# ФОРМАГЕЛЬ - НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРГИДРОЗА

Сотрудники фармацевтического научно-производственного предприятия “Ретиноиды” за счет собственных средств разработали новое лекарственное средство - гель, содержащий формальдегид, который получил название **Формагель.**

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

Состав геля запатентован.

Выдан Всероссийский сертификат качества.

**Формагель** предназначен для лечения повышенной потливости ног, подмышечных впадин и других участков тела. Препарат проходил клинические испытания на кафедрах дерматовенерологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко и в ЦНИКВИ.

**Формагель** выпускается в алюминиевых тубах по 10, 20 и 35 г, упакованных с листком вкладышем в конвалюту.

Препарат применяется по назначению врача, отпускается без рецепта и реализуется через аптечную сеть.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

П Р И К А З

31.03.97 г. № 91

М о с к в а

О разрешении медицинского применения лекарственных средств

Выписка из Приказа

В соответствии со статьей 43 “Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан”

ПРИКАЗЫВАЮ :

1. Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники:

1.1. Зарегистрировать лекарственные средства и внести их в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству (приложения 1, 2).

1.2. Передать соответствующую документацию (регистрационные удостоверения, инструкции по медицинскому применению, временные фармакопейные статьи) на лекарственные средства, указанные в приложении, следующим организациям:

...1.2.5. ФНПП “Ретиноиды”, г. Москва (п. 7 приложений 1, 2).

2. Разработчикам, указанным в пунктах 1.2.1. – 1.2.6., передать промышленные регламенты на лекарственные средства Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

3. Контроль за выполнением приказа возложить на заместителя Министра Стародубова В.И.

Министр Т.Б. Дмитриева

Приложение 1
к приказу Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
от 31.03. ...97 г. № 91

С П И С О К
лекарственных средств, разрешенных
к медицинскому применению
Выписка
*...Б. Лекарственные формы*

...7. Формагель средство для лечения гипергидроза

Начальник Инспекции государственного
контроля лекарственных средств
и медицинской техники Р.У. Хабриев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**
**№** 97/91/7

Настоящее удостоверение выдано ФНПП “Ретиноиды”, г. Москва в том, что в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 91 от 31 марта 1997 года лекарственное средство “Формагель” в лекарственной форме - гель, состава по ВФС 42-2758-96 зарегистрировано в Российской Федерации и разрешено для медицинского применения и промышленного выпуска.

Начальник Инспекции государственного
контроля лекарственных средств
и медицинской техники Р.У. Хабриев

Директор Бюро по регистрации лекарственных
средств, медицинской техники и изделий
медицинского назначения Г.Н. Колесникова

Р О С С И Й С К А Я Ф Е Д Е Р А Ц И Я

КОМИТЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ПАТЕНТАМ
И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

# П А Т Е Н Т
№ 2031649

**на ИЗОБРЕТЕНИЕ**

“СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРГИДРОЗА “

**Патентообладатель:** Фармацевтическое научно - производственное предприятие “Ретиноиды“

**Страна:** Российская Федерация

**Авторы :** Ноздрин Владимир Иванович, Гузев Константин Сергеевич, Волков Юрий Тарасович, Альбанова Вера Игоревна и Архапчев Юрий Петрович

| | |
|---|---|
| Приоритет изобретения | 4 августа 1994 г. |
| Дата поступления заявки в Роспатент | 4 августа 1994 г. |
| Заявка № | 94027370 |
| Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений | 30 марта 1995 г. |

*ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РОСПАТЕНТА*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ

УТВЕРЖДЕНО

Приказом Министра здравоохранения
и медицинской промышленности РФ
№ 91 от 31 марта1997г.

# ВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Формагель — ВФС 42-2758-96
Formagelum — **вводится впервые**

Срок введения установлен с 31 марта 1997 г.
Срок действия до 31 марта 2000 г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на гель, содержащий формальдегид 3,7%, применяемый в качестве лекарственного средства.

Описание. Бесцветный гель с характерным запахом формальдегида.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УТВЕРЖДЕНО
Фармакологическим
Государственным комитетом
30 января 1997 г.

## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

(информация для больного)

**ФОРМАГЕЛЬ**

Регистрационный номер 97/91/7

Формагель представляет собой гель, содержащий формальдегид 3,7% ( формалин), водорастворимую метилцеллюлозу и добавки душистых веществ. Бесцветный гель, с характерным запахом формальдегида.
Формагель обладает способностью подавлять функцию потовых желез, а также дезинфицирующими свойствами.

**Показания к применению.** Потливость любого происхождения.

**Способ применения и дозы.** На участки кожи с повышенной потливостью (кожа подмышечных впадин, подошв и межпальцевых поверхностей, ладоней) после гигиенического душа и высушивания формагель наносят тонким слоем на 30-40 минут. Расход препарата на одно применение - около 4 г. Затем препарат смывают водой и кожу тщательно высушивают. Одной процедуры достаточно, чтобы снизить потливость кожи на 10-12 дней. Курс применения Формагеля можно повторить. При резко выраженной потливости процедуру проводят 2-3 дня подряд.

**Побочные явления.** При длительном использовании препарата может развиться сухость кожи. В этом случае применение Формагеля временно отменяют.

**Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к формалиносодержащим соединениям. Препарат не назначают при воспалительных заболеваниях кожи.

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

**Условия хранения.** При комнатной температуре. Отпускают без рецепта.

УДК 615.263.2’281.1:615.45

# ГИПЕРГИДРОЗ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ ФОРМАЛЬДЕГИДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*В.И. Ноздрин, В.И. Альбанова., К.С. Гузев,*
*Ю.П. Архапчев, И.В. Гмошинский*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** Рассмотрены факторы, влияющие на потоотделение в норме и патологии. Представлены данные по токсичности формальдегида и его лекарственным формам. Обобщены сведения о фармакокинетике.
**Ключевые слова:** потовые железы, расстройства потоотделения, формальдегид, лекарственные формы.

**Summary.** A number of factors are reviewed which affect both normal and abnormal hidrosis. Data are reported on pharmacokinetics of formaldehyde and toxicity thereof. Special mention is made of formaldehyde - containing pharmaceutical formulations.
**Key words:** sweat glands, hidrosis disorders, formaldehyde, pharmaceutical formulations.

## ПОТООТДЕЛЕНИЕ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Общее количество потовых желез у человека равно примерно 2 миллионам. В среднем на 1 см$^2$ ладони или подошвы расположено около 430, а на остальных участках - от 64 до 200 потовых желез. Потовые железы бывают двух типов - апокринные и эккринные. Апокринные железы расположены в аксиллярной и анальной областях, промежности, околососковой зоне молочных желез, на крыльях носа, в области век, наружного слухового прохода. Они не принимают существенного участия в терморегуляции, а реагируют в первую очередь на раздражители, вызывающие стресс. Выделение пота в них контролируется циркулирующим в крови адреналином, т.к. они не имеют секреторных нервов. Их функция сопровождается разрушением части секреторных клеток, поэтому пот пахучий и вязкий. Считается, что эти железы определяют запах тела. Апокринные железы начинают функционировать в период полового созревания, а в пожилом возрасте их активность постепенно ослабляется. Эккринные железы расположены везде, кроме головки и крайней плоти полового члена, красной каймы губ. В них регуляция выделения пота происходит благодаря наличию холинергических нервных волокон. Выделение секрета не сопровождается гибелью секреторных клеток. В состав пота входят до 99% воды и около 1% неорганических (хлористый натрий, хлористый кальций, сульфаты, фосфаты, железо, цинк, кобальт, олово, магний, медь и др.) и органических (мочевина, мочевая и молочная кислоты, аминокислоты, креатинин) веществ. Концентрация в поте хлоридов зависит от уровня адренокортикальной активности. Пот эккринных желез придает поверхности кожи кислую реакцию (pH 3,8-5,6), а пот апокринных желез имеет нейтральную реакцию.

Максимальная интенсивность потоотделения у человека может составлять 3,5-4,0 л/ч в течение нескольких часов и достигать 14 л в сутки. Потовые железы выделяют свой секрет периодически. Длительность выброса пота железой равна 12-30 сек. Выделение пота осуществляется за счет сокращения секреторных отделов желез, благодаря которым регулируется число отдельных выбросов пота и объем каждой порции.

Повышенное потоотделение является составной частью симптомокомплекса различных заболеваний нервной и соматической сферы и имеет в этих случаях второстепенное значение. Но иногда нарушения потоотделения бывают настолько выраженными, что доминируют в клинической картине и приводят к появлению эмоционально-поведенческих расстройств и нарушению социальной адаптации больных.

Потоотделение наряду с излучением тепла, теплопроводностью и конвекцией играет важную роль в терморегуляции. Утрата тепла путем испарения находится под контролем механизма регуляции потоотделения. Этот процесс является главным способом охлаждения при повышении температуры тела человека. На интенсивность терморегуляционного потоотделения влияют многочисленные факторы: температура, влажность, скорость движения воздуха, физическое и психическое напряжение, теплоизоляционные свойства одежды, масса и поверхность тела, количество функционирующих потовых желез, прямое и отраженное излучение и т.д.

Кроме терморегуляционного выделяют психогенное и пищевое потоотделение. К психогенному относится такое потоотделение, которое возникает в результате эмоционального или психического напряжения и не связано с необходимостью охлаждения организма. При этом повышение потоотделения может иметь различную интенсивность, усиливаться как на всей поверхности тела так и на ограниченных участках, преимущественно на ладонях и подошвах. Пищевое потоотделение наблюдается при приеме пищи любой температуры и связано с возникновением нейрональных связей в стволе мозга между слюноотделительными ядрами и симпатическими путями.

По патогенезу выделяют центральные и периферические расстройства потоотделения. При первом типе уменьшается терморегуляционное и психогенное потоотделение, в то время как спонтанная или фармакологически вызванная секреция пота остается нормальной или повышенной. При периферических расстройствах уменьшается всякое потоотделение. Центральное расстройство потоотделения, как правило, возникает вследствие нарушения проведения центральных импульсов. В этих случаях чаще всего развивается гипергидроз на стороне гемиплегии. Спинальные расстройства потоотделения бывают проводниковыми и сегментарными, они возникают при поражении столбов спинного мозга. Полный блок проводимости по спинному мозгу приводит к двустороннему нарушению потоотделения по типу парагидроза. Расстройства потоотделения при патологии периферической нервной системы могут протекать по типу гипергидроза, гипогидроза и ангидроза, которые обычно носят локальный характер (5).

Наиболее часто встречающимся нарушением потоотделения является гипергидроз стоп и подмышечных впадин, развивающийся в результате нарушения местной теплоотдачи (неудобная обувь, неу-добная и плохо проводящая тепло одежда, повышение температуры и влажности окружающей среды и др.) Эмоционально тяжело переносится больными повышенная потливость конечностей - акрогидроз. При этом сильно потеют ладони, ладонные поверхности пальцев, подошвы, т.е. места, на которых пот обычно выступает под влиянием эмоций. В юности умеренный акрогидроз встречается, как возрастное явление. Выраженный акрогидроз отмечается у лиц, страдающих неврозами, алкоголизмом, при полинейропатиях и др. (5).

Довольно часто встречается также аксиллярный гипергидроз, который чаще бывает наследственным и встречается у лиц обоего пола, но, главным образом, у мужчин. Обычно он отмечается у молодых лиц, редко - в старшем возрасте и не наблюдается у детей. Как правило, потоотделение несколько интенсивней в правой подмышечной впадине. Считается, что чрезмерная потливость связана с повышенной активностью эккринных потовых желез, количество которых достигает 25000 в каждой подмышечной впадине. У пациентов с выраженным аксиллярным гипергидрозом гистологически обнаруживается гиперплазия потовых желез с наличием кистообразных расширений концевых отделов, причем особенно большие и многочисленные железы находится в центре аксиллярной ямки на площади 1,5 х 1,5 см.

Несмотря на то, что потоотделение является нейрорефлекторным процессом, для его физиологического протекания необходимо также нормальное состояние кожи, кровеносных сосудов, эндокринных желез. Вследствие этого не только поражения нервной системы, но и поражения указанных образований могут вызывать расстройства потоотделения. Физиологический гипергидроз наблюдается при избыточном весе, перед менструацией и во время нее, во время климакса, к концу беременности. Гипергидроз обычно сопровождает сахарный диабет, гипертиреоз, инфекционные заболевания, лихорадочные состояния, ожирение, некоторые сердечно-сосудистые заболевания.

Поражения кожи (рубцы, ожоги, ихтиоз, экзема, нейродермит, склеродермия и др.) практически всегда сопровождаются нарушениями потоотделения. Особенно часты нарушения потоотделения при кожных изменениях, возникающих вследствие поражения нервной системы - при нервной форме лепры, сирингомиелии, опоясывающем лишае.

Многие дерматозы сопровождаются нарушением потоотделения. Резкое снижение его отмечается при ихтиозе и ихтиозиформных эритродермиях, умеренное - при диффузном нейродермите, экземе, локализованное - при склеродермии, склероатрофическом лихене, в зоне рубцов, в очагах липидного некробиоза и др. Усиление потоотделения отмечается при эритродермиях, дисгидрозе ладоней и подошв, грибковых поражениях стоп.

Заболевания артериальных сосудов конечностей (эндартериит, атеросклероз) могут приводить к значительному снижению потоотделения в дистальных отделах. Патология вен (тромбофлебиты) обычно сопровождается усилением потоотделения по ходу подкожных вен, что получило названия венозного гипергидроза (5).

Некоторые врожденные или наследственные заболевания сопровождаются гипергидротическим синдромом. Он, как правило, имеется при семейной дизавтономии, характерными признаками которой являются отсутствие слез, эмоциональная лабильность, пароксизмальные подъемы артериального давления, холодные кисти и стопы, анестезия роговицы, наличие эритематозных пятен на коже, слюнотечение. При этом заболевании обнаружена демиелинизация продолговатого мозга, ретикулярной формации и продольных путей, дегенерация клеток вегетативных ганглиев. Общий гипергидроз наряду с аплазией премоляров и ранним поседением отмечается при синдроме Бука. Гипергидроз в области лица может наблюдаться при ряде наследственных заболеваний. Выраженная потливость носа и соседних областей лица с покраснением кожи и наличием красных папул и везикул отмечается при наследственном заболевании, которое называется "красный гранулез носа". Ночные боли и регионарный гипергидроз типичны для синего губчатого невуса - разновидности гемангиомы, локализирующейся преимущественно на туловище и верхних конечностях. Чрезмерная потливость ладоней и стоп, наряду с их ороговением, характерна для синдрома Брюнауэра, также имеющего наследственную природу. Гипергидроз ладоней и подошв имеется при врожденной пахионихии - доминантно наследуемом заболевании, характеризующемся онихогрифозом, гиперкератозом ладоней и подошв, папулезными высыпаниями в области ягодиц и бедер, лейкоплакией и кератозом слизистой оболочки полости рта. Ладонно - подошвенные кератодермии - обширная гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся диффузным или очаговым гиперкератозом ладоней и подошв.

Интенсивность потоотделения зависит от возраста, пола, веса тела, наличия общих заболеваний. Так, у здоровых субъектов в юношеском возрасте потоотделение более выражено, у юношей в большей степени, чем у девушек. Полные люди интенсивно потеют даже при небольших физических нагрузках. Усилено потоотделение при сердечно-сосудистой недостаточности, гипертонии, сахарном диабете, тиреотоксикозе, нарушении функции почек, воспалительных заболеваниях внутренних органов (5).

Лечение больных с чрезмерной потливостью - процесс сложный и редко приводящий к ожидаемым результатам. Общая терапия заключается в применении успокаивающих средств из группы транквилизаторов, антихолинергических средств и ганглиоблокирующих препаратов. При гипергидрозах, возникающих на фоне эмоциональных расстройств, выраженный эффект дают транквилизаторы. Местно применяют алюминиевые квасцы, абсорбирующие пудры, растворы иода (2%, 5%, 10%), отвар коры, веток и листьев дуба, ионофорез с холинолитиками. При выраженных гипергидрозах в области лица, шеи, рук, не поддающихся лечению обычными способами, применяется эндоскопическая трансплевральная резекция симпатических узлов по Ридеру или преганглионарная симпатэктомия. При чрезмерной потливости подмышечных впадин производится иссечение кожи в месте наиболее интенсивного потения. Для большей эффективности операции края раны подрезаются в радиусе около 1,5 см. При каузалгиях, возникающих вследствие воспаления среднего или седалищного нервов, применяются блокады или проводится хирургическое вмешательство (5).

