульсии бензилбензоата 20% в течение 1996 –1999 гг.

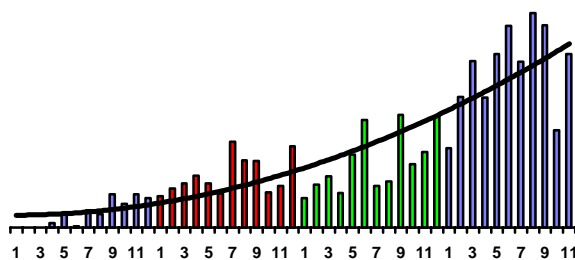


Рис. 5. Реализация мази Радевит в течение 1996 – 1999 гг.

Таблица 3. Кадровый состав ФНПП «Ретиноиды»

Категория сотрудников	Доля сотрудников от общего числа работающих			
	1996 г	1997 г	1998 г	1999 г
	12,5	21,2	14	14,3
Основные рабочие *	28,5	29,7	30	34
Вспомогательные рабочие **	50	23,5	22	27
Сотрудники бухгалтерии, отделов снабжения и сбыта, экономисты	5,4	8,1	12	9,5
Научные сотрудники, в т.ч. сотрудники НДЦ	19,6	17,5	18	19,2

* Рабочие, занятые в сфере производства. ** Рабочие, не занятые в сфере производства.

Доля рабочих составляла 55% в 1996 году и 62% в 1999 году. При этом количество рабочих, занятых на производстве, увеличивается с 28 до 34%, рабочих, не занятых в производстве, уменьшается с 50% в 1996 году до 23,5–27% в последующие годы. На долю служащих приходилось 25-30%, в этом подразделении количество сотрудников, осуществляющих снабженческо-сбытовые и финансово-экономические функции, с 1996 года увеличилось с 5,3% до 9,5%, число научных сотрудников осталось на уровне 17–19%.

К настоящему времени установилось, на наш взгляд, оптимальное соотношение различных групп работников. Число сотрудников администрации не должно превышать 15% от общего числа работающих, работой на производстве занято 30% рабочих, вспомогательные виды работ выполняют 25% персонала. В бухгалтерии, отделах сбыта и снабжения трудятся 10%, а в научном отделе – 20% сотрудников предприятия.

Правильная оценка общей ситуации в стране, а также, направленная на развитие производства административно-хозяйственная деятельность предприятия обеспечивают его экономическую устойчивость. Справившись с неблагоприятными последствиями финансового кризиса августа 1998 г, ФНПП «Ретиноиды» подтвердило это положение.

После 17 августа 1998 года нам грозили значительные убытки, так как аптеки возвращали долги рублями (обесцененными в результате инфляции), а за сырье и посуду приходилось платить по повышенным в соответствии с курсом доллара ценам.

Чтобы вернуть вложенные средства и не допустить остановки производства, мы вынуждены были принять ряд мер:

- Со счета банка, который перестал платить деньги нашим клиентам, мы начали перечислять средства в бюджет.
- Для осуществления текущих платежей открыли счет в более устойчивом банке.
- Поступающие денежные средства не накапливали, а тратили на сырье и упаковку, которые стали закупать мелкими партиями.
- Чтобы уменьшить разрушающее действие инфляции, заработную плату сотрудникам выплачивали еженедельно.
- Отделу сбыта было дано указание продавать препараты за наличные деньги или по предоплате; если деньги выплачиваются после реализации, то на отсрочку платежа давать не более 4 дней, придерживаться жесткой политики требования своевременного возвращения долгов за купленную продукцию.
- Использовали мягкое, медленное, не зависящее от курса американского доллара повышение цен на произведенную продукцию, что позволило и сохранить покупателей, и получать прибыль.

- Заморозили заработную плату, отменили выплату дивидендов, приостановили рекламу, за счет этого снизили прямые затраты и налоги на них.