Основными и наиболее эффективными лекарственными средствами для местного лечения гипергидроза являются средства, содержащие формальдегид. Поэтому ниже приведены основные сведения, касающиеся фармакокинетики, безвредности и лекарственных форм формальдегида.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА ФОРМАЛЬДЕГИДА**

Простейшее из органических соединений, формальдегид привлекает внимание гигинистов, токсикологов и аллергологов с позиций его неблагоприятного (токсического, аллергенного) воздействия на организм. Типичными источниками поступления формальдегида во внутреннюю среду организма являются ингаляция в условиях производства (13, 30, 36) и в быту (40), поступление через кожу при его выделении из синтетических текстильных материалов (37), косметических средств и дезинфектантов (34), а также пероральным путем с некоторыми видами овощей и фруктов. Источником формальдегида является также табачный дым. В очень низких концентрациях формальдегид распространен в природной среде (31).

Определенная сложность в оценке внешнего поступления формальдегида в организм связана с тем, что данное соединение не в полной мере может быть отнесено к ксенобиотикам. Формальдегид является одним из нормальных метаболитов в организме, связанных с обменом производных системы тетрагидрофолиевой кислоты (39). По современным данным, в сыворотке крови крыс и людей, не подвергнутых внешнему воздействию формальдегида, его средняя концентрация составляет 2,24 мкг/мл и 2,61 мкг/мл соответственно (27). Эти показатели имеют индивидуальные вариации. При ингаляции значительных количеств формальдегида его содержание в крови крыс и людей увеличивается лишь на 1-10%, т.е. биологически незначимо (28, 29).

Как известно, формальдегид является промежуточным продуктом окисления метанола. Высокая токсичность метанола в литературе часто объясняется эффектом "летального синтеза", т.е. его трансформацией в формальдегид (8). Прямые эксперименты однако показали, что при пероральном введении обезьянам больших количеств метилового спирта, концентрация формальдегида в крови остается практически в пределах нормы (33). Введение $^{14}C$ - формальдегида в кровь животным приводит к его быстрой и полной конверсии в печени в формиат; при этом 50% формальдегида метаболизируются уже за 1,5 мин и более 90% за 10 мин (33). Таким образом, причиной токсичности метанола является, вероятно не формальдегид, а следующий окисленный метаболит - муравьиная кислота, которая обладает высокой токсичностью.

Отмечается эффект "жесткого гомеостазирования" метаболически неизмененного формальдегида во внутренней среде организма. Это может быть связано со следующими тремя обстоятельствами. Во-первых, формальдегид является исключительно высоко реакционноспособным соединением, которое быстро неферментативно реагирует и связывается с биологическими макромолекулами (белками, нуклеиновыми кислотами, а также, возможно, с глутатионом) непосредственно в месте внедрения в организм (1, 19, 25). Во-вторых, на пути поступления формальдегида в организм находятся достаточно мощные барьерные системы, осуществляющие его ферментативную детоксикацию в месте внедрения (кожа и слизистая оболочка верхних дыхательных путей) (28, 38). В-третьих, в организме млекопитающих имеется мощная система формальдегиддегидрогеназы и не-специфических альдегиддегидрогеназ печени, осуществляющая детоксикацию и регуляцию концентрации формальдегида на системном уровне (42).

При ингаляции крысам $^{14}C$-формальдегида и $^{3}H$-формальдегида его радиоактивность обнаруживается в целом ряде органов и тканей (28). Это, однако, не означает поступления туда интактного формальдегида. Формальдегид может включаться в состав белков и нуклеиновых кислот как ферментативно, через пул одноуглеродных фрагментов, переносимых системой тетрагидрофолиевой кислоты, так и неферментативно, путем образования метиленовых сшивок в биологических макромолекулах по реакции Шиффа (29). В первом случае в состав белков, ДНК и РНК включается только $^{14}C$ - формальдегид, а во втором случае как $^{14}C$-, так и $^{3}H$-метка. На этом эффекте была основана серия работ, в которых изучалось влияние внешних условий и состояния организма крыс на соотношение путей включения формальдегида в их биологические макромолекулы при ингаляционном пути поступления (20-24,26-29). При росте концентрации формальдегида в воздухе с 2 до 30 ppm (т.е. в диапазоне концентраций от порога сенсибилизирующего действия до проявления острой токсичности) отношение $^{3}H/^{14}C$- меток в белках и ДНК слизистой оболочке носа росло, приближаясь к 1, что свидетельствует об усилении неферментативного включения формальдегида в биополимеры (8). К аналогичному эффекту приводило истощение в организме запасов восстановленного глутатиона, необходимого при детоксикации формальдегида (11). Наибольшее количество $^{3}H$-формальдегида выявилось во фракции ДНК, сшитой с белками (16). Включение метки в белки и ДНК (т.е. по неферментативному пути) происходило только в месте внедрения

формальдегида, т.е. в слизистой оболочке носа. Во внутренней среде организма отношение активности $^{3}H/^{14}C$ - меток было крайне мало, т.е. отмечалось лишь ферментативное включение формальдегида в макромолекулы. Этот факт, с учетом очень высокой реакционноспособности формальдегида, косвенно свидетельствует, что поступающий из внешней среды формальдегид практически не циркулирует в неизменном виде, а сразу метаболизируется до формиата, который включается в пул одноуглеродных фрагментов, переносимых тетрагидрофолиевой кислотой.

Процесс метаболизации формальдегида в месте его внедрения детально изучен на примере слизистой оболочки носа. Основным ферментом, ответственным за этот процесс, является высокоактивная глутатионзависимая формальдегиддегидрогеназа (ФДГ) (22). В ходе катализируемой ею реакции 1 моль формальдегида реагирует с 1 молем восстановленного глутатиона (GSH) с отщеплением 2-х г/атомов водорода и образованием формилглутатиона. Отщепляе-мый водород переносится на 1 моль окисленного НАД. Формилглутатион, являющийся макроэргическим соединением, с большим высвобождением свободной энергии гидролизуется до формиата и регенерируемого GSH под действием формилглутатионгидролазы (43):

Аналогичная система ФДГ существует в печени (41, 42), где она ответственна за гомеостазирование уровня эндогенного формальдегида. Активность ФДГ в организме достаточна велика, однако, при внешнем воздействии формальдегида она может испытывать дальнейшее увеличение. Показано (14, 15), что у морских свинок значительная индукция ФДГ печени наблюдается в тех случаях, когда барьерные системы организма не справляются с потоком формальдегида, поступающего из внешней среды. Индукция ФДГ печени, как правило, хорошо коррелирует с уровнем аллергической сенсибилизации к формальдегиду, выявляемой по реакции специфического лизиса лейкоцитов. Предпосылки для сенсибилизации к формальдегиду и индукция ФДГ создаются при дефиците белка и особенно, серусодержащих аминокислот в диете, когда в организме в недостаточных количествах синтезируется GSH, необходимый для инактивации формальдегида в месте его поступления.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о поступлении формальдегида в организм через кожу. В ряде исследований (14-17) выявлена эпикутанная сенсибилизация морских свинок к формальдегиду, сопровождаемая активацией ФДГ в печени и усиливающаяся при дефиците белка в диете. Вместе с тем, кожа является мощным барьером на пути проникновения формальдегида во внутреннюю среду (32, 37). Основой барьерной системы кожи считаются клетки Лангерганса (37). Показано, что они способны поглощать и обезвреживать большие количества ксенобиотических веществ, в том числе формальдегид. Конкретные ферментативные механизмы, ответственные за детоксикацию формальдегида в клетках Лангерганса, в доступной литературе не охарактеризо-ваны. Однако на основе косвенных данных, полученных при эпикутанной сенсибилизации животных под действием формальдегида (15), можно предположить, что эти механизмы, так же как и в слизистой оболочке носа, связаны с функцией восстановленного глутатиона.

Таким образом, формальдегид является одним из нормальных короткоживущих продуктов обмена в системе одноуглеродных фрагментов, переносимых тетрагидрофолиевой кислотой. Нормальная концентрация формальдегида в крови составляет у человека 2,61 мк/мл по массе и весьма мало меняется при внешнем воздействии формальдегида, даже в очень больших концентрациях. Формальдегид, поступающий из окружающей среды, способен оказывать токсическое, аллергическое воздействие на организм, причем механизмы этих эффектов связаны, в основном, с образованием сшивок формальдегида с белком, ДНК и РНК непосредственно в месте его внедрения в организм с последующей ресорбцией модифицированных макромолекул. Уровень формальдегида во внутренней среде организма гомеостазируется под действием ФДГ печени. Активность ФДГ резко индуцируется при внешнем воздействии формальдегида на организм. Эффективность детоксикации формальдегида под действием ФДГ в месте его внедрения зависит, в первую очередь, от обеспеченности организма восстановленным глутатионом и ухудшается при дефиците белка в диете.

**ТОКСИЧНОСТЬ ФОРМАЛЬДЕГИДА.**

Формальдегид представляет собой газ с резким запахом, растворимый в воде, с водой и спиртом смешивается в любом соотношении. При длительном или неправильном хранении (при низких температурах) формальдегид может полимеризоваться с образованием параформа, выпадающего в осадок (9). Раствор формальдегида представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с острым своеобразным запахом. Формальдегид и его растворы являются фармакопейным препаратом. Формальдегид применяется в медицине в качестве дезинфицирующего средства и как фиксатор биологических объектов. Его фиксирующее действие на органы, клетки и ткани основано на способности вызывать коагуляцию белка (10). Формалин - раствор, содержащий около 35% формальдегида.

Формальдегид представляет собой токсическое соединение. Изучение его острой токсичности показало, что для мышей $LD_{50}$ составляет 385 $\pm$ 29 мг/кг. Данные по острой токсичности формальдегида у крыс противоречивы. По данным разных авторов $LD_{50}$ изменяется от 424 $\pm$ 34 мг/кг до 800 мг/кг (35). При изучении подострой токсичности в течение 20 дней установлено, что формальдегид задерживает рост животных, вызывает эритроцитоз, угнетает функцию печени (25).

Основной путь поступления формальдегида в организм человека - ингаляционный. При этом возможны отравления. Изучены пороговые параметры формальдегида: порог запаха - 0,07-0,2 мг/м$^3$; порог рефлекторного ответа (кролики) - 0,04-0,098 мг/м$^3$; порог раздражающего действия на слизистую глаза человека - 0,012 мг/м$^3$.

Обезвреживание формальдегида в организме сводится к его окислению и выведению почками в связанном и свободном состоянии. Картина острого и подострого ингаляционного отравления формальдегидом характеризуется резким раздражением конъюнктивы и слизистых оболочек дыхательных путей, дисфункцией желудочно - кишечного тракта, гломерулонефритом, повреждением мышцы сердца. При этом в крови развивается гемолиз и лейкопения. При длительном контакте с формальдегидом у пациентов могут развиваться различные нарушения функции центральной нервной системы (12). В литературе отмечены три случая

отравления формальдегидом при приеме его в концентрированном виде per os в суицидальных целях. Время наступления смерти от 3 часов до 40 суток (11). При отравлении формальдегидом необходимо кроме общепринятых мер применять липамид, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, пиридоксин и препараты никотиновой кислоты (2, 3, 4, 7).

При изучении проникновения формальдегида через кожу человека установлено, что из 10% раствора с pH 7,2 через 2-3 часа в организм поступает очень ограниченное количество формальдегида. Через 2 суток количество формальдегида, прошедшего через кожу, составляет лишь 0,01 мг/см$^2$/час. Такой характер проникновения, по-видимому, определяется как особенностью строения кожи, так и фиксирующими свойствами формальдегида. Эпидермис, построенный из высокодифференцированных клеток и барьерных зон, является тру-дно проницаемым слоем кожи. Удаление этого слоя повышает поступление формальдегида более чем в 100 раз. Малое количество формальдегида, проникающее через кожу, может быть обусловлено образованием на ее поверхности уплотнений, что затрудняет его дальнейшее проникновение. Отмечено также, что ограниченное поступление формальдегида через неповрежденную кожу в течение 8 и 14 суток не обеспечивает полноценной фиксации ее тканей (данные гистологического исследования). Естественная жировая плёнка кожи не препятствует проникновению формальдегида через кожу (14).

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ФОРМАЛЬДЕГИДА**

Разрешенным лекарственным препаратом, применяемым для лечения гипергидроза, является формальдегид в различных лекарственных формах (растворы, присыпки, мази, жидкости).

*Формалин.* Применяется по 1/2 чайной ложки на 2 стакана воды для обмывания стоп. Недостатком этого препарата является то, что перед употреблением раствор необходимо дополнительно приготовить, а неосторожное обращение с концентрированным раствором может привести к ожогам и отравлению.

*Параформбентонитовая присыпка* предложена Харьковским химико - фармацевтическим институтом для лечения повышенной потливости. Она состоит из 95% кальциевой формы бентонита и 5% параформа. Это очень мелкий порошок светло серого цвета, жирный на ощупь, со своеобразным запахом формальдегида, не растворимый в воде, органических жидкостях и разведенных кислотах. Методика применения следующая. Ноги моют теплой водой, затем в кожу между пальцами и в область подошвы ежедневно в течение 3-5 дней по утрам втирают присыпку. Расход препарата на каждую стопу по 2 г. У большинства пациентов были получены положительные результаты различной степени выраженности, однако через 2-3 недели повышенное потоотделение восстанавливалось, приводя лишь к временному эффекту (18).

*Формидрон*. Жидкость, содержащая 10 частей раствора формальдегида, спирта этилового 95% - 39,5 части, воды - 50 частей, одеколона - 0,5 части. Выпускается во флаконах по 50 и 100 мл. Он обладает фунгицидными свойствами, стоек при хранении, пригоден для использования в закрытых помещениях. Методика применения проста и доступна. Для нанесения препарата на подошвы стоп применяют ватный тампон, смоченный формидроном. На протяжении 2 - 4 недель и более протирают межпальцевые складки, свод и тыл стопы, делая перерывы на каждый 7 день лечения. Недостатком этого лекарственного препарата является его большой расход при нанесении на кожу стопы: большая часть раствора остается на ватном тампоне и подлежит выбрасыванию. Кроме того, имеют место повышенное испарение формальдегида с этиловым спиртом и появление неприятных субъективных ощущений. Для лечения и профилактики грибковых заболеваний и потливости ног у личного состава подводных лодок применяли формидрон. У 94,3% опрошенных и осмотренных пациентов потливость ног резко уменьшилась или совсем исчезла (6).

*Мазь формалиновая* имеет следующий состав: кислоты борной - 5 г, кислоты салициловой - 2 г, формалина - 15 г, глицерина - 15 г, полиэтиленоксида - 62,5 г, отдушки - 1,5 г. Мазь подобного состава разрабатывалась. Она внесена в справочник "Лекарственные средства" под редакцией проф. М.Д. Машковского, внесена в "Регистр лекарственных средств" России (1993 г.), однако никогда не выпускалась и не поступала на реализацию в аптеки бывшего СССР и России.

Таким образом, перечисленные лекарственные формы формальдегида либо не выпускаются, либо не могут быть отнесены к современным и высокоэффективным препаратам. Поэтому разработка новой экономичной и эффективной формы с этим лекарственным веществом, является актуальной задачей.

Литература.

1. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям.- М.- 1978.-271 С.
2. Голощапов О.Д., Аграновский М.З. // Гигиена и санитария.-1976.-N 3.-С.25-28.
3. Голощапов О.Д., Аграновский М.З. // Труды Ленинградского сан. гиг. института.-1974.-т. 107.-С. 48-52.
4. Голощапов О.Д. // Актуальные проблеммы витаминологии.-1978. т. 11.- С. 14-15.
5. Гордиенко А.Ф. Расстройства потоотделения (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. Утв. 05.05.82. Изд. М., 1 ММИ им. И.М. Сеченова. -1982. - 17 С.
6. Зуихин Д.П., Мансуров Р.М. // Военно-медицинский журнал.-1975.-N 6.-С.76.
7. Кованов В.В. и др. // Вестник АМН СССР. - 1989. -N 3. - С. 84-90.
8. Кожемякина Л.А., Зеленин К.Н., Иванова Л.И., Земляной А.В. // Тез. Всес. конф. Новосибирск.- 1987. - С. 148.
9. Мелентьева М.Л. Фармацевтическая химия. "Медицина" - 1976. -862 С.
10. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Мед-на,1969.-423 С.
11. Мурадов А.М. // Азербайджанский медицинский журнал.- 1973, N 8. -С. 62-64.
12. Нагорный П.А. // Гигиена труда и проф. заболев.-1978. - N 6. - С. 42-44.
13.Одинцова Н.А., Когутовский Е.В., Михайлов И.Н. и др. // Вестник дерматологии и венерологии. -1983. - N 12. - С. 31-34.
14. Пестова М.И., Гмошинский И.В., Мазо В.К. // Вопр. питания.- 1992. - N 5-6. - С. 41-44.
15. Пестова М.И., Гмошинский И.В., Мазо В.К. // Вопр. питания. - 1993. - N 3.- с. 41-46.
16. Померанцева Н.С. // Материалы науч.-практич. конфер. врачей Куйбышевской области. Куйбышев,-1979,- С. 421-422.
17. Фролов Ф.Ф. // Клиника, патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний. Сб. науч. работ практич. врачей Горьковской области. Горький. 1976. - С. 56-58.

18. Bogdanffy M.S., Morgan P.H., Starr T.B., Morgan K.T // Toxicol. Lett.- 1987.- V. 38, N 1-2. - P. 145-154.
19. Casanova-Schmitz M., Heck H.D'A. // Toxicol. Appl. Pharmacol.- 1983.- V.70, N 1.- P. 121-132.
20. Casanova-Schmitz M., Starr T.B., Heck H.D'A // Toxicol. Appl. Pharm.- 1984.- V.76, N 1.- P.26-44.
21. Casanova-Schmitz M., David R.M., // Biochem. Pharmacol.- 1984. - V. 33, N 7.- P. 1137-1142.
22. Casanova M., Deyo D.F., Cox M.G., Heck H.D'A. // Toxicologist.-1987.- V.7.- P.171.
23. Casanova M., Heck H.D'A. // Toxicol. Appl. Pharmacol.- 1987.- V.89, N 1.- P.105-121.
24. Egle J.L. // Arch. Environ. Health.- 1972.-V.25, N 2.- P.119-124.
25. Heck H.D'A., White E.L., Casanova-Schmitz M. // Biomed. Mass Spectrom.- 1982.- V. 9. - P. 347-353.
26. Heck H.D'A., Chin T.Y., Casanova-Schmits M. // In: Formaldehyde Toxicity.- Washington.- 1983. - P. 26-37.
27. Heck H.D'A., Casanova-Schmitz M., Dogg P.B., et.al. // Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.- 1985.- V.46, N 1.- P.1-3.
28. Heck H.D'A., Casanova M. // Toxicol. Appl. Pharm.- 1987. -V. 89, N 1.- P. 122-134.
29. Horwath E.P., Andersson H., Pierce W.E., et.al. // JAMA.- 1988.-V.259, N 5.- P.701-708.
30. Imbus H.R. // J.Allergy Clin. Immunol.- 1985. - V. 76, N 6.- P. 831-840.
31. Loden M. // Acta Pharmacol. Toxicol.- 1986.- V.58, N 5.- P.382-389.
32. McMartin K.E., Martin-Amat G., Noker P.E., Tephly T.R. // Biochem. Pharmacol. - 1979.- 28, N 5.- P.645-649.
33. Marzalli F.N., Maibach H.I. // J. Soc. Cosmet. Chem.- 1983.- V. 24. - P. 399-421.
34. Merck Index, Ninth Edition, p. 4096.
35. Misiak P.M., Miceli J.N. // Lab. Management.- 1986.-V.24, N 9.- P. 63-70.
36. O'Quinn S.T., Kennedy C.B. // JAMA. - 1965. - V. 194, N 6. -P. 593-596.
37. Shally W.B., Lennart J. // Arch. Dermatol.- 1977.- V. 113, N 2.- P.187-192.
38. Souire R.A., Cameron L.L. // Regul. Toxicol. Pharmacol.- 1984.- V. 4, N 2. - P. 107-129.
39. Thrasher D.J., Aristo W., Heuser G., Cheung G. // Arch. Environ. Health.- 1987.- V.42, N 6.- P. 347-351.
40. Uotila L., Koivusalo M. // J. Biol. Chem.- 1974. - V. 249, N 23. - P. 7653-7663.
41. Uotila L., Koivusalo M. // In: Methods in Enzymology.- V.77. - N.Y. - 1981. - P. 314-320.
42. Uotila L., Koivusalo M. // In: Methods in Enzimology.- V.77. - N.Y. - 1981. P. 320-325.

УДК 615.263.2’281.1:615.454.1

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФОРМАЛЬДЕГИД

*Ю.Т. Волков*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** В опытах на мышах $F_1$(C57BL/6xCBA) показано, что гель с формальдегидом снижает функцию потовых желез за счет мягкого коагулирующего действия формальдегида на апикальную часть клеток концевых отделов потовых желез.
**Ключевые слова:** потовые железы, формальдегид.

**Summary.** Studies in mice $F_1$(C57BL/6xCBA) have shown formaldehyde in gel formulation to suppress the function of sweat glands through moderate coagulating action on apical pole of glandular cells.
**Key words:** sweat glands, formaldehyde.

Исследование специфической активности препаратов проводили на взрослых половозрелых мышах-самцах $F_1$(C57Bl/6xCBA ) массой 18-2О г, которым на кожу подушечек задних лап 1-но , 3-х или 5-ти кратно наносили гель, содержащий формальдегид в концентрации 0,0037%, 0,037%, 0,37% или 3,7% (иначе Формагель 0,01%; 0,1%; 1% и 10%). Препаратом сравнения служил Формидрон. В качестве контроля использовали мышей, которым по аналогичной схеме наносили метилцеллюлозную основу и интактных животных. Объектом исследования служили эпидермис и потовые железы.

Во всех экспериментальных группах животные дожили до окончания опытов. В изученных образцах кожи, взятых из места нанесения препаратов было обнаружено, что у животных, получавших 3,7% гель

Таблица. Результаты морфометрического анализа эпидермиса и концевых отделов потовых желез у мышей-самцов $F_1$(C57Bl/6xCBA) при местном нанесении гелей с формальдегидом. n = 7.

| Воздействие | Толщина рогового слоя (мкм) | Толщина эпителия (мкм) | Площадь конц. отделов потовых желез (усл.ед.) |
|---|---|---|---|
| Без воздействия | 15,3±0,3 | 25,4±0,2 | 30,1±2,3 |
| 1-кратное нанесение : | | | |
| Основа | 16,3±0,2 | 24,7±0,4 | 30,5±1,9 |
| Формидрон | 16,9±0,1 | 26,4±0,2 | 27,4±2,2 |
| Формагель - 0,01% | 15,7±0,5 | 24,9±0,7 | 30,3±1,7 |
| Формагель -0,1% | 15,3±0,3 | 23,8±0,5 | 29,7±1,4 |
| Формагель -1% | 15,9±0,3 | 25,1±0,1 | 29,6±2,9 |
| Формагель -10% | 17,5±0,7 | 27,2±0,2* | 24,1±1,3* |
| 3-кратное нанесение : | | | |
| Основа | 15,8±0,4 | 23,3±0,3 | 30,0±2,6 |
| Формидрон | 20,9±0,8* | 26,4±0,9 | 26,1±2,6 |
| Формагель - 0,01% | 14,7±0,3 | 25,0±0,9 | 29,4±2,8 |
| Формагель -0,1% | 15,9±0,6 | 24,7±0,7 | 28,7±1,3 |
| Формагель -1% | 16,8±0,0 | 25,5±0,1 | 27,8±1,8 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Формагель -10% | 20,4±0,4* | 27,8±0,2* | 21,1±1,3* |
| 5-кратное нанесение : | | | |
| Основа | 16,1±0,7 | 24,2±0,4 | 31,2±1,8 |
| Формидрон | 23,0±0,5* | 28,4±0,3* | 20,1±1,0* |
| Формагель - 0,01% | 15,7±0,3 | 24,0±0,7 | 28,1±1,3 |
| Формагель -0,1% | 15,9±0,2 | 25,9±0,1 | 27,1±2,8 |
| Формагель -1% | 17,2±0,2 | 26,4±0,4 | 27,7±2,2 |
| Формагель -10% | 25,5±1,1* | 29,7±0,6* | 17,8±1,6* |

* - P<0.05 по отношению к группе "Без воздействия" и "Основа"

и “Формидрон” наблюдаются сходные изменения (см. таблицу), а именно:

- гипертрофия эпидермиса, выражающаяся в утолщении рогового слоя, увеличении средних размеров кератиноцитов, умеренном повышении толщины эпидермального пласта;
- редукция концевых отделов потовых желез;
- изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках потовых желез в пользу ядра, базофилия цитоплазмы секретирующих клеток, уменьшение размеров концевых отделов, что говорит о морфологическом проявлении снижения функциональной активности потовых желез.

В то же время, проявления специфического действия геля, содержащего 3,7% формальдегида, обнаруживались раньше (уже после первой аппликации) и были выражены сильнее, чем у препарата Формидрон. Так, толщина рогового слоя эпидермиса после 5-ти нанесений составила для этого геля и Формидрона соответственно 25,5 ± 1,1 и 23,0 ± 0,5 мкм, а средняя площадь среза потовых желез - 17,8 ± 1,6 и 20,1 ± 1,0 усл. ед.

Аналогичные, но значительно менее выраженные изменения выявлены у животных, получавших гели с меньшими концентрациями формальдегида. После аппликации 0,0037% геля кожа животных практически не отличалась от контроля.

В дерме изменений, свидетельствующих о специфическом или токсическом воздействии препаратов, не выявлено; воспаления, инфильтрации, дезорганизации межклеточного вещества или волокон не обнаружено.

Таким образом, 3,7% гель с формальдегидом оказывает специфическое тормозящее влияние на функцию потовых желез мышей. В сравнении с препаратом Формидрон этот эффект более выражен и начинает проявляться даже при однократном нанесении. Это может быть связано с использованием в качестве основы метилцеллюлозы, препятствующей испарению основного активного компонента - раствора формальдегида. Меньшие концентрации препарата оказывают слабое специфическое действие. В основе специфического эффекта изученных препаратов лежит мягкое коагулирующее действие растворов формальдегида на эпидермис и его производные.

УДК 615.31’281.1.099:615.454.1

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ

*Ю.Т. Волков, В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** Гель, содержащий формалин в концентрации 10%, не обладает местнораздражающим, аллергизирующим и иммунотоксическим действием, не оказывает влияния на течение химического канцерогенеза, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не влияет на репродуктивные органы и развитие потомства экспериментальных животных. Слабо выраженная подострая токсичность геля, содержащего 20% формалина, проявляется при достижении суммарной дозы субстанции 60 г/кг.

**Ключевые слова:** формальдегид, токсичность, иммунная система, кожа, репродуктивная система.

**Summary.** Application of 10 % formalin gel exerted no skin irritating, allergizing or immunosuppressive action. In addition, the gel displayed no embryotoxicity, teratogenicity and reproductive toxicity, and it caused no damaging effects on the offspring of experimental animals. The gel formulation with 20 % content of formaline showed only mild subacute toxicity at a cumulative total dose of 60 g/kg/bw formaldehyde.

**Key words:** formaldehyde, toxicity, immune system, skin, reproductive system.

### ОСТРАЯ И ПОДОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Острую токсичность действующей субстанции препарата - 40% водного раствора формальдегида исследовали на половозрелых мышах-самцах $F_1$(C57Bl/6xCBA) массой 18-2О г при однократном внутрибрюшинном введении от 0,1 мл до 2,0 мл раствора. Эффект оценивали по 10-суточной выживаемости животных на основе определения максимально переносимой дозы и $LD_{50}$ методом Литчфилда и Уилкоксона. Установлено, что $LD_{50}$ для изученного вещества составляет 879 мг/кг, $LD_{16}$ - 448 мг/кг и $LD_{84}$ - 1363 мг/кг.

Подострую токсичность препарата изучали на взрослых половозрелых крысах Wistar обоего пола массой 200-22О г, которым на лишенную волосяного покрова кожу спины (1х1см) ежедневно наносили по 1 г геля, содержащего формалин в концентрации 1О, 15 и 2О%. В течение 15 дней ежедневных аппликаций, т.е. по достижении соответствующих суммарных доз формальдегида 7,5; 11,25 и 15,0 г/кг массы, гибели крыс не отмечалось ни в одной из групп, что свидетельствует об отсутствии признаков острой и подострой токсичности препарата в изученных концентрациях у данного вида животных.

Учитывая низкую токсичность препарата, выявленную в исследовании на крысах, дальнейшие эксперименты были проведены на мышах, что помимо использования фактора видовых различий в реактивности животных позволило существенно повысить дозировку препарата в расчете на 1 кг массы тела. Половозрелым мышам-самцам $F_1$(C57Bl/6xCBA) массой 18-2О г на предварительно выстриженную кожу боковой поверхности спины (О,5хО,5 см) наносили по 0,5 г геля, содержащего формалин в концентрации 1О и 2О%. Разовая ежедневная дозировка формальдегида в пересчете на 1 кг массы животного составила для различных концентраций препарата, соответственно: 2,5 и 5 г/кг.

Через сутки после первой аппликации гибели животных не наблюдалось. Дальнейшие ежедневные нанесения препарата привели к гибели 40% мышей после 12 аппликации геля в концентрации 20%, что соответствует суммарной полученной дозе формальдегида 60 г/кг. При концентрации препарата 10% гибели животных в остром и подостром эксперименте не отмечалось.

При гистологическом исследовании образцов кожи, взятых из ме-ста нанесения препарата, выявлено утолщение рогового слоя, увеличение средних размеров кератиноцитов и умеренное повышение толщины эпидермального пласта. Со стороны дермы никаких изменений, свидетельствующих о токсическом действии препаратов, выявлено не было; воспаления, инфильтрации, дезорганизации межклеточного вещества или волокон не обнаружено.

Таким образом, острая токсичность раствора формальдегида как субстанции составляет для мышей по $LD_{50}$ 879 мг/кг. Гель с формальдегидом при местном применении не обладает острым токсическим действием у лабораторных грызунов (крысы, мыши). В концентрации 20% гель с формальдегидом проявляет в эксперименте, выполненном на мышах, слабо выраженную подострую токсичность, проявляющуюся по достижении суммарной дозы 60 г/кг.

## МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕЕ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Местнораздражающее и аллергизирующее действие гелей, содержащих формалин в различных концентрациях, исследовали на белых беспородных морских свинках-самках массой 300-350 г в модели накожных аппликаций. Гели наносили на выстриженный участок кожи размером 2х2 см ежедневно в течение 10 дней. Местнораздражающее действие оценивали по шкале парных баллов по выраженности эритемы и отека в месте тестирования (таблица 1). Для оценки аллергизирующих свойств гелей после 10-й аппликации на противоположном боку выстригали участок размером 2х2 см и наносили разрешающую дозу препарата.

Таблица 1. Результаты исследований кожнораздражающего действия гелей, содержащего различные концентрации формалина (n=10).

| Концентрация формалина | Количество аппликаций | Количество жив-х с положит. р-цией | Баллы реакции |
|---|---|---|---|
| 0,01% | 5 | 0/0 | 0/0 |
| 0,1% | 5 | 0/0 | 0/0 |
| 10% | 5 | 0/0 | 0/0 |
| 15% | 5 | 8/0 | 1/0 |
| 20% | 5 | 10/10 | 1/1 |

Примечание: в числителе указано наличие эритемы, в знаменателе - отека.