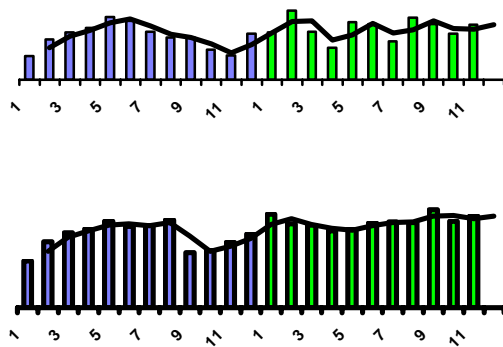


Рис. 6. Объем производимой (А) и реализуемой (Б) продукции в 1998-1999 году.

Эти меры привели к желаемому результату. Начиная с ноября 1998 года, спрос на продукцию ФНПП «Ретиноиды» начал расти (рисунок 6). Этому способствовал также тот факт, что цены на импортные лекарства увеличились в несколько раз, и более дешевые отечественные препараты стали выглядеть привлекательнее. В короткий срок предприятие смогло восстановить производство и реализацию лекарственных средств.

Таким образом, на примере ФНПП «Ретиноиды» показано, что в современной социально-экономической обстановке можно не только производить лекарственные препараты, но и развивать отечественную фармацевтическую промышленность. Для этого необходим ряд условий: приватизация предприятий, выпуск конкурентоспособной продукции, гибкая производственная, кадровая и ценовая политика, постоянный финансово-экономический анализ деятельности предприятия.

НАУКА – ПРОИЗВОДСТВУ

Т.А. Белоусова
ФНПП «Ретиноиды»

В настоящем сообщении представлены наиболее значимые достижения ФНПП «Ретиноиды» за 1999 г. в области создания новых лекарственных дерматотропных средств наружного применения.

Теоретические данные. В процесс морфологических исследований, выполняемых на этапе доклинического изучения оригинальных отечественных лекарственных препаратов кожного действия, с целью объективизации наблюдаемых изменений в клетках, тканях и органах внедрены компьютерные технологии.

С помощью оригинальных, специально разработанных подпрограмм на аппаратно-программном комплексе ДиаМорф (Россия) были выполнены морфометрические исследования, демонстрирующие ранозаживляющие свойства 3% метилурациловой мази на водоземulsionной основе. При этом было проведено определение толщины рогового слоя эпидермиса в краях эпителизации и количества клеток в дерме с идентификацией их по фактору формы (Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Действие мази с метилурацилом 3% на заживление ожоговых ран // Сборник научных трудов ММА им И.М. Сеченова (к 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева). – М., 1999. – С. 219–220. Яцковский, А.Н., Белоусова Т.А., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Использование компьютерных технологий в разработке и производстве новых отечественных лекарственных препаратов // Сборник: Морфологические науки практике здравоохранения и ветеринарии. – Омск, 1999. – С. 71–72).

Установлена целесообразность использования вышеназванных и некоторых других оригинальных компьютерных подпрограмм (определение толщины кардиомиоцитов, площади цитоплазмы и ядер гепатоцитов, площади фолликулов селезенки и их зон) для изучения морфологических проявлений реакции клеток и тканей на длительное введение испытываемых препаратов с целью изучения их безвредности. С помощью собственных подпрограмм на аппаратно-программном комплексе ДиаМорф выполнены исследования по измерению в мягких лекарственных формах размеров частиц лекарственных веществ – линейных размеров кристаллов твердой фазы и площадей и/или диаметров капель жидкости (Гузев К.С., Поляченко Л.Н. Сравнительное исследование дисперсности пасты цинковой и входящих в нее ингредиентов // Совр. проблемы фармацевт. науки и практики. Научные труды. – Москва, 1999. – Т. XXXVIII, ч. 1. – С. 200–203. Гузев К.С. Сравнительное исследование дисперсности Эмульсии бензилбензоата // Там же, С. 204–206. Гузев К.С., Яцковский А.Н., Поляченко Л.Н., Бобылев В.П. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах эмульсионного и суспензионного характера с помощью комплекса ДиаМорф // Сборник: Современные тенденции развития фармации. – Самара, 1999. – С. 64. Гузев К.С. Сравнительная характеристика дисперсности салициловых мазей // Ж. Фармация». – 1999. – № 3. – С. 20–22).