В первые 4 дня опыта признаков местнораздражающего действия препарата не наблюдалось. На 5-й день опыта гели, содержащие 15% и 20% формалина, вызывали эритему и отек кожи в месте нанесения препарата. Следовательно, гель с формалином при ежедневном нанесении в течение 5 дней проявляет местнораздражающее действие у подопытных морских свинок, начиная с концентрации 15%. Вместе с тем, у всех животных отмечалась отрицательная реакция на разрешающую дозу препарата. Следовательно, гель с формалином в указанных концентрациях не вызывает сенсибилизации морских свинок.

## ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

У взрослых половозрелых мышей-самцов $F_1$(C57Bl/6xCBA ) массой 18-2О г исследовали процентное содержание Т- и В-лимфоцитов в популяции селезеночных клеток методом иммунофлюоресценции и функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов по активности кислородного метаболизма в тесте спонтанной хемилюминесценции и при фагоцитозе зимозана. Животным на предварительно выстриженную кожу спины (участок приблизительно О,5хО,5 $см^2$) 1- , 3- и 5-кратно наносили гель в концентрации 1О, 15 или 2О % (по раствору формальдегида).

Из данных, приведенных в таблицах 2-3, следует, что накожное нанесение геля, содержащего раствор формальдегида в 10 и 15% концентрации, не оказывает иммунотоксического действия при 1-но, 3-х и 5-ти кратных аппликациях. Признаки умеренного иммунотоксического эффекта (связанного, очевидно, с системным токсическим действием) проявляются лишь при 20% концентрации раствора формальдегида в препарате и проявляются в снижении содержания Ig-позитивных клеток и Т-лимфоцитов периферической крови. Параллельно при этой же дозировке отмечается незначительно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз и активация респираторного взрыва у нейтрофилов периферической крови, как спонтанного, так и при воздействии корпускулярного активатора фагоцитоза - опсонизированного аутологичной сывороткой зимозана. Последнее связано с раздражающим действием формальдегида в концентрациях, превышающих таковую в препарате “Формагель” в 2 и более раз. Таким образом, гель, содержащий формальдегид, начинает проявлять иммунотоксические свойства, начиная с концентрации 20%.

## ИСПЫТАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ КАНЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ

Исследование проводили на взрослых половозрелых мышах-самцах $F_1$ (C57Bl/6xCBA) массой 18-2О г. В качестве канцерогена использовали 9,10- диметилбензантрацен (ДМБА), который наносили в виде ацетонового раствора на межлопаточную область спины 1 раз в неделю по 200 мкг на животное в течение 5 недель. После этого

введение канцерогена прекращали, и животных наблюдали в течение 1 месяца. Гель, содержащий 10% формалина, наносили на ту же область кожи ежедневно на протяжении всего опыта. В конце опыта учитывали количество образовавшихся папиллом (таблица 4) и проводили гистологическую верификацию результатов.

Таблица 2. Процент Ig-позитивных клеток и Т-лимфоцитов селезенки у мышей F1(C57Bl/6xCBA) при местном нанесении гелей с формалином (n=7).

| Воздействие | Ig- клетки | Т-лимфоциты |
|---|---|---|
| Без воздействия | 33,3 ± 4,3 | 45,3 ± 3,3 |
| 1-кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 37,3 ± 2,9 | 44,7 ± 3,5 |
| гель -15 % | 37,1 ± 4,7 | 47,5 ± 3,7 |
| гель -2О % | 33,6 ± 4,2 | 46,3 ± 3,5 |
| 3- кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 29,8 ± 3,8 | 48,3 ± 6,7 |
| гель -15 % | 37,1 ± 4,4 | 47,2 ± 4,4 |
| гель -2О % | 29,5 ± 6,3 | 42,1 ± 3,8 |
| 5-кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 35,5 ± 2,7 | 46,8 ± 5,5 |
| гель -15 % | 36,6 ± 5,2 | 46,5 ± 5,5 |
| гель -2О % | 27,8 ± 4,9 | 4О,5 ± 4,6 |

Таблица 3. Хемилюминесценция (ХЛ) нейтрофилов у мышей F1(C57Bl/6xCBA) при местном нанесении гелей с формалином (n=7).

| Воздействие | Спонтанная ХЛ (мВ х 1000) | ХЛ при фагоцитозе зимозана (мВ х 1000) |
|---|---|---|
| Без воздействия | 345 ± 15 | 364 ± 17 |
| 1-кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 369 ± 11 | 366 ± 10 |
| гель -15 % | 355 ± 9 | 367 ± 13 |
| гель -2О % | 368 ± 1О | 362 ± 15 |
| 3-кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 331 ± 13 | 370 ± 14 |
| гель -15 % | 340 ± 11 | 382 ± 15 |
| гель -2О % | 397 ± 9 | 365 ± 16 |
| 5-кратное нанесение: | | |
| гель -1О % | 343 ± 11 | 379 ± 15 |
| гель -15 % | 327 ± 12 | 343 ± 12 |
| гель -2О % | 441 ± 10 | 520 ± 19 |

Таблица 4. Влияние геля, содержащего формалин, на течение канцерогенеза у мышей $F_1$(C57Bl/6xCBA), 70-й день опыта (n = 20).

| Воздействие | Заболеваемость папилломами у выживших животных | К-во папиллом у 1 животного |
|---|---|---|
| Интактные | 0/20 | 0 |
| Ацетон | 0/16 | 0 |
| Гелевая основа | 0/20 | 0 |
| Гель 10 % | 0/19 | 0 |
| ДМБА | 10/15 - 67 % | 3-5 |
| ДМБА + гель 10 % | 9/14 - 65 % | 3-5 |

Из приведенных данных следует, что гель, содержащий формалин, не обладает самостоятельным канцерогенным эффектом. Будучи примененным совместно с канцерогеном, гель с формалином не оказывает влияния на химический канцерогенез.

**ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЕ И ТЕРАТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА**

*Исследование ростостимулирующих свойств* геля, содержащего раствор формальдегида, проводили путем оценки способности препарата изменять массу плодов, новорожденных и взрослых крыс Wistar. Препарат (10%, по 1,0 г) наносили ежедневно на кожу предварительно выстриженной поверхности межлопаточной области спины. Установлено, что нанесение геля беременным самкам крыс Wistar не вызывает достоверных изменений массы эмбрионов и не влияет на рост новорожденных крысят. Препарат не влияет также на массу взрослых крыс Wistar при его ежедневном местном применении в течение 30 дней.

*Исследование эмбриотоксических и тератогенных свойств* геля выполнены на взрослых, половозрелых, ранее не беременевших крысах Wistar массой 240 ± 20 г. Самцов подпускали к самкам в стадии проэструса. Первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. Гель наносили на выстриженную поверхность межлопаточной области спины крыс ежедневно в течение 19 дней беременности. На 20-й день беременности крыс умерщвляли смесью эфира с хлорформом. Результаты оценивали по предимплантационной и постимплантационной смертности плодов, путем подсчета количества желтых тел в яичнике, числа мест имплантации и живых плодов в матке. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что препарат при ежедневном местном применении у беременных крыс не проявляет эмбриотоксических свойств, что выражается в отсутствии изменений показателей пред- и постимплантационной смертности.

Тератогенные свойства геля оценивали по результатам патоморфологического исследования внутренних органов и опорно - двигательного аппарата плодов на наличие врожденных визуально различимых аномалий.

Для исследования опорно-двигательного аппарата использовали окраску костной и хрящевой ткани ализариновым красным. Врожденных аномалий внутренних органов и скелета плодов при местном нанесении геля обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии у препарата тератогенных свойств.

*Влияние на развитие потомства* исследовали на беременных крысах Wistar (две группы по 20 животных). Первая группа ( интактные) служила контролем, вторая - ежедневно в течение всего срока беременности получала накожные аппликации препарата. На 7-й, 14-й и 20-й дни беременности регистрировали массу животных. Развитие потомства оценивали по нарастанию массы тела крысят, развитию рефлексов, двигательной активности. Установлено, что втечение беременности и базовые показатели развития потомства у крыс, получавших гель, не отличаются от контроля.

*Исследование влияния на яичники и семенники* проводили на половозрелых крысах Wistar обоего пола массой 140-150 г. Контролем служили интактные животные. Крысы экспериментальных групп в течение 50 дней получали ежедневно местно по 0,5 г 10% геля. Животных умерщвляли хлороформом, гонады фиксировали и заливали в парафин. На основании обзорного макро- и микроскопического исследования семенников и яичников крыс, получавших гель, установлено, что изученный препарат не оказывает повреждающего действия на половые железы животных.

*Исследование влияния на репродуктивную функцию* проводили на крысах Wistar обоего пола весом 220-240 г. 10% гель наносили местно на кожу межлопаточной области спины по 0,5 г самцам - в течение 65 дней до спаривания с интактными самками, самкам - в течение 14 дней до спаривания с интактными самцами. Длительность эстрального цикла у крыс, получавших препарат, не претерпевала существенных изменений. Наблюдение за беременными животными не выявило отклонений в экспериментальной группе по сравнению с контролем. На 17-19 дни половину всех беременных самок умерщвляли и подсчитывали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и мертвых плодов. На основании этих данных вычисляли уровень пред- и постимплантационной смертности. Индекс плодовитости высчитывали как процентное отношение числа оплодотворенных самок к общему количеству самок, содержавшихся с самцами. Способность к вынашиванию беременности оценивали по индексу беременности, т.е. по отношению числа беременных самок к количеству оплодотворенных животных. Полученные данные позволяют заключить, что гель с формалином при накожном нанесении не влияет на репродуктивную функцию крыс Wistar.

Таким образом, гель с формалином не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, равно как и повреждающими эффектами на репродуктивные органы и развитие потомства у экспериментальных животных.

УДК 615.31’281.1.099:615.454.1

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРЕДОЗИРОВКОЙ ФОРМАЛЬДЕГИДА

*И.В. Гмошинский, Ю.П. Архапчев, В.И. Ноздрин*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** Гель, содержащий 10% формалина, не снижает 10-ти дневной выживаемости мышей, что указывает на его малую токсичность. На морских свинках показано, что добавление в рацион животных метионина сопровождается снижением повреждающего действия формальдегида на лейкоциты. Это означает, что добавление в рацион животных метионина может снижать токсическое действие формальдегида.

**Ключевые слова :** гель, формальдегид, токсичность.

**Summary.** Gel formulation containing 10% formalin does not reduce the number of experimental mice surviving during a 10-day period. These data suggest low toxicity of the formulation. Methionine added to the nutritious diet of guinea pigs, they proved to be less subject to injuring action of formaldehyde on leukocytes. Thus, methionine is able to cause a decrease in toxic effect of formaldehyde.

**Key words:** gel, formaldehyde, toxicity.

Опыты проведены на мышах-самцах линии $F_1$(C57Bl/6xCBA) массой 18-20 г. Раствор формальдегида вводили внутрибрюшинно из расчета 1363 мг/кг ($LD_{85}$), 879 мг/кг ($LD_{50}$) и 448 мг/кг ($LD_{15}$). Экспериментальные животные находились на стандартном виварном рационе с добавлением 5% кристаллического метионина. Эффект оценива-

Таблица 1. Влияние стандартного рациона вивария с добавлением 5% метионина на выживаемость мышей $F_1$(C57Bl/6xCBA), получавших внутрибрюшинно растворы формальдегида (n = 10).

| № п/п | Группы животных | Выживаемость на 10-е сутки эксперимента |
|---|---|---|
| 1. | Интактные | 10/10 |
| 2. | $LD_{85}$ | 1/10 |
| 3. | $LD_{50}$ | 3/10 |
| 4. | $LD_{15}$ | 7/10 |
| 5. | $LD_{85}$ + ìåòèîíèí | 0/10 |
| 6. | $LD_{50}$ + ìåòèîíèí | 5/10 |
| 7. | $LD_{15}$ + ìåòèîíèí | 9/10 |

ли по 10-ти суточной выживаемости мышей. Полученные результаты представлены в таблице 1. Из приведенных в ней данных очевидно, что дополнительное содержание в рационе животных метионина существенно не влияет на их выживаемость после получения внутрибрюшинно растворов формальдегида.

Дополнительные опыты были поставлены на безволосых мышахсамцах линии Nude, которым на кожу спины однократно наносили гель, содержащий 10% формалина из расчета 1,0; 1,5 и 2 г формальдегида на кг массы тела. Животных экспериментальных групп содержали на стандартном брикетированном рационе с добавлением 5% метионина. Результаты оценивали по 10-ти дневной выживаемости животных. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние стандартного рациона с добавлением 5% метионина на выживаемость мышей-самцов линии Nude, получавших на кожу спины гель, содержащий формалин (n = 10).

| № п/п | Группы животных | Выживаемость на 10-е сутки эксперимента |
|---|---|---|
| 1. | Интактные | 10/10 |
| 2. | 1,0 г/кг массы | 10/10 |
| 3. | 1,5 г/кг массы | 9/10 |
| 4. | 2,0 г/кг массы | 9/10 |
| 5. | 1,0 г/кг массы + ìåòèîíèí | 8/10 |
| 6. | 1,5 г/кг массы + ìåòèîíèí | 9/10 |
| 7. | 2,0 г/кг массы + ìåòèîíèí | 9/10 |

Установлено, что гель, содержащий 10% формалина, при его однократном нанесении на кожу не снижает выживаемость животных. Вместе с тем следует сделать вывод о необходимости использования более чувствительных моделей для изучения в условиях эксперимента способов уменьшения токсического действия геля, содержащего формальдегид.

Для оценки токсического действия формальдегида использовали реакцию специфического антиген-зависимого лизиса лейкоцитов по общепринятой методике. Исследования были проведены на пятнистых морских свинках-самцах массой тела 300 - 350 г. Животным наносили на кожу спины 2% раствор формальдегида ежедневно в течение двух недель из расчета 25 мг/кг массы тела. Животные экспериментальных групп получали стандартный брикетированный рацион с добавлением 5% метионина.

Таблица 3. Влияние стандартного рациона вивария с добавлением 5% метионина на антиген-зависимый лизис лейкоцитов при нанесении на кожу морских свинок формальдегида (25 мг/кг массы, n = 10 ).

| № п/п | Группа животных | Антиген-зависимый лизис лейкоцитов ( % ) |
|---|---|---|
| 1 | Интактные | 21 ± 3 |
| 2 | Получавшие формальдегид | 82 ± 8 |
| 3 | Получавшие формальдегид с метионином | 57 ± 6 |

Из полученных данных (таблица 3) следует, что повышенное содержание в рационе животных метионина сопровождается существенным снижением антиген-зависимого лизиса лейкоцитов.

УДК 615.263.2’281.1:615.454

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ ПРИ ГИПЕРГИДРОЗЕ

*А.А. Кубанова, В.И. Альбанова, А.М. Вавилов*
ЦНИКВИ МЗ РФ, ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** Эффективность препарата Формагель изучена у 52 бо-льных локализованным и универсальным гипергидрозом. Эффект заключался в стойком (1-3 недели) снижении потоотделения, не сопровождавшемся какими-либо побочными явлениями и осложнениями. Он наблюдался у всех больных, участвовавших в испытаниях. Результат лечения не зависит от пола больных, длительности и тяжести заболевания. У больных с локализованным гипергидрозом в возрасте более 40 лет, а также при универсальном гипергидрозе про-должительность терапевтического эффекта ниже.

**Ключевые слова:** формальдегид, гипергидроз.

**Summary.** The efficacy of the drug Formagel has been studied in 52 patients with local and general hyperhidrosis. Suppression of sweating persisted for 1 to 3 weeks, the application of the drug was not associated with adverse reactions and complications. The therapeutic effect developed in all patients administered Formagel and did not depend on sex of subjects and the duration and severity of their skin disorder. Short-term therapeutic effect was noted in patients with general hyperhidrosis and in subjects with local hyperhidrosis as well if the latter ones were in their forties or older.

**Key words:** formaldehyde, hyperhidrosis.

Формагель - препарат, содержащий 3,7% формальдегида, представляет собой бесцветный прозрачный вязкий гель со слабым запахом формалина. Фармакологический эффект препарата связан с его дерматотропным действием - способностью подавлять функцию потовых желез независимо от типа их секреции, а также дезинфицирующими свойствами. Основа препарата (гель) высыхает, образуя на коже пленку, увеличивающую продолжительность действия форма-льдегида на кожу. В соответствии с фармакологическими свойствами гель назначали больным с локализованным и универсальным гипергидрозом.

Целью клинического испытания являлось определение эффективности препарата Формагель при гипергидрозе. Конкретными задачами являлись: определение длительности снижения потоотделения при гипергидрозе после однократного и повторного применения препарата; оценка эффективности действия препарата у больных разного пола и возраста, с различной степенью тяжести и продолжительностью заболевания; оценка возможных побочных явлений и осложнений в процессе терапии.

В исследование включались лица с локализованным и универсальным гипергидрозом. В группы отбирались больные обоего пола с разной тяжестью заболевания без существенного отклонения от нормы рутинных лабораторных показателей (анализы крови и мочи). Для испытания Формагеля не привлекались больные с грибковыми заболеваниями кожи (в сомнительных случаях проводили лабораторный контроль на наличие грибов), дети, беременные и кормящие женщины.

Под наблюдением находилось 52 человека, получавших стационарное или амбулаторное лечение. Среди них - 42 мужчины и 10 женщин в возрасте от 15 до 54 лет: до 30 лет - 23 больных, от 31 до 40 лет - 19 больных, более 40 лет - 10 больных.

У 40 пациентов отмечался локализованный гипергидроз ладоней, подошв и подмышечных впадин, у 12 - универсальный гипергидроз. Умеренно повышенное потоотделение было у 42 больных, резко выраженный гипергидроз - у 10. Длительность заболевания: до 3 лет - 20 больных, 3 года и более - 32.

Гипергидроз у наблюдаемых больных не был обусловлен наличием другой кожной патологии той же локализации (грибковыми заболеваниями, кератодермиями),что подтверждалось отрицательными данными микологического обследования, анамнезом и отсутствием клинической симптоматики.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит - 5 человек, подошвенные бородавки - 3 человека, хроническая экзема, эпидермальный невус, псориаз, отрубевидный лишай, ограниченная склеродермия, угри, хронические колит, тонзиллит, аднексит, панкреатит, холецистит - по 2 человека; нефроптоз, семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли, фолликулярный дискератоз Дарье - по 1 человеку.

Перед началом лечения и после него больные подвергались лабораторному обследованию, включающему клинический и биохимический анализы крови и анализ мочи.

Лечение проводили по следующей схеме. После приема теплого душа, мытья кожи с мылом и последующего вытирания полотенцем на сильно потеющие участки (кожа подошв, ладоней, межпальцевые промежутки, подмышечные впадины) тонким слоем наносили Формагель на 30 минут. Затем препарат смывали теплой водой, кожу вытирали полотенцем. Повторная обработка проводилась при признаках прекращения действия геля. Длительность наблюдения составляла 4 недели.

Лечение сопутствующих заболеваний одновременно с применением геля с формальдегидом проводилось у 12 больных. Перорально назначали аевит двум больным, ретинола пальмитат - двум больным и витамины группы В - также двум больным; трентал - одному больному, желудочный сбор - одному больному, фосфалюгель - одному больному, антигистаминные препараты - одному больному, препараты кальция - одному больному и тетрациклин с нистатином - также одному больному. Наружно на другие участки кожи применяли 10% салициловый спирт двое больных, 2% салициловую мазь - двое больных, кортикостероидные мази, пасту АСД, пасту с антибиотиками, нафталановый спирт - по одному больному.

Об эффективности лечения судили по динамике изменений, оцениваемой больным ежедневно, а врачом - еженедельно в течение месяца. Данные оценки регистрировались больными в анкете, а врачом - в индивидуальной карте больного. Эффективность лечения оценивалась в баллах: 1 балл - продолжительность снижения потоотделения менее 7 дней, 2 балла - 7-14 дней, 3 балла - 15-21 день и 4 балла - более 21 дня. В конце лечения больным предлагалось оценить, удобна ли в применении лекарственная форма препарата (гель), возникали ли во время лечения трудности с дозированием геля и выразить свое отношение к комфортности применения препарата (запах, цвет, пачкает ли одежду, белье, легко ли удаляется).

В результате проведенного испытания препарата установлено, что снижение потоотделения после однократного его применения отмечалось у всех 52 человек, участвовавших в испытании. Продолжительность полученного эффекта колебалась от одной до трех недель и более. Часть больных (37 человек) проводила повторную обработку кожи, после которой эффективность терапии не изменялась. Более выраженным был эффект при локализованном гипергидрозе. У больных с универсальным гипергидрозом исходное состояние кожи восстанавливалось скорее.

Индивидуальные карты 30 больных с локализованным гипергидрозом, которые сумели аккуратно вести записи в анкете и регулярно посещали врача, отобраны для статистического анализа результатов клинических испытаний Формагеля. Статистический анализ проводили с использованием критерия знаков (таблица 1). При этом за отрицательный результат принимали число больных с продолжительностью снижения потоотделения менее 7 дней, за положительный - более 7 дней. Доверительный уровень Р оценивали по таблице гранич-

Таблица 1. Эффективность применения препарата Формагель при гипергидрозе в различных группах больных.

| Группы больных | Количество больных | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | всего в группе | с продолжительность эффекта | | | | |
| | | <7 дней | | >7 дней | | P< |
| | | абс. | % | абс. | % | |
| Гипергидроз: | | | | | | |
| умеренно выраженный | 22 | 0 | 0 | 22 | 100 | 0,01 |
| резко выраженный | 8 | 1 | 12,5 | 7 | 87,5 | 0,01 |
| Возраст: | | | | | | |
| <30 лет | 13 | 0 | 0 | 13 | 100 | 0,01 |
| 31-40 лет | 9 | 1 | 11,1 | 8 | 89,9 | 0,05 |
| >41 года | 8 | 1 | 12,5 | 7 | 87,5 | 0,05 |
| Пол: | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| мужской | 16 | 2 | 12,5 | 14 | 87,5 | 0,01 |
| женский | 14 | 0 | 0 | 14 | 100 | 0,01 |

ных значений критерия знаков Z. Установлено, что с вероятностью не менее 95% лечение во всех группах больных было эффективным.

Сравнение эффективности лечения гипергидроза, оцененной по продолжительности снижения потоотделения, выраженной в баллах, в различных группах больных проводилось путем расчета основных характеристик вариационных рядов с использованием критерия Стъюдента. Установлено, что средняя продолжительность терапевтического эффекта препарата Формагель не зависит от длительности и тяжести заболевания, а также от пола больных (таблицы 2, 3 и 4).

В то же время установлено, что средняя продолжительность эффекта терапии препаратом Формагель отличается у больных разного возраста (таблица 5). Более кратковременным эффект был у бо-

Таблица 2. Распределение больных (в %) по продолжительности полученного эффекта и средняя продолжительность терапевтического действия препарата (в баллах) в зависимости от длительности заболевания.

| Продолжительность эффекта | Длительность заболевания | | P |
|---|---|---|---|
| | < 3 лет | > 3 лет | |
| < 7 дней | 0% | 5% | |
| 7-14 дней | 50% | 15% | |
| 15-21 дней | 10% | 45% | |
| > 21 дня | 40% | 35% | |
| средняя продолжительность эффекта | 2,9 ± 0,3 | 3,1 ± 0,2 | > 0,05 |

Таблица 3. Распределение больных (в %)по продолжительности полученного эффекта и средняя продолжительность терапевтического действия препарата (в баллах) в зависимости от тяжести заболевания.

| Продолжительность эффекта | Тяжесть заболевания | | P |
|---|---|---|---|
| | умеренная | выраженная | |
| < 7 дней | 0% | 12,5% | |
| 7-14 дней | 36,4% | 0% | |
| 15-21 дней | 22,7% | 62,5% | |
| > 21 дня | 40,9% | 25,0% | |
| средняя продолжительность эффекта | 3,0 ± 0,2 | 3,0 ± 0,3 | > 0,05 |

Таблица 4. Распределение больных (в %) по продолжительности полученного эффекта и средняя продолжительность терапевтического действия препарата (в баллах) в зависимости от пола.

| Продолжительность эффекта | Пол больных | | P |
|---|---|---|---|
| | мужской | женский | |
| < 7 дней | 12,5% | 0% | |
| 7-14 дней | 25,0% | 28,6% | |
| 15-21 дней | 43,8% | 14,3% | |
| > 21 дня | 18,7% | 57,1% | |
| средняя продолжительность эффекта | 2,7 ± 0,2 | 3,3 ± 0,2 | >0,05 |

Таблица 5. Распределение больных(в %) по продолжительности полученного эффекта и средняя продолжительность терапевтического действия препарата (в баллах) в зависимости от возраста.

| Продолжительность эффекта | Возраст больных | | |
|---|---|---|---|
| | < 30 лет | 31 - 40 лет | > 40 лет |
| < 7 дней | 0% | 11,1% | 12,5% |
| 7-14 дней | 23,1% | 22,2% | 37,5% |
| 15-21 дней | 15,4% | 44,5% | 37,5% |
| > 21 дня | 61,5% | 22,2% | 12,5% |
| средняя продолжительность эффекта | 3,4 ± 0,2 | 2,8 ± 0,3 | 2,5 ± 0,3* |

льных старше 40 лет. Различия с группой больных моложе 30 лет достоверны с вероятностью 95% (P<0,05).

Побочных эффектов при правильном применении Формагеля не наблюдалось. Двое больных универсальным гипергидрозом, желая усилить клинический эффект, без назначения врача продолжали обработку стоп ежедневно в течение недели. У одного из них наблюдались резкая сухость кожи и образование мелких трещин. После проведения лечения отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови и анализах мочи не отмечалось. Больными отмечались удобство применения препарата, отсутствие резкого запаха, быстроту наступления эффекта и его стойкость.

**Заключение.** Применение Формагеля оказалось эффективным у всех больных, находившихся под наблюдением. Эффект заключался в стойком (1-3 недели) снижении потоотделения, не сопровождавшемся какими-либо побочными явлениями и осложнениями. После проведенного лечения отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови и анализе мочи не отмечалось.

Эффективность препарата не зависит от пола больных, длительности и тяжести заболевания. У больных в возрасте более 40 лет продолжительность терапевтического эффекта ниже, чем у более молодых.

Лекарственная форма препарата удобна для применения. Препарат легко наносится на кожу, быстро засыхает в тонкую бесцветную пленку, не обладает сильным запахом, не оставляет пятен на постельном белье и одежде.

УДК 615.263.2’281.1:615.454.1

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННОЙ ПОТЛИВОСТЬЮ

*О.Л. Иванов, М.А. Самгин, Г.С. Паничкина*
кафедра кожных и венерических болезней ММА им. И.М. Сеченова

**Резюме.** Эффективность препарата Формагель изучена у 30 больных (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте 20-63 года с локализованным гипергидрозом. Положительный эффект был получен у всех больных. Он заключался в снижении потоотделения и дезодорирующем действии. Лечение не сопровождалось побочными эффектами, изменениями лабораторных показателей. Препарат удобен в применении.
**Ключевые слова:** формальдегид, гипергидроз.

**Summary.** The efficacy of the drug Formagel has been studied in 30 patients (17 men and 13 women in the age of 20 up to 63 years) with local hyperhidrosis. Beneficial effect has been achieved in all patients. Suppression of sweating and deodorizing effect did occur. The treatment was not associated with side effects and changes in blood and urine tests. The drug is easy to do with.
**Key words:** formaldehyde, hyperhidrosis.

Кафедра кожных болезней ММА имени И.М. Сеченова провела клиническое изучение эффективности препарата Формагель, разработанного ФНПП “Ретиноиды”. Для клинического изучения препарат был представлен в тубах по 35 г.

Целью исследования являлось определение эффективности и переносимости Формагеля у больных с повышенной потливостью.

Под наблюдением находилось 30 больных, среди которых было 17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 20 до 63 лет. Все больные предъявляли жалобы на повышенную потливость, причем 15 из них отмечали преимущественно гипергидроз стоп и 5 - подмышечных впадин. Все обследуемые были соматически здоровыми людьми и не страдали какой-либо кожной патологией, за исключением трех мужчин, у которых отмечались вульгарные бородавки на стопах, а у двух также и на кистях. При подозрении на микотическое поражение стоп оно исключалось путем проведения соответствующих лабораторных исследований.

Препарат наносили тонким слоем на очаги повышенной потливости на 30-40 минут после мытья кожи с мылом и последующим тщательным обсушиванием полотенцем. Затем препарат смывали водой, и кожу вытирали сухим полотенцем. При умеренно выраженной потливости Формагель наносили на кожу 1 раз в день с интервалом в 10-12 дней. При более резко выраженном гипергидрозе обработка проводилась в течение 2-3 дней подряд с последующими аналогичными интервалами.

Положительный терапевтический эффект, выраженный в резком снижении потоотделения, отметили все наблюдавшиеся больные. Срок наблюдения составлял 1 - 1,5 месяца. Повторное применение препарата поддерживало состояние нормального потоотделения и не вызывало какого-либо побочного действия. Помимо снижения потоотделения больные отмечали дезодорирующее действие препарата. Препарат хорошо переносился больными. После его нанесения на кожу он быстро создавал на ней тонкую бесцветную пленку, которая удалялась при последующем мытье. У 20-ти больных были проведены клинические, биохимические анализы крови, а также анализы мочи до и после лечения. Отрицательного влияния на эти показатели лечение Формагелем не оказывало. Следует отметить, что двое больных из троих, страдавших вульгарными бородавками на стопах отметили их исчезновение. В то же время бородавки на кистях остались без изменений.

**Заключение.** Полученные данные позволяют заключить, что применение препарата Формагель по описанной выше методике является высокоэффективным у больных локализованным гипергидрозом, что выражается в резком снижении потоотделения и дезодорирующем действии. Лечение не сопровождается какими-либо нежелательными эффектами, не оказывает отрицательного действия на клинические, биохимические показатели крови и анализы мочи. Препарат хорошо переносится больными и удобен в применении. Формагель можно рекомендовать к широкому применению у больных, страдающих гипергидрозом.

УДК 615.263.2’281.1:615.454.1

## ФОРМАГЕЛЬ - НОВЫЙ СОВРЕМЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЛИВОСТИ

*Ю.Н. Перламутров*

Кафедра кожных и венерических болезней ММСИ

**Резюме.** Изучение эффективности препарата Формагель, проводилось у 35 человек, страдающих повышенной потливостью. Уменьшение потливости и неприятного запаха пота после применения препарата наступает сразу и длится от 6 до 14 дней. Препарат удобен в применении, не дает побочных эффектов. Не рекомендуется наносить в подмышечные впадины сразу после удаления волос.

**Ключевые слова:** формальдегид, гипергидроз.

**Summary.** The efficacy of the drug Formagel has been studied in 35 subjects with high sweatiness. Directly after the application of the drug, suppression of sweating and smell does occur, the effect persisting during 6 up to 14 days. The drug induces no side effects, though the medication of armpits cannot be recommended directly after shaving off the hair. Formagel is easy to do with.

**Key words:** formaldehyde, hyperhidrosis.

Кафедрой кожных и венерических болезней ФПДО ММСИ проводены клинические испытания препарата Формагель (ФНПП “ Ретиноиды ”) у 35 человек: 25 женщин и 10 мужчин; в возрасте от 25 до 45 лет. Показанием для назначения препарата была повышенная потливость. Препарат не применяли у больных, имеющих мацерацию кожи, кожные заболевания и склонность к аллергическим реакциям. Все пациенты применяли препарат как на стопы, так и на область подмышечных впадин.

Пациентам рекомендовали до нанесения препарата на кожу принять теплый душ, кожу тщательно вымыть с мылом и вытереть. Затем нанести препарат тонким слоем на область подошв и подмышечных впадин на 30-40 минут, после чего смыть препарат теплой водой, кожу вытереть сухим полотенцем.

Пациентов наблюдали в течение месяца. За время наблюдения они пользовались Формагелем 2-3 раза в зависимости от длительности снижения потоотделения: 2 раза - 26 человек и 3 раза - 9 человек. Никто из испытывавших препарат не страдал грибковыми заболеваниями.