Степень приоритетности – впервые в РФ. Сферы применения – исследования в области теоретической медицины, доклинические испытания лекарственных средств (специфическая активность, безвредность), технология создания новых и оценка качества выпускаемых препаратов.

Новые и усовершенствованные методы лечения. В связи с внедрением в практику, созданного нами оригинального лекарственного препарата «Эмульсия бензилбензоата 20%» (Патент № 2024252, Р. 96.50.6) была разработана оптимальная методика лечения чесотки и ее осложнений (Альбанова В.И. Опыт лечения больных чесоткой // Ж. «Вестник дерматологии и венерологии». – 1999. – № 2. – С. 39-42).

Разработан и внедрен в практику новый метод лечения локализованного гипергидроза с применением нового отечественного препарата «Формагель». (Альбанова В.И. Повышенная потливость // Росс. журн. кожн. и вен. болезней. – 1999. – № 3. – С. 36–42. Препарат создан на ФНПП «Ретиноиды» (Патент № 2031649, Р. 97.91.7).

Разработан метод лечения угрей масляным раствором ретинола пальмитата рег os в сочетании с наружными противоугревыми препаратами других групп. Лекарственное средство «Раствор ретинола пальмитата (витамина А) в масле 100000 МЕ/мл» (Р. 96.399.5) создано на ФНПП «Ретиноиды» и включено в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств...» (Постановления Правительства РФ от 17.07.96 № 822 и от 20.05.99 № 546).

Изучена возможность оптимизации результатов лечения угрей путем применения ретиноевой мази двух концентраций (Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н., Иванов О.Л., Перламуртов Ю.Н., Корчевая Т.А., Никулин Н.К. Результаты лечения больных обычными угрями Ретиноевой мазью // Сб. матер. научно-практ. конф. Вопросы ИППП и дерматологии. – Смоленск, 1999. – С. 123–124). Препарат создан на ФНПП «Ретиноиды» (Патент № 2004240, Р. 96.302.8).

Исполнитель: Научный дерматологический центр «Ретиноиды». Степень приоритетности – впервые в РФ. Сфера применения – дерматология.

Новые лекарственные средства. В 1999 г. подготовлен к серийному выпуску патентованный лекарственный препарат – мазь *Видестим* (мазь с 0,5% ретинола пальмитата – Патент № 2036640, Р. 98.365.8), также относящийся к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным средствам... (см. выше). Разработаны и защищены патентами РФ две новые лекарственные формы – очищенный линимент нефти нафталанской (*Нафтадерм* – Патент РФ № 2135180) и мазь с 3% метилурацила на водоземulsionной основе (*Стизамет* – Патент РФ № 2135189).

Видестим стимулирует пролиферацию клеток эпидермиса, препятствует избыточному ороговению.

Нафтадерм представляет собой препарат, содержащий нефть нафталанскую рафинированную, микробиологически чистый, с улучшенными физико-химическими, структурно-механическими и потребительскими свойствами. Обладая выраженной биологической активностью, он может применяться в дерматологии, при воспалительных заболеваниях суставов и мышц, ожогах, язвах, пролежнях.

Стизамет отличается от известного лекарственного средства (Мази метилурациловой 10%) тем, что 6-метилурацил (6МУ) вводится в данном случае не в жировую (вазелин-ланолиновую) основу, а водоземulsionную, что обеспечивает лучшую биодоступность активного вещества. Оптимальный терапевтический эффект достигается в этом случае при концентрации 6МУ 2,7–3,3%, а не 9,5–10,5 %, как в Мази метилурациловой 10%. Водоземulsionная основа не оказывает неблагоприятного воздействия на кожу, не нарушает функции потоотделения, деятельности сальных желез, терморегуляции. Стизамет

обладает противовоспалительным и стимулирующим регенераторные процессы действием. Может применяться для ускорения процессов заживления хирургических ран, термических и химических ожогов.

Степень приоритетности – впервые в мире. Сферы применения – дерматология, хирургия.