Все пациенты отмечали выраженное уменьшение потливости и неприятного запаха. 11 человек (8 женщин и 3 мужчин) отмечали уменьшение потливости в течение 10-14 дней; 20 человек (15 женщин и 5 мужчин) - в течение 7-9 дней; остальные 4 - в течение 6 дней. Ни у кого из получавших препарат не было аллергической реакции или раздражения, если они наносили препарат на неповрежденную кожу. У одной женщины сразу после применения препарата в области подмышечных впадин возникло жжение и зуд. Она нанесла Формагель сразу после бритья подмышечных впадин и, вероятно, на коже имелись мелкие порезы. Жжение и зуд исчезли после тщательного мытья водой и смазывания мазью Целестодерм.

Все пациенты отмечали удобство и простоту применения, удовлетворительный эффект и выразили желание продолжить пользование препаратом.

**Заключение**. Препарат Формагель прост в применении, легко наносится на кожу, не вызывает реакций аллергии и раздражения. Сразу после применения существенно снижает потливость и поддерживает её на низком уровне в срок от 6 до 14 дней. Не рекомендуется применять препарат при наличии мацерации кожи, сразу после бритья или удаления волос другим способом в подмышечной области.

УДК [615.356:577.161.1]

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С РЕТИНОИДАМИ

*К.С. Гузев, Л.Н. Поляченко*
ФНПП ”Ретиноиды”

**Резюме.** Обзор патентной литературы содержит сведения о применении ретиноидов в медицине, о лекарственных формах и препаратах с ретиноидами. Обобщены данные о том, какие ретиноиды входят в состав лекарственных форм, как они сочетаются с другими лекарственными веществами, витаминами, микро-элементами. Обсуждаются преимущества ректальных лекарственных форм с ретиноидами.

**Ключевые слова**: Ретиноиды, витамин А, ретинол, ретинола пальмитат, полностью транс- и 13-цис-ретиноевая кислота, суппозитории.

**Summary.** The patents are reviewed which relate to pharmaceutical preparations and formulations containing retinoids. The retinoids incorporated into pharmaceutical preparations and their compatibility with other drug substances, vitamins, microelements are discussed. Therapeutical applications of retinoids have been given close consideration. Special mention is made of advantages of rectal retinoids.

**Key words:** Retinoids, vitamin A, retinol, retinol palmitate, all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid, suppositories

Ретиноиды - синтетические и природные аналоги витамина А. Обладая широким спектром биологического действия, они успешно применяются для лечения тяжелых заболеваний кожи. Ретиноиды эффективны в терапии большой группы заболеваний, связанных с нарушением процессов ороговения: кератозов подошв и ладоней, мозолей, ихтиоза и ихтиозиформной эритродермии, псориаза, вульгарных угрей, сенильных камедонов, камедональных невусов, линейного бородавчатого невуса, подошвенных бородавок, псевдофолликулитов. Рекомендовано использование ретиноидов в лечении атрофии кожи, вызванной длительным применением кортикостероидных мазей, алопеции, витилиго. Ретиноиды способны предупреждать поя-вление морщин, пигментных пятен, послеродовых "растяжек". Композиции, содержащие ретиноиды, защищают кожу от чрезмерного солнечного облучения и лечат солнечные ожоги. Ретиноиды способствуют росту волос и ногтей.

Помимо дерматотропного ретиноиды проявляют иммуномодулирующие, канцерогенопротекторное и противоопухолевое действия, которые в настоящее время широко изучаются. Описано применение ретиноидов в офтальмологии при сухости глаза, в стоматологии при парадонтозе, при лечении ряда психических расстройств, хронического отита. Аналог ретиноевой кислоты - гомоцистеина тиолактонилретинамидкобаломин способен препятствовать процессу накопления избыточного веса. α-Токоферилретино-ат, эффективен в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, препятствует образованию язв и возникновению желудочных кровотечений. Кроме того α-токоферилретиноат значительно более устойчив, чем другие ретиноиды. Обнаружены свойства ретиноидов ослаблять побочные эффекты аспирина и цитостатиков; имеются сведения о создании препарата, содержащего высокие концентрации витаминов А и Е, способного предупреждать заболевания сердечно-сосудистой системы.

В конце 80-х годов возросло внимание к препаратам, содержащим биологически активные формы витамина А, в связи с омолаживающим действием их на увядающую и преждевременно стареющую кожу. При местном применении ретиноидов нормализуется рост эпидермиса, кожа приобретает дополнительную эластичность, наблюдается рост дермальных кровяных сосудов, увеличивается чувствительность кожи, восстанавливается толщина эпидермиса и дермы, исчезают раздражения, повреждения, пигментация и морщины.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РЕТИНОИДЫ

Несмотря на способность ретиноидов лечить многие тяжелые заболевания, предупреждать появление морщин и улучшать косметическое состояние кожи, лекарственные средства, содержащие эти соединения, мало представлены в научно-технической литературе. По-видимому, фирмы, выпускающие эффективные, пользующиеся спросом лекарственные средства, охраняют свои коммерческие секреты. Поэтому основным источником сведений о препаратах, содержащих витамин А и его аналоги является патентная литература.

Нами изучено более 150 патентов, защищающих синтез, лекарственные препараты и способы применения ретиноидов.

Анализ патентов, защищающих те или иные лекарственные формы с ретиноидами, показывает, что наиболее часто встречающейся лекарственной формой является мазь. Почти 30% всех патентов содержат описание мягкой лекарственной формы с упруго - вязко -пластичной консистенцией. Реже встречаются составы лосьонов (23,1%). Затем в этом ряду стоят лекарственные формы для приема внутрь (11,5%) и в последнюю очередь гели (4,7%). Незначительную группу патентов составляют заявки на новые лекарственные формы: липосомы, ниосомы, жидкие кристаллы, водорастворимые формы ретиноидов [9,18,29,31]. Встречаются сведения о лекарственных препаратах с β-каротином [10,11], ретиналем и его производными [17, 27], ретинолом и его эфирами, а также с ретиноевой кислотой, ее изомерами, эфирами и ближайшими метаболитами. В таблице представлены наиболее часто встречающиеся в патентах ретиноиды: эфиры ретинола (пальмитат, ацетат или пропионат), полностью транс- и 13-цис-изомеры ретиноевой кислоты. Эти ретиноиды обладают выраженными положительными фармакологическими свойствами в сочетании с относительно низкой токсичностью.

Несомненный интерес представляет анализ времени патентования лекарственных препаратов с ретиноидами. Следует отметить два достоверных подъема интереса к препаратам с ретиноидами. Первый приходится на середину семидесятых годов, - время пересмотра роли жирорастворимых витаминов, их аналогов и метаболитов в организме. Было синтезировано большое количество ретиноидов с целью поиска соединений, которые могут найти применение при лечении кожных и онкологических заболеваний. Изучена их токсичность и специфическая активность. Исследователи закрепляли свои авторские права на способы получения веществ, на лекарственные формы и способы применения. В дальнейшем были отобраны наиболее эффективные соединения, разработаны лекарственные формы, выпущены коммерческие препараты, заполнившие впоследствии мировой фармацевтический рынок. Начиная с 1985 года, в фармацевтической индустрии происходят изменения, связанные с появлением новых биофармацевтических технологий, новых вспомогательных веществ и лекарственных форм (твердые дисперсии, липосомы, жидкие кристаллы, трансдермальные и водорастворимые формы и др.). Ответом на это было повторное возвращение к препаратам с ретиноидами, пересмотр многих составов и способов применения.

К недостаткам этой группы соединений следует отнести их местнораздражающее действие. Поэтому поиск новых веществ, аналогов витамина А, в последние годы позволил синтезировать несколько соединений, относящихся к этой фармакологической группе, но не обладающих раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки [20,26]. Для устранения этого эффекта рекомендовано также совместное применение ретиноидов с препаратами ванадия, цинка [12, 21], и окисленными растительными маслами [14].

Таблица . Ретиноиды, содержащиеся в различных лекарственных формах.

| Название ретиноида | Количество патентов, защищающих данную лекарственную форму | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Капсулы | Лосьоны | Гели | Мази |
| Ретинол | 1 | - | 2 | 3 |
| Ретинола ацетат | 3 | 4 | - | 6 |
| Ретинола пальмитат | 8 | 7 | 1 | 12 |
| Ретинола пропионат | - | - | 3 | 7 |
| Ретиналь | - | 2 | 6 | 6 |
| All-транс-ретиноевая кислота | 3 | 31 | 18 | 18 |
| 13-цис-ретиноевая кислота | 9 | 2 | 5 | 5 |
| 9-цис-ретиноевая кислота | 3 | 1 | 1 | 1 |
| α-Токоферил-13-цис- | - | 1 | - | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ретиноат | | | | |
| All-транс-ретиноевой кислоты этиламид | - | 1 | - | 1 |
| 13-цис-ретиноевой кислоты N-2,3 - диоксипропиламид | - | 2 | 1 | 2 |
| Цинкретиноат | - | 2 | 1 | - |
| Гексадецилтриметил-аммониевая соль all - транс-ретиноевой кслоты | - | 1 | - | - |
| Гексадецилтриметил-аммониевая соль 13-цис-ретиноевой кислоты | - | 1 | - | - |
| All-транс-4 - оксиретиноевая кислота | 1 | - | 4 | - |
| All-транс-4 - кеторетиноевая кислота | 1 | - | 4 | - |
| 13-цис-4-кеторетиноевая кислота | 2 | 1 | - | 1 |
| All-транс-7,8-дегидро-ретиноевая кислота | - | - | 3 | - |
| 13-цис-7,8-дегидро-ретиноевая кислота | - | 2 | 1 | 2 |
| All-транс-7,8- дегидро-ретиноевой кислоты N-п-карбокси-фениламид | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Ретиноевая кислота $C_{22}$ | 3 | 2 | 2 | 5 |
| Апокаротин | 3 | 1 | 1 | - |
| Апокаротеналь | - | 1 | - | - |

Патенты, описывающие лекарственные препараты с ретиноидами, начали публиковаться с 1976 г и продолжают появляться по настоящее время. Вначале были защищены составы с одним лекарственным веществом, затем с двумя и более. Ретиноиды включаются в многокомпонентные смеси с полифункциональными фармакологическими свойствами. Известны препараты, в которых ретиноиды сочетаются с ихтиолом, дегтем, вытяжкой из нафталанской нефти [6-8]. Для лечения тяжелых форм псориаза рекомендованы мази, включающие помимо ретиноида, мочевину или ее эфиры [15,19,22,23], содержащие ретиноиды и салициловую кислоту, борную кислоту или буру [32,15,16]. Совместное применение ретиноидов с кортикостероидами эффективно при лечении невоспалительных дерматозов [22]. В терапии некоторых кожных болезней используют препараты, с ретиноидами и антибиотиками, такими как эритромицин [8,16]. В большой группе лекарственных средств ретиноиды сочетаются с водо- и жирорастворимыми витаминами, [13,25], чаще всего с $\alpha$-токоферолом (витамином Е) и его эфирами, которые одновременно служат ингибиторами окисления [24,28,30,31].

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С РЕТИНОИДАМИ**

Из известных нам коммерческих препаратов на основе ретиноидов, наибольшее распространение в нашей стране получили твердые желатиновые капсулы для приема внутрь с 13-цис-ретиноевой кислотой под названием Роаккутан и такие же капсулы с этиловым эфиром ароматического аналога ретиноевой кислоты (этретинатом) под названием Тигазон (Рош, Швейцария). Эти лекарства зарегистрированы в ФГК МЗ РФ и разрешены к медицинскому применению в России. Первый - для лечения акне, второй - псориаза. Поскольку 13-цис-ретиноевая кислота является природным аналогом витамина А и свойственна нашему организму, то препарат Роаккутан менее токсичен по сравнению с препаратом Тигазон, который обладает выраженным гепатотоксическим действием. Кроме того, этретинат трудно метаболизирует в организме и обнаруживается в крови больных даже через 80 дней после прекращения лечения. Принимая во внимание тот факт, что все ретиноиды в большей или меньшей степени тератогенны, понятно, почему Тигазон ограниченно применяется в развитых странах мира и вытесняется на рынки Азии, Африки, Латинской Америки, России. В развитых Европейских странах и США специалисты отдают предпочтение новому препарату с коммерческим названием Неотигазон или Ацитретин, в котором в качестве активного компонента используется соответствующая этретинату кислота. Кислота метаболизирует значительно быстрее, чем ее этиловый эфир и выводится из организма в течение суток.

Кроме того для лечения вульгарных угрей разрешены к применению кремы: Ретин-А (фирма CILAG, LTD, Швейцария), Локацид (Labo-ratoires Pierre Fabre Dermatologie, Франция) и гель Деругин (фирма “Spofa“, Чехия), содержащие в качестве активного соединения полностью транс - изомер ретиноевой кислоты. Во Франции разработан и выпускается крем Ystheal, включающий ретиналь. Имеются сведения о применении крема Remederm Vitamin-Korpercreme (фирма Luis Widmer) с ретинола пальмитатом, $\alpha$-токоферола ацетатом, пантенолом, мочевиной и биостимуляторами. В 1980 году в ведущих дерматологических клиниках Москвы проходили клинические испытания четыре препарата, содержащие полностью транс-ретиноевую кислоту: Аэрол, крем и лосьон 0,05% (фирма Hofman La Roche, Швейцария) и Эудин, гель и крем 0,05% (фирма Nordmark-Werke GMBH, Германия). Эти дерматологические средства получили хорошие отзывы клиницистов, однако их закупка стала возможна только в настоящее время. В США, Англии и других европейских странах используется препарат Pure aktiv retinol, препарат фирмы RoC, (патент фирмы Johnson & Johnson, США), который в качестве активного соединения содержит ретинол и применяется для устранения морщин.

В ФНПП “Ретиноиды” разработаны препараты для местного применения Радевит и Мазь ретиноевая. Мазь

Радевит с витаминами: ретинола пальмитатом, α-токоферола ацетатом и эргокальциферолом. Обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим, репаративным и противозудным действием, нормализует процессы ороговения, усиливает защитную функцию кожи. Применяется для профилактики раннего старения кожи, в комплексной терапии больных ихтиозом и ихтиозиформными дерматозами; при себорейном дерматите, трещинах, эрозиях, ожогах, неинфицированных ранах и язвах, экземах, дерматитах, нейродермитах. Препарат Ретиноевая мазь на основе 13-цис-ретиноевой кислоты, оказывает антисеборейное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и им-муномодулирующее действие; усиливает процессы регенерации в коже; применяется для лечения папуло-пустулезных угрей, себореи, розовых угрей, перорального дерматита.

## РЕТИНОИДЫ В ФАРМАКОПЕЯХ ВЕДУЩИХ СТРАН МИРА

Наиболее широко ретиноиды представлены в фармакопее США, которая включает статьи на ретинол, его эфиры и их масляные формы. Из других ретиноидов до 1995 года в фармакопее США была представлена полностью транс-ретиноевая кислота (третиноин) и соответствующие препараты: крем, гель, раствор (лосьон). В 1995 году появилась статья на 13-цис-ретиноевую кислоту (изотретиноин).

Международная, британская, французская фармакопеи, фармакопеи Китая и Японии, как правило, включают статьи только на витамин А, его эфиры и их масляные формы. Британская фармакопея, кроме того, регламентирует свойства водорастворимой формы синтетических эфиров ретинола.

Государственная фармакопея СССР содержит статьи на ретинола ацетат кристаллический и раствор ретинола ацетата в масле; имеются частные фармакопейные статьи на ретинола пальмитат, его масляные растворы, капсулы.

## РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С РЕТИНОИДАМИ

Как показывает анализ литературных данных, ректальные формы на основе ретиноидов изучены мало. Якимец В.М. с соавторами [4,5] показал возможность использования суппозиториев, с витаминами А и Е, взамен препарата Аевит. При ректальном введении резорбция происходит быстрее, полнее и эффективнее, чем при других путях введения: пероральном или внутримышечном. По мнению авторов, применение суппозиториев обеспечивает более длительную циркуляцию витаминов в крови и не вызывает патоморфологических изменений в слизистой оболочке прямой кишки. При клиническом применении суппозиториев осложнений, связанных с применением витаминов, не отмечалось. Наблюдались благоприятные изменения со стороны сопутствующих заболеваний прямой кишки.

Другая группа исследователей [1-3] подтвердила преимущества применения свечей. Использование суппозиториев позволяет удачно сочетать положительные стороны энтерального и парентерального путей введения лекарственных веществ.