Фармакопейные статьи, инструкции по применению лекарственных средств. В 1999 г. Фармакопейный Государственный комитет МЗ РФ утвердил и ввел в действие следующие фармакопейные статьи и Изменения к фармакопейным статьям, представленные к рассмотрению ФНПП «Ретиноиды»:

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ:

- Мазь салициловая 2%, 3%, 5% и 10% (ФС 42-215-99),
- Паста цинковая (ФС 42-1902-99),
- Эмульсия бензилбензоата 20% (ФС 42-3748-99),
- Ферезол (ФС 42-2448-98).

ИЗМЕНЕНИЯ К ФАРМАКОПЕЙНЫМ СТАТЬЯМ:

- Мазь салициловая (ФС 42-215-99),
- Мазь цинковая (ФС 42-3636-98),
- Мазь серно-дегтярная (ВФС 42-3649-98),
- Видестим (ВФС 42-2959-97).

В соответствии с современными требованиями в проекты ФС Мази салициловой и Пасты цинковой были введены разделы «Однородность» и «Микробиологическая чистота». По этим разделам были проведены дополнительные исследования.

Для исследования дисперсности пасты использовали аппаратно - программный комплекс ДиаМорф. Определяли размер частиц твердой фазы, проводили статистическую обработку результатов и оценивали распределение по группам. Установили, что не менее 80% частиц твердой фазы в препарате Паста цинковая имеют размер менее 20 мкм, в препарате Мазь салициловая – не более 60 мкм.

Микробиологическую чистоту Пасты цинковой исследовали согласно ФФ XI, в. 2, с. 193; Изм. № 1 для категории 2 (в 1 г препарата допускается не более 100 бактерий и грибов суммарно при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*). Методом прямого посева было установлено, что препарат Паста цинковая соответствует современным требованиям по показателю «Микробиологическая чистота».

Поскольку препарат Мазь салициловая обладает антисептическим действием, испытания на его микробиологическую чистоту проводили после устранения антимикробного действия, для чего применяли метод увеличения разведения в сочетании с методом мембранной фильтрации. В результате проведенных исследований было установлено, что препарат Мазь салициловая не содержит грибковой флоры и бактерий, в том числе анаэробных.

По разделу «рН водного извлечения» при разработке нового проекта ФС на препарат Мазь салициловая проведенные дополнительные исследования показали, что из-за низкой растворимости салициловой кислоты в воде указанный показатель совершенно неинформативен. С его помощью выявляется только тот факт, что действующее вещество в препарате имеет кислый характер. Значение рН ничего не говорит ни об устойчивости препарата, ни о концентрации салициловой кислоты. В связи с вышеизложенным в новой редакции ФС показатель «рН водного извлечения» отсутствует (Гузев К.С., Полякина Л.Н., Маркина Н.А. Исследование показателя «рН водного извлечения» препарата мазь салициловая 2% и 10% // Ж. «Фармация». – 1999. - № 4. – С. 29–30).

По сравнению с ВФС на препарат Эмульсия бензилбензоата 20% в новый проект Нормативно-технической документации (НТД) по ряду важных причин был введен показатель «Дисперсность эмульсии». Во-первых, дисперсность эмульсии бензилбензоата определяет эффективность лечения чесотки. Самка чесоточного клеща имеет тело длиной от 0,27 до 0,41 мм. Тело самца чуть меньше – от 0,17 до 0,21 мм. Личинки на различных этапах развития имеют размеры от 0,11 до 0,25 мм. Развитие клеща происходит в чесоточном ходе, ширина которого доходит до 0,5 мм, и поэтому для проникновения эмульсии в чесоточный ход и влажной волосяного фолликула величина капельки бензилбензоата должна быть определенного размера. Во-вторых, при попадании бензилбензоата на кожу могут возникать ожоги с последующим инфицированием и образованием рубцов; при этом, чем меньше размер капель, тем меньше вероятность ожога.

Таким образом, от дисперсности эмульсии зависит как эффективность, так и безопасность препарата. Исследование дисперсности проводили с помощью аппаратно-программного комплекса ДиаМорф. Измеряли площадь капель, проводили статистическую обработку результатов и оценивали распределение полученных данных по группам. Для достижения хорошего лечебного эффекта не менее 70% капель в препарате должны иметь площадь менее 10 мкм².

В ФНПП «Ретиноиды» разработан метод определения фенола и крезола с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), что было использовано при создании новых проектов ФС на препараты Ферезол и Фулорцин. В предыдущей НТД на Ферезол не было доказательств того, что препарат содержит фенол и крезол в соотношении 3:2. Метод ВЭЖХ позволяет разделить эти соединения, является более специфическим и достоверным, чем применяемые ранее, и позволяет с высокой достоверностью определять, какие вещества и в каком соотношении присутствуют в препарате. Методика анализа отличается точностью и воспроизводимостью.

В ФНПП «Ретиноиды» разработаны точные и современные методы анализа ретиноидов и других соединений (Архалчев Ю.П. Применение ВЭЖХ для анализа изобутилового эфира ретиноевой кислоты // Ж. «Фармация». - 1999. - №4.– С.26 – 27. Архалчев Ю.П., Гузев К.С. Сравнительные экспериментальные исследования фармакокинетики ретинола пальмитата (РП) из Мази Видестим // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 1999. – С. 383. Архалчев Ю.П., Гузев К.С., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И., Евтушенко Н.С. Применение ВЭЖХ при фармакокинетических исследованиях 13-цис-ретиноевой кислоты, входящей в состав лекарственных форм // Ж. «Фармация». – 1999. - № 1. – С. 13–15).

С помощью ВЭЖХ проводится идентификация и количественное определение жирорастворимых витаминов - ретинола пальмитата (витамина А), α-токоферола ацетата (витамина Е), эргокальциферола (витамина Д₂), изотретиноина (13-цис-ретиноевой кислоты), а также антиоксидантов – бутилксилолуола и бутилксианолизола. Новые методы анализа представлены в проектах фармакопейных статей на препараты: Радевит, Раствор ретинола пальмитата в масле 100000 МЕ/мл, Ретиноевая мазь.

Все разработки, связанные с пересмотром ФС и изменений к ним, имеют степень приоритетности - впервые в РФ.

В 1999 г. на основании доклинических и клинических испытаний разработана и утверждена, написанная в соответствии с Федеральным Законом о лекарственных средствах РФ, инструкция по применению относящегося к «жизненно необходимым...» (см. выше) препарата мазь Видестим. Степень приоритета – впервые в стране. Сфера применения – фармацевтическая промышленность.

Патенты, товарные знаки.

- Препарат Нафтадерм - очищенный линимент нефти нафталанской. Патент РФ № 2135180, приоритет от 15 февраля 1999 г. (Бюлл. изобр. № 24, 1999 г.). Патентообладатель – ФНПП «Ретиноиды, степень приоритетности – впервые в мире.

- Мазь Стизамет (мазь метилурациловая 3% на водоземulsionной основе). Патент РФ № 2135189, приоритет от 19 января 1999 г. (Бюлл. изобр. № 24, 1999 г.). Патентообладатель – ФНПП «Ретиноиды», степень приоритетности – впервые в мире.

- Мазь Видестим (мазь с 0,5% ретинола пальмитата). Свидетельство на товарный знак (знак обслуживания) № 175660. Владелец: ФНПП «Ретиноиды».

Сфера применения – фармацевтическая промышленность.

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП «РЕТИНОИДЫ» ЗА 1999 г.