Учитывая особенности субстанции 13-цис-ретиноевой кислоты - плохую растворимость, неустойчивость, местнораздражающее действие, можно предположить целесообразность создания суппозиториев на её основе. Применение ректальной лекарственной формы позволит избежать нежелательного воздействия агрессивного содер-жимого желудка на лекарственное вещество, устранить раздражающее действие 13-цис-ретиноевой кислоты на слизистые оболочки, за-маскировать специфический запах, обеспечить равномерное и ме-дленное поступление ретиноида в печень и в большой круг кровообращения.

В ФНПП “Ретиноиды” разработан препарат Дерморетин - суппозитории с 13-цис-ретиноевой кислотой. Препарат обладает антисеборейным, себостатическим, противовоспалительным, керато- и иммуномодулирующим действием; эффективен при лечении тяжелых ре-цидивирующих форм угрей с сопутствующим себорейным процессом. В отличие от перорального препарата Роакутан свечи Дерморетин не раздражают слизистую оболочку желудка и не оказывают выраженного токсического действия на печень. Препарат успешно прошел клинические испытания. В 1996 году получен приказ Министерства здравоохранения РФ, разрешающий выпуск и применение препарата Дерморетин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретиноиды - синтетические и природные аналоги витамина А представляют собой новый класс биологически активных соединений. Они широко вошли в клиническую практику экономически развитых стран Европы и Америки. Ретиноиды используются в онкологии, иммунологии, гематологии; способность влиять на морфогенетические процессы эпителиальных и мезенхимных клеток и тканей делает их весьма эффективными в терапии тяжелых заболеваний кожи. Для практического применения наиболее перспективны эфиры витамина А, в том числе α-токоферилретиноат, 13-цис-ретиноевая кислота, ацитретин и некоторые другие синтетические аналоги витамина А. Ретиноиды могут входить в состав капсул, таблеток, мазей, эмульсий, кремов, гелей, лосьонов, реже - липосом, ниосом, жидких кристаллов, водорастворимых дериватов и суппозиториев, сочетаться с другими лекарственными веществами, витаминами, микроэлементами.

Литература:


1. Сологуб Л.В., Сагиндыкова Б.А., Бузовский А.Н. // Фармация.- 1982.-Т.31, N 3.- С.53-55.
2. Сологуб Л.В., Шмулович В.Г. и др. // Науч. тр. ВНИИФ,1990.-Т.28.-С.114-118.
3. Сологуб Л.В., Абрамович Р.А. // Актуальные проблемы фармацевтичес-кой технологии: Науч. тр. ВНИИФ.- 1994.- Т.32.- С.96-101.
4. Сонин Д.Б. // Вестн. дерматол. и венерол.- 1992.- N 10, С.43-44.
5. Якимец В.М., Якимец О.М., Василенко Ю.К., и др. // Фармация.- 1980.- Т.29, N6.- С.9-12.
6. Якимец В.М., Якимец О.М., Василенко Ю.К., и др. // Там же,- 1982.-Т.31, N 3.- С.61-62.
7. Заявка 2620851 ФРГ / Tonkin N. G., Karagjosov S. K. - Заявл. 11.05.76; Опубл. 02.12.76.
8. Заявка 2620852 ФРГ / Tonkin N. G. Karagjosov S. K. - Заявл. 11.05.76; Опубл. 02.12.76.
9. Заявка 2802924 ФРГ / Grupper C. - Заявл. 24.01.78; Опубл. 27.07.78.

10. Заявка 3713492 ФРГ / Handjani R. Ribier A. Vanlerberghe L.-Заявл. 22.04.87; Опубл. 29.10.87.
11. Заявка 3800972 ФРГ / Asche K.W., Heimpel H.- Заявл. 15.01.88; Опубл. 27.07.89.
12. Заявка 3815221 ФРГ / - Заявл. 04.05.88; Опубл. 23.11.89.
13. Заявка 3827476 ФРГ / Grollier J.- Заявл. 12.08.88; Опубл. 23.02.89.
14. Заявка 3934010 ФРГ / Hutas I., Szabo A., Pribek F. Заявл. 12.10.88; Опубл. 19.04.90.
15. Заявка 2645747 Франция / Dietlin F., Fredi D.- Заявл. 03.04.89; Опубл. 19.10.90.
16. Заявка 0334486 ЕПВ / Davis W., Batt M., Ridge B.-Завл. 21.02.89; Опубл. 27.09.89.
17. Заявка 0350438 ЕПВ / Herzog P.- Заявл. 07.06.89; Опубл. 10.01.90.
18. Заявка 0391033 ЕПВ / Ruey J., Van Scott E.- Заявл. 07.02.90; Опубл. 10.10.90.
19. Заявка 0577215 ЕПВ / Liversidge G., Liversidge E., Sarpotdar P.- Заявл. 29.06.93; Опубл. 05.01.94.
20. Заявка WO 87/04617 Междунар. PCT / Moberg S.- Заявл. 04.02.87; Опубл. 13.08.87.
21. Заявка WO 90/06751 Междунар. PCT / Parish H., Purcell W..- Заявл. 13.12.89; Опубл. 28.06.90.
22. Заявка WO 92/07586 Междунар. PCT / Ridge B., Davis W.- Заявл. 31.10.90; опубл. 25.10.91.
23. Заявка WO 93/15740 Междунар. PCT / Kligman A.- Заявл. 29.01.93; Опубл. 19.08.93.
24. Заявка WO 93/21904 Междунар. PCT / Quigley J., Goodman H.- Заявл. 20.04.93; Опубл. 11.11.93.
25. Заявка WO 94/01088 Междунар. PCT / Lalvani K.- Заявл. 08.07.93; Опубл. 20.01.94.
26. Пат. 360160 Австрия / - Заявл. 21.06.78; опубл. 29.12.80.
27. Пат. 3950418 США / Bollag W., Ruegg R., Ryser G.- Заявл. 23.09.74; Опубл. 13.04.76.
28. Пат. 4034114 США / Yu Ruey J., Van Scott E.- Заявл. 15.09.76; Опубл. 05.07.77.
29. Пат. 4224319 США / Marcadet E.- Заявл. 31.07.79; Опубл. 29.09.80.
30. Пат. 4999348 США / Cioca G., Hayward J. и др. - Заявл. 11.12.87; Опубл. 12.03.91.
31. Пат. 5252604 США / Nagy C., Quick T., Sapiro S.- Заявл. 10.07.92; Опубл. 12.10.93.
32. Пат. 5260066 США / Wood L., Calton G.,- Заявл. 16.01.92; Опубл. 09.11.93.
33. Заявка 2609575 ФРГ / Bolderson I.- Заявл. 08.03.76; Опубл. 30.09.76.

УДК 577.161.1:616.36-099

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ РЕТИНОИДОВ

*К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев, В.И. Ноздрин*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** На лабораторных грызунах показано, что гепатотоксичность 13цРК при ректальном введении выражена менее, чем при оральном. Накожное нанесение РП в виде мази также в меньшей степени повреждает печень, чем оральное его введение. Эти сведения важны при выборе лекарственной формы с ретиноидами.
**Ключевые слова:** 13-цис-ретиноевая кислота, ретинола пальмитат, гапатотоксичность.

**Summary.** Toxicological studies of rectal and oral formulations of 13-cis-retinoic acid, indicated greater hepatotoxicity of the oral drug in rodents. Similarly, topical and oral administration of retinol palmitate showed greater hepatotoxicity of the oral drug as well. These data must be of value in selection of pharmaceutical formulations for retinoid therapy.
**Key words:** 13-cis-retinoic acid, retinol palmitate, hepatotoxicity.

При длительном применении ретиноидов в виде капсул (Тигазон, Роаккутан) их лечебный эффект развивается на фоне интоксикации организма, связанной с передозировкой препарата. Одним из возможных путей снижения отрицательного влияния ретиноидов на организм является замена лекарственной формы и соответственно пути введения лекарственного вещества в организм. Поэтому целью настоящей работы было исследование токсических свойств суспензии 13-цис-ретиноевой кислоты (13цРК) и масляного раствора ретинола пальмитата (РП) в сравнении с применением суппозиториев и мазей с этими веществами.

Опыты были поставлены на крысах-самцах линии Вистар массой 200-220 г, которым ежедневно ректально и перорально вводили в суппозиториях и масляной суспензии 13цРК в дозах от 0,1 до 100 мг/кг/сут. Критерием оценки токсичности служила выживаемость животных при длительном введении.

Установлено, что при введении масляной суспензии в дозе 5 мг/кг/сут через 90 дней выжило 4 животных, к этому времени при введении той же дозы 13цРК в виде суппозиториев выжило 10 животных. При увеличении дозы до 10 мг/кг/сут в первом случае выжило лишь 2 крысы, а во втором случае 7. Следовательно у крыс оральный способ введения ретиноида, является более токсичным, чем ре-ктальный.

Этот вывод подтвердили и данные гистологического исследования печени как органа, в котором происходят основные метаболические превращения 13цРК. Строение печени крыс, получавших препарат в дозах 0,1-1 кг/кг/сут, при обоих способах введения, не отличалось от такового у интактных животных. Печеночные дольки были хорошо выражены, имели четкую структуру и ориентацию. У крыс, получавших 13цРК в дозе 5 мг/кг/сут орально, отмечается изменение тинкториальных свойств гепатоцитов периферии долек - снижение базофилии ядер, более светлая цитоплазма с признаком вакуолизации. По ходу синусоидов обнаружены единичные эозинофилы. Общая гистологическая структура печени не нарушена. Введение препарата в дозе 10 мг/кг/сут орально приводило к нарушению упорядоченности расположения печеночных балок, уменьшению их толщины, значительным колебаниям размеров ядер гепатоцитов и степени их базофилии. При этом появлялись гиперхромные ядра, клетки со слабо базофильными ядрами. Цитоплазма гепатоцитов по периферии долек слабо воспринимала красители. Вокруг центральных вен гепатоциты отличались нормальным расположением и

тикториальными свойствами. Зоны некроза гепатоцитов не выявлялись. Имели место умеренная перивазальная полиморфоклеточная инфильтрация, увеличение количества мононуклеаров по ходу синусоидов. У крыс, получавших ретиноид в суппозиториях, изменения в печени имели ту же направленность, что при оральном введении, но были выражены в меньшей степени. Гепатоциты периферии долек, несмотря на признаки дистрофии, сохраняли способность окрашиваться эозином.

Эти данные позволяют заключить, что 13цРК проявляет признаки гепатотоксичности. При оральном введении они выявляются, начиная с дозы 5 мг/кг/сут, при ректальном введении - с дозы 10 мг/кг/сут.

При изучении преимуществ накожного пути введения РП перед традиционным энтеральным поступлением его в организм опыты были поставлены на молодых крысах-самках линии Вистар, массой 80-90г, в каждой группе по 8-9 животных. Готовили стабилизированные растворы РП в соевом масле и мази с РП в концентрациях 0,001%, 0,005%, 0,01%, 0,05%, 0 ,1%, 0,5%, 1% и 5%. Растворы вводили ежедневно в течение 2-х недель per os по 0,2 мл. Мазь в количестве 0,2 г наносили ежедневно на выстриженный участок кожи межлопаточной области спины. Через 1 час от последнего введения/нанесения животных умерщвляли хлороформом. Гистологические срезы кожи и печени окрашивали рутинными красителями. О токсическом действии РП судили по наличию признаков дистрофии (зернистой, вакуольной, балонной) в гепатоцитах и по наличию периваскулярных моно- и полинуклеарных скоплений в междольковой соединительной ткани печени. Специфическую активность оценивали в мкм по толщине эпидермального слоя, измеренного с помощью окулярмикрометра и по величине его митотической активности (числу метафазных пластинок).

Таблица 1. Влияние ежедневного нанесения на кожу 0,2 г мази с РП, 15-й день опыта, крысы-самки Вистар, n=8-9

| №№ | Конц. РП в мази,% | Толщ. эпидерми-са, мкм | Метафазн. пластинки, ‰ | Конц. РП в крови, мкг/мл | Периваску-литы в печени | Дистрофия гепатоцитов |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Интактные | 60 ± 3 | 7 ± 0,3 | 0,51± 0,11 | - | - |
| 2 | Маз.основа | 55 ± 4 | 7 ± 0,2 | 0,66 ±0,11 | + | - |
| 3 | 0,005 | 67 ± 4 | 8 ± 0,4 | 1,09 ±0,40 | - | - |
| 4 | 0,01 | 68 ± 4 | 7 ± 0,6 | 1,99 ±0,41 | - | - |
| 5 | 0,05 | 73 ± 6 | *12 ± 0,6 | 1,70 ±0,20 | - | - |
| 6 | 0,1 | *77 ± 5 | *11 ±0,4 | 1,40 ±0,22 | - | - |
| 7 | 0,5 | 52 ± 3 | 4 ± 0,2 | *2,04 ±0,38 | - | - |
| 8 | 1 | 49 ± 5 | 0,3 ± 0,05 | *7,47±0,10 | - | - |
| 9 | 5 | 40 ± 5 | 0,5 ± 0,01 | *5,80±0,90 | ++ | зернистая |

Примечание: * - P<0,05 по отношению к воздействию 2

Таблица 2. Влияние ежедневного введения 0,2 мл раствора РП в масле per os, 15 день опыта, крысы-самки Вистар, n=8-9.

| №№ | Конц. РП в растворе, % | Толщ. эпидерми-са, мкм | Метафазн. пластинки, ‰ | Конц. РП в крови, мкг/мл | Периваску-литы в печени | Дистрофия гепатоцитов |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Интактные | 60 ± 3 | 7 ± 0,3 | 0,51 ± 0,11 | - | - |
| 2 | Масло | 54 ± 4 | 7 ± 0,2 | 0,60 ± 0,14 | - | - |
| 3 | 0,001 | 58 ± 4 | 7 ± 1,0 | 2,10 ± 0,40 | - | - |
| 4 | 0,005 | 61 ± 6 | 8 ± 0,7 | *2,80 ± 0,46 | - | - |
| 5 | 0,01 | 68 ± 4 | 8 ± 0,6 | *4,60 ± 0,42 | - | - |
| 6 | 0,05 | 66 ± 5 | 9 ± 0,7 | *5,80 ± 0,49 | - | - |
| 7 | 0,1 | 56 ± 6 | 8 ± 0,9 | *5,70 ± 0,50 | - | зернистая |
| 8 | 0,5 | *70 ± 6 | 10 ± 0,1 | *10,61 ± 0,62 | + | зернистая |
| 9 | 1 | *75 ± 7 | 12 ± 1,0 | *11,20 ± 0,52 | ++ | зерн./вак. |
| 10 | 5 | *72 ± 6 | 12 ± 1,1 | *14,20 ± 0,78 | +++ | зерн./вак. балонная |

Примечание: зерн. - зернистая; вак. - вакуольная;
*- P<0,05 по отношению к воздействию 2.

Полученные результаты (таблицы 1, 2) позволяют считать, что при накожном нанесении мазей с РП специфическая активность в зоне нанесения препарата развивается при более низких концентрациях РП (0,05-0,1%), чем при пероральном введении. При этом концентрация ретиноида в крови повышается примерно в 3 раза, а признаки токсического действия на печень не выявляются.

При системном (per os) способе введения РП аналогичный специфический эффект развивается, начиная с концентрации 0,5%. При этом содержание лекарственного вещества в крови увеличивается в 10 и более раз. А в печеночных клетках развивается выраженная дистрофия - от зернистой до балонной. Разрушение печеночной ткани сопровождается видимо освобождением аутоантигенов, в ответ на которые в соединительной ткани вокруг сосудов концентрируются клетки макро- и микрофагальных рядов, а также лимфоцитарные клетки.

Таким образом, при местном нанесении РП его действие на кожу проявляется на фоне меньшей гепатотоксичности, чем при оральном. Полученные сведения должны быть приняты во внимание при разработке лекарственных форм, содержащих ретиноиды.