1. Альбанова В.И. Повышенная потливость // Российский журнал кожных и венерических болезней № 3, 1999, стр.36-42.
2. Альбанова В.И. Гипергидроз: этиология, клиника, лечение // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр.57-72.
3. Альбанова В.И. Инверсный рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз; наблюдение 6 случаев // Вопросы ИППП и дерматологии – Сб. материалов научно-практической конференции. – Смоленск – 1999, стр.105-106.
4. Альбанова В.И. Опыт лечения больных чесоткой // Вестник дерматологии и венерологии, М., 1999, № 2, стр. 39-42.
5. Альбанова В.И. Оценка эффективности Мази Видестим // Научно-практическая конференция «Современные аспекты клиники, диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, наиболее распространенных дерматозов и микозов, эпидемиологические подходы к анализу заболеваемости и деятельности ЛПУ» - Тезисы докладов. ЦНИКВИ, М., 1999, стр. 96-97.
6. Альбанова В.И. Чесотка: опыт лечения больных в Научном дерматологическом центре "Ретиноиды" // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр. 9-17.
7. Альбанова В.И., Иванов О.Л., Кубанова А.А., Курников Г.Ю., Никулин Н.К., Паничкина Г.С., Пантелева Г.А., Перламуртов Ю.Н., Самгин М.А., Тимошин Г.Г., Федоров С.М. Клиническая эффективность мази Видестим // Матер. VI Российского национального конгресса "Человек и лекарство", М., 1999, стр.380.
8. Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Лечение угрей // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр. 43-56.
9. Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н., Иванов О.Л., Перламуртов Ю.Н., Корчевая Т.А., Никулин Н.К. Результаты лечения больных обычными угрями Ретиноевой мазью // Вопросы ИППП и дерматологии – Сб. материалов научно-практической конференции. – Смоленск – 1999, стр.123-124.
10. Архалчев Ю.П. Применение ВЭЖХ для анализа изобутилового эфира ретиноевой кислоты // Фармация, 1999, № 4 стр.26-27.
11. Архалчев Ю.П., Гузев К.С. Сравнительные экспериментальные исследования фармакокинетики Ретинола пальмитата (РП) из Мази Видестим // VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр.383.
12. Архалчев Ю.П., Гузев К.С., Сазыкина Л.Н., Ноздрин В.И., Евтушенко Н.С. Применение ВЭЖХ при фармакокинетических исследованиях 13-цис-ретиноевой кислоты, входящей в состав лекарственных форм // Фармация, № 1/99, стр. 13-15.
13. Волков Ю.Т., Ноздрин В.И., Гузев К.С., Яцковский А.Н. Исследование иммуноотоксического, мутагенного и эмбриотоксического действия мази Видестим

// VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр.18.

14. Волков Ю.Т., Ноздрин В.И., Поляченко Л.Н. Изучение возможности проявления местнораздражающего, алергизирующего действия, передозировок у мази Видестим // VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр.18-19.

15. Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Маркина Н.А. Исследование показателя «рН водного извлечения» препарата мазь салициловая 2% и 10% // Фармация, 1999, № 4 стр.29-30.

16. Гузев К.С. Сравнительная характеристика дисперсности салициловых мазей // Фармация, 1999, № 3, стр. 20-22.

17. Гузев К.С. Сравнительное исследование дисперсности Эмульсии бензилбензоата // Современные проблемы фармацевтической науки и практики – научные труды, М., 1999, том XXXVIII, часть 1, стр. 204-206.

18. Гузев К.С. Технологические особенности приготовления Эмульсии бензилбензоата 20% // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр. 28-30.

19. Гузев К.С., Бобылев В.П., Ноздрин В.И. Тенденция развития Фарминдустрии России на примере Фармацевтического научно-производственного предприятия "Ретиноиды" // Актуальные вопросы научно-практической медицины, Орёл, 1999, в. 4, стр. 134-141.

20. Гузев К.С., Ноздрин В.И. Исследование острой и хронической токсичности мази, содержащей 0,5% ретинола пальмитата (Видестим) // VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр. 24.

21. Гузев К.С., Поляченко Л.Н. Сравнительное исследование дисперсности Пасты цинковой и входящих в нее ингредиентов // Современные проблемы фармацевтической науки и практики – научные труды, М., 1999, том XXXVIII, часть 1, стр. 200-203.

22. Гузев К.С., Яцковский А.Н., Поляченко Л.Н., Бобылев В.П. Определение размера частиц в мягких лекарственных формах эмульсионного и суспензионного характера с помощью комплекса «ДИАМОРФ» // Сб.: Современные тенденции развития фармации, Самара - 1999, стр. 64.

23. Иванова И.А., Архалчев Ю.П., Волков Ю.Т. Ретинола пальмитат в лечении генерализованных кератозов // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр. 38-42.

24. Ноздрин В.И. Истоки. Первая лекция // Сборник научных трудов ММА им. И.М. Сеченова (к 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева), М., 1999, стр. 71-79.

25. Ноздрин В.И. Преподавание гистологии – без прошлого нет будущего // Сборник научных трудов ММА им. И.М. Сеченова (к 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева), М., 1999, стр. 235-236.

26. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Архалчев Ю.П., Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Яцковский А.Н. Видестим - новый отечественный лекарственный препарат для лечения болезней кожи с нарушением пролиферации и кератинизации // Вопросы ИППП и дерматологии – Сб. материалов научно-практической конференции. – Смоленск – 1999, стр.139-140.

27. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Архалчев Ю.П., Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Селезнев А.С., Яцковский А.Н. Перспективные лекарственные препараты ФНПП "Ретиноиды" // Вопросы ИППП и дерматологии – Сб. материалов научно-практической конференции. – Смоленск – 1999, стр.144-145.

28. Ноздрин В.И., Архалчев Ю.П., Сазыкина Л.Н. Специфическая активность и фармакокинетика Видестима (мазь с Ретинола пальмитатом – 0,5%) // Российские морфологические ведомости № 1-2, раздел 2 – материалы съезда. М., 1999, стр. 111.

29. Ноздрин В.И., Бобылев В.П. А.И. Бабухин – ученый и педагог, уроженец земли Орловской (Страницы истории) // Актуальные вопросы научно-практической медицины, Орёл, 1999, в. 4, стр. 142-146.

30. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Белоусова Т.А. Изучение безвредности препарата "Эмульсия бензилбензоата 20%" в эксперименте // Сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", М., 1999, в. 7, стр. 18-27.

31. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Прикладное значение гистологических исследований на этапе доклинических испытаний новых отечественных дерматологических препаратов на примере Мази Видестим // Сб.: Морфологические науки практике здравоохранения и ветеринарии, Омск-1999, стр.40-42.

32. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Яцковский А.Н. Изучение влияния мази Видестим на процессы репаративной регенерации кожи // VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр.56.

33. Ноздрин В.И., Гузев К.С., Волков Ю.Т., Поляченко Л.Н. Влияние Мазей с ретинола пальмитатом на физиологическую регенерацию эпидермиса // VI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 1999, стр. 57.

34. Сазыкина Л.Н., Архалчев Ю.П. Исследование фармакокинетики 13-цис-ретиноевой кислоты, входящей в состав Ретиноевой мази // Научно-практическая конференция «Современные аспекты клиники, диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, наиболее распространенных дерматозов и микозов, эпидемиологические подходы к анализу заболеваемости и деятельности ЛПУ» - Тезисы докладов. ЦНИКВИ, М., 1999, стр. 97-98.

35. Яцковский А.Н. Пищевые специализации и состав гликоконъюгатов секрета дуоденальных желез // Сб.: Морфологические науки практике здравоохранения и ветеринарии, Омск-1999, стр. 84-86.

36. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Использование компьютерных технологий в разработке и производстве новых отечественных лекарственных препаратов // Сб.: Морфологические науки практике здравоохранения и ветеринарии, Омск-1999, стр.71-72.

37. Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Архалчев Ю.П., Гузев К.С., Ноздрин В.И. Действие мази с метилурацилом 3% на заживление ожоговых ран // Сборник научных трудов ММА им И.М. Сеченова (к 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. В.Г. Елисеева). – М., 1999. – С. 219 –220.

РАБОТЫ, ВЫПОЛНЕННЫЕ ПРИ ФИНАНСОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ ФНПП "РЕТИНОИДЫ"

1. Федоров С.М., Тимошин Г.Г. (ЦНИКВИ, Москва). Применение мази Видестим у больных некоторыми дерматозами // Вопросы ИППП и дерматологии – Сб. материалов научно-практической конференции. – Смоленск – 1999, стр.122.

Глубокоуважаемые коллеги!

Доводим до Вашего сведения, что в настоящее время на основе регионального отделения РАЕН "Лекарственные и пищевые добавки", корпоративным членом которого является ФНПП "Ретиноиды", создано Отделение лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

ФНПП "Ретиноиды" – корпоративный член РАЕН

Выписка из протокола № 1
от 15 августа 1997 г.

Протокол № 1

Заседания Бюро регионального отделения
"Лекарственные и пищевые добавки" РАЕН

Присутствуют: Председатель Бюро академик РАЕН А.В. Караулов.
Члены Бюро: академик РАЕН А.М. Сорокин, академик РАЕН В.П. Кузнецов, А.С. Шикин.
Приглашены: академик РАЕН В.И. Ноздрин, академик РАЕН В.М. Земсков.

Слушали:
1. Принятие корпоративным членом отделения организации АО "Ретиноиды".
2. ...

Выступили: по 1 вопросу Председатель Бюро А.В. Караулов, представил организацию АО "Ретиноиды", предложил принять эту организацию корпоративным членом отделения.

...
Постановили:
1. Принять корпоративным членом отделения организацию АО "Ретиноиды". Принято единогласно.
2. ...

Председатель Бюро

А.В. Караулов

Учёный секретарь

А.С. Шикин

Российская Федерация
АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

ACADEMY OF NATURAL SCIENCES
of Russian Federation

ВЫПИСКА

из постановления Президиума РАЕН
от 26 сентября 1999 года

СЛУШАЛИ: сообщение академика А.В. Караулова об образовании Отделения лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

ПОСТАНОВИЛИ: считать целесообразным создание в РАЕН Отделения лекарственных препаратов и биологически активных добавок.
Поручить академику Караулову А.В. - зарегистрировать Отделение.

Главный ученый Секретарь,
академик

В.Г. Тыминский

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ВИДЕСТИМ	3
<i>В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, К.С. Гузев, Л.Н. Поляченко, Ю.П. Арханчев</i>	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ ВИДЕСТИМ	1 1
В.И. НОЗДРИН, А.Н. ЯЦКОВСКИЙ, Ю.Т. ВОЛКОВ, Л.Н. ПОЛЯЧЕНКО, Т.А. БЕЛОУСОВА ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА «МАЗЬ ВИДЕСТИМ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	16
<i>В.И. Ноздрин, А.Н. Яцковский, Л.Н. Поляченко, Ю.Т. Волков, К.С. Гузев, С.М. Субботин, Е.В. Федотов</i> ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВИДОВ ТОКСИЧНОСТИ МАЗИ ВИДЕСТИМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	2 3
<i>А.С. Селезнев</i> ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ МАЗИ ВИДЕСТИМ	36
<i>О.Л. Иванов, М.А. Самгин, Г.С. Паничкина</i> ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ВИДЕСТИМ (МАЗЬ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ 0,5%)	38
<i>А.А. Кубанова, С.М. Федоров, Г.Г. Тимошин</i> КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ ВИДЕСТИМ (МАЗЬ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ 0,5%)	42

<i>Н.К. Никулин, Г.Ю. Курников, Г.А. Пантелеева</i> КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ВИДЕСТИМ (МАЗЬ С РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТОМ 0,5%)	44
<i>Ю.Н. Перламутров</i> КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ ВИДЕСТИМ, СОДЕРЖАЩЕЙ 0,5% РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА	46
<i>К.Д. Плещитый, Т.В. Давыдова</i> ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА А ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	49
<i>К.Д. Плещитый</i> РЕТИНОИДЫ КАК ИММУНОРЕГУЛЯТОРЫ И ИММУНОКОРРЕКТОРЫ	49
<i>К.С. Гузев, В.И. Ноздрин</i> СТАНОВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ "РЕТИНОИДЫ" НА ФАРМРЫНКЕ РФ	66
<i>Т.А. Белоусова</i> НАУКА – ПРОИЗВОДСТВУ	72
НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП "РЕТИНОИДЫ" ЗА 1999 г	75