УДК 577.161.1:615.26

## АЦИТРЕТИН - НОВЫЙ РЕТИНОИД ДЕРМАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ( ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ )

*В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков.*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** Краткий обзор литературы содержит сведения по специфическому действию на кожу, действию на систему иммунитета, данные по фармакокинетике, фармакологии и по возможностям клинического применения нового ретиноида - ацитретина. Отмечены его преимущества перед тигазоном.
**Ключевые слова:** витамин А, ретиноиды, ацитретин, тигазон.

**Summary**. The pharmacology and pharmacokinetics of the new retinoid Acitretin are reviewed. Data have been reported on specific action of this retinoid on the skin and immune system. Acitretin has been shown to be superior to Tigason. Potential clinical use of Acitretin has also been discussed.
**Key words:** vitamin A, retinoids, Acitretin, Tigason.

В последние десятилетия за рубежом и в России в дерматологической практике получил распространение препарат Тигазон фирмы Рош. Он оказался эффективным в лечении псориаза и целой группы заболеваний, сопровождающихся нарушением процессов кератинизации. Основными недостатками этого препарата являются высокая общая токсичность и эмбриотоксичность, а также способность к кумуляции на длительное время. Начиная с 1988 г. фирма Рош начала сокращать продажу Тигазона и расширять внедрение Ацитретина (АР). АР уже разрешен к применению в Бельгии, Люксембурге, Новой Зеландии, зарегистрирован в Дании, Уругвае, Чили и др. Ведутся работы по его клиническому внедрению в Австрии и Франции. Основным преимуществом АР в сравнении с Тигазоном при тех же клинических эффектах является быстрое выведение из организма и низкая способность к кумуляции, что значительно снижает риск тератогенности. Все это может служить основанием для постановки вопроса о целесообразности воссоздания аналогичного препарата в России.

**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Специфическое для АР действие на эпителиальные структуры кожи пока не выявлено. Однако эпидермальный эффект этого препарата близко напоминает аналогичные эффекты других ретиноидов. Наиболее полно действие ретиноидов на эпителий кожи описано в работе Carlesimo и др. [15]. Согласно этим авторам, под действием ретиноидов происходит:
- накопление в цитоплазме кератиноцитов базального и супрабазального слоев эпидермиса ШИК-позитивных веществ;
- гиперплазия эпидермиса с утолщением зернистого слоя;
- повышение активности кислой фосфатазы в кератиноцитах зернистого слоя;
- рост активности СДГ в мальпигиевом слое эпидермиса.

Ультраструктурно введение ретиноидов сопровождается:
- уменьшением толщины пучков тонофиламентов в кератиноцитах эпидермиса;
- фрагментацией и дезорганизацией пучков тонофиламентов как в цитоплазме клеток, так и в десмосомах;
- увеличением в цитоплазме кератиноцитов количества свободных рибосом и полисом;
- скоплением мелкозернистого вещества в базальном слое эпидермиса;
- появлением в клетках скоплений липидов и миелиновых структур.

Сыворотка больных, леченных АР, способна в культуре ткани тормозить пролиферацию кератиноцитов. 13-цис-ретиноевая кислота таким свойством не обладала. Эти данные трактуются, как возможность опосредованного влияния АР на процессы пролиферации эпителиоцитов [16]. В дополнение к этому, по нашим данным [4,6], действие ретиноидов на эпителий кожи сопровождается расширением межклеточных промежутков, ослаблением связи кератиноцитов между собой, облегчением отделения роговых чешуек от подлежащего слоя. Под действием соединений этой группы волосяные фолликулы переходят в стадии катагена и анагена, а в сальных железах увеличивается содержание базальных себоцитов и снижается количество терминально дифференцированных, превращающихся в кожное сало клеток. Для всех эпителиальноклеточных структур кожи действие ретиноидов сопровождается общими морфогенетическими проявлениями: усилением процессов пролиферации, омоложением клеточной популяции и снижением терминальной дифференцировки клеток.

Влияние ретиноидов на мезенхимноклеточные структуры кожи изучено слабо. По данным Cunliffe и Wood [16], которые обобщили материалы симпозиума “Retinoids: 10 years on “, действие ретиноидов способствует образованию коллагена, подавляет синтез коллагеназы, снижает хемотактическую активность фибробластов. Эти эффекты могут осуществляться за счет эпидермальных цитокинов и включать в себя действие на генную экспрессию. Авторы подчеркивают, что имеющиеся сегодня экспериментальные данные в этой области подчас разноречивы и сложны для трактовки.

По нашим данным [3, 6], действие ретиноидов сопровождается накоплением в сосочковом и верхних отделах сетчатого слоев функционально активных макрофагов и клеток лимфоидного ряда, среди которых преобладают Т-лимфоциты. На мигрирующих в эпидермис Т-клетках при этом увеличивается содержание молекул интегринового ряда (LFA-1), рецепторами для которых служат соответствующие молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 на кератиноцитах [14]. В ряде исследований мы наблюдали увеличение под действием ретиноидов содержания в соединительной ткани кожи тучных клеток [3-5]. Имеются сообщения о влиянии ретиноидов на эндотелиоциты сосудов микроциркуляторного русла [30].

В литературе накоплены данные о возможной роли клеток ассоциированной с кожей иммунной системы в регуляции процессов пролиферации кератиноцитов. Согласно этим данным, эндотелиоциты посткапиллярных венул содержат на поверхности рецепторы, к которым прикрепляются лимфоциты, перед тем как попасть в экстраваскулярное пространство. Мигрировавшие таким образом лимфоциты могут проникнуть в эпидермис и вступать во взаимодействие с клетками Лангерганса, макрофагами, кератиноцитами и своими гомологами.

Предложены различные схемы таких межклеточных взаимодействий, сущность которых состоит в следующем. Мигрирующие в эпидермис Т-клетки контактируют с антигенами и макрофагами, выделяющими альфа-интерферон. Последний активирует и индуцирует появление лейкоцитарного антигена человека (DR) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) на кератиноцитах. Связывание Т- лимфоцитов с кератиноцитами модулируется через взаимодействие лимфоцитарного функционального антигена LFA-1 и ICAM-1. Высвобождаемые кератиноцитами цитокины влияют, в свою очередь, на Т-клетки, приводя к развитию пролиферативного ответа или ингибирующего действия. Выделение эпидермального хемотактического фактора для лимфоцитов кератиноцитами, может стимулировать дальнейшее поступление лимфоцитов в эпидермис [15].

Из многочисленных сообщений [1-5, 7, 8], известно, что действие ретиноидов сопровождается образованием аутоэритроцитарных антител, общей активацией миелопоэза, усилением образования эффекторных форм лимфоцитов, увеличением количества и повышением функциональной активности макрофагов. Все эти данные соответствуют концепции, согласно которой ретиноиды влияют на связь кератиноцитов с иммунной системой кожи, регулируют синтез кератина и влияют на различные компоненты иммунитета. Так, Тигазон, в частности, может нормализовать продукцию цитокинов, таких как интерлейкин-2 и фактор ингибирования миграции лимфоцитов.

Таким образом, хотя специфические эффекты АР на эпителио-мезенхимальные взаимоотношения в коже не выявлены, по аналогии с приведенными выше данными можно полагать, что дерматотропное действие этого препарата обеспечивается как прямым, так и опосредованным через иммунную систему действием.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика АР представлена в обстоятельных исследованиях Gollnick и др. [19] и Brindley [9], обобщена в работе Brindley [13] и может быть представлена следующим образом. АР является первым метаболитом тигазона, который в дальнейшем превращается в кислый 13-цис-изомер. После перорального приема АР в виде готовой капсулированной лекарственной формы с пищей (исследовано на добровольцах, поскольку данные о всасываемости АР из пищеварительного тракта грызунов противоречивы) пиковая концентрация вещества в плазме наступает через 4 часа. Средняя абсолютная биодоступность АР составляет примерно 59 % с высокой степенью вариабельности у отдельных субъектов. Прием препарата с пищей повышает биодоступность АР. Биодоступность АР в капсулах составляет около 60 %, в суспензии - более 70%. Препарат распространяется по тканям и органам тела. В сравнении с тигазоном, АР не накапливается в жировой ткани и полностью метаболизируется. В дозах 10-50 мг/сут АР не кумулирует. Максимальная концентрация АР после приема внутрь в крови наблюдается через 2-6 часов и возвращается к исходному уровню через 14 часов. Период полураспада равен примерно 50 час. Максимальная концентрация вещества в крови при однократном введении препарата в дозе 50 мг составляет приблизительно 400 нг/мл. Метаболиты выводятся с желчью и через почки. Через 20 часов после однократного введения методом ВЭЖХ препарат в крови не обнаруживается.

## ФАРМАКОЛОГИЯ

Некоторые сведения о фармакологических свойствах АР, полученные на человеке, можно найти в обобщении Cunliffe и Wood [16], из которого следует, что:

- в отличие от тигазона АР не накапливается в жировой ткани. Это свойство снижает его тератогенность и позволяет применять у пациенток детородного возраста;
- образование метаболита - 13-цис-АР не зависит от возраста;
- у пожилых пациентов уровень концентрации АР в крови является более стабильным, чем у молодых;
- у больных с почечной недостаточностью АР выводится наполовину дольше, чем у здоровых людей;
- производные АР могут всасываться через кожу и давать повышение его содержания в крови;
- АР может повышать в крови содержание триглицеридов, печеночных ферментов, увеличивать содержание сперматозоидов в эякуляте;
- не исключена возможность превращения АР в тигазон, который может выявляться в крови после приема препарата.

## ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В литературе имеются данные об эффективности АР как при моногенных нарушениях кератинизации (ихтиозы, ихтиозиформные эритродермии, ладонно-подошвенные кератодермии, фолликулярный дискератоз Дарье и др.), так и при мультифакториальных (псориаз, неинфекционные пустулезы, красный волосяной лишай Девержи) [17]. Эффективная доза препарата - 25-35 мг/сут у взрослых; у детей - 0,5-0,9 мг/сут [11]. Препарат назначают в капсулах по 10 мг. Препарат применяется в виде монотерапии (наружно при этом назначаются только индифферентные мази) в сочетании с ПУВА или ультрафиолетовым облучением. При Х-сцепленном рецессивном ихтиозе препарат применялся у 8 больных в дозе 35 мг/сут с хорошим эффектом. Продолжительность ремиссии 4-6 недель, рекомендуемая поддерживающая доза - 10-20 мг/сут [14]. При рецессивных ихтиозиформных эритродермиях эффективная доза - 10-60 мг/сут, поддерживающая - 10 мг/сут [22], при буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии эффективная доза ниже -10-30 мг/сут. Имеются сообщения о хорошем клиническом эффекте АР у отдельных больных с фолликулярным дискератозом Дарье, ладонно-подошвенными кератодермиями, вариабельной эритрокератодермией [22].

Более обширная информация содержится в литературе о лечении псориаза. Показано, что постепенное повышение дозы АР с 10 до 50 мг/сут обеспечивает лучшую переносимость лечения при равном клиническом эффекте по сравнению со средними дозами 30 мг/сут [9]. Комбинированное применение АР с ультрафиолетовым облучением оказалось более эффективным, чем оба метода лечения в отдельности, при этом для достижения клинического выздоровления требуется меньшее количество процедур и меньшая на 20% доза облучения [27,21]. Хороший результат получен также при комбинированном лечении АР с ПУВА с применением триметилпсоралена

в виде ванн [24]. Назначив дозу 35-60 мг/сут АР, удалось добиться клинической ремиссии у больного генерализованным пустулезным псориазом [22].

В группе неинфекционных пустулезов, обычно резистентных к лечению, с помощью АР получены обнадеживающие результаты [22, 23]. Применявшаяся доза - 30 мг/сут. Заметное улучшение состояния кожи наблюдалось у 2 больных красным волосяным лишаем Девержи (дозы АР - от 25 до 50 мг/сут) [22].

Таким образом, АР является высокоэффективным препаратом для лечения нарушений кератинизации, эффективность которого хотя и не превышает таковую у Тигазона, но достигается меньшими дозами препарата, и, что особенно важно, при значительно меньшем риске тератогенности. Модуляция кератинизации - лишь одна из сторон действия препарата. Возможности его применения в предотвращении и терапии предопухолевых и опухолевых процессов, фототоксических реакций, воспалительных и иммунных нарушений в настоящее время широко исследуются за рубежом. В частности, АР оказался эффективен в лечении красного плоского лишая в дозе 30 мг/сут; за 8 недель достигнута ремиссия или значительное улучшение у 64% больных, в контрольной группе - у 13% [25].

**ПРЕИМУЩЕСТВА АЦИТРЕТИНА ПЕРЕД ТИГАЗОНОМ**

Первым синтетическим ретиноидом, который был введен в дерматологическую практику, был Тигазон, а не АР, поскольку считалось, что АР у человека плохо всасывается из пищеварительного тракта. Позже это было опровергнуто. В настоящее время на рынке лекарств АР вытесняет Тигазон. У пациентов, леченных Тигазоном, в плазме обнаруживается в высоких концентрациях АР и его метаболит - 13-цис-АР. У больных, получавших АР, это вещество и его метаболит также выявляются, но Тигазон выявить не удается. Биодоступность АР и Тигазона примерно одинакова (около 60%). Но у пациентов, принимавших АР с пищей, биодоступность выше, чем для Тигазона. Период полувыведения АР - 5060 часов, 13-цис-АР - около 100 часов, Тигазона - около 100 дней. При длительном применении АР (2-7 мес) через 1 месяц после отмены препарата вещество обнаруживается в плазме в концентрации 2 нг/мл (для сравнения: нормальный уровень концентрации ретиноевой кислоты - 5нг/мл, и при этом риска тератогенности нет). Период воздержания от беременности при лечении Тигазоном - 2 года после отмены препарата, а при лечении АР - 2 месяца. Клиническая эффективность АР приблизительно равна таковой у Тигазона, но АР почти не влияет на экскрецию кожного сала, что дает определенные преимущества при лечении нарушений кератинизации, где салоотделение снижено. Лечебные дозы АР (25-35 мг/сут в европейских странах и 50 мг/сут в США) ниже, чем для тигазона (50-75 мг/сут). Побочное действие АР чаще наблюдается при увеличении дозы до 50 мг/сут и выше. Лечебный эффект Тигазона всегда протекает на фоне его токсического действия [20, 28].

Зарубежный опыт применения АР обобщен в работе Maicoux D. [26], опубликован и распространяется московским представительством фирмы Рош отдельным оттиском на русском языке. Данные этой работы были приведены проф. В.В. Владимировым, доклад которого был заслушан на республиканском научном симпозиуме “ Пролиферативные заболевания кожи ” в 1996 г.

Литература:


1. Альбанова В.И. // Мед. газета, 1992, № 88 (5313), с.8.
2. Альбанова В.И. // Тез. докл. науч.-практ. конференции “ Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике”, Москва, 1992, с. 319.
3. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. // Успехи соврем. биологии, 1983, с. 358.
4. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др. // Успехи соврем. биологии, 1986, № 2, с. 215.
5. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И., Никифоров С.А. и др. // Успехи соврем. биологии, 1990, № 3(6), с. 410.
6. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. // В сб.: Ретиноиды. Изд. АО “Ретиноиды”, Москва, 1995, вып. 3, с. 12.
7. Ноздрин В.И., Субботин С.М. // Вопросы онкологии, 1983, № 9, с. 96.
8. Albanova V.I. // Abstracts of the 15th Congress of Estonian dermato-venerologists, Tartu, 1992, p. 21.
9. Berbis P. et al. // Dermatologica, 1989, v. 178, p. 88.
10. Bergner Th., Ruzicka Th., Przybilla B. // Zeitschrift fur Hautkrankheiten, 1991, b. 66,suppl. 4, s. 44.
11. Blauchet-Bardon C., Nazarro V., Rognin C. et al. // Journal of American Academy of dermatology, 1991, v. 24, p. 982.
12. Brindley C.J. // Dermatologica, 1989, v. 178, p. 79.
13. Brindley C.J. // Retinoids today and tomorrow, 1988, N 10, p. 4.
14. Bruckner-Tuderman L. et al. // Archives of dermatology, 1988, v. 178, p.88.
15. Carlesimo O.A., Bottoni U., Innocenzi D. et al. // Proceedings of the satellite symposium to the lst Congress of the European Academy of dermatology and venereology, 1989, p. 17.
16. Cunliffe W.J., Wood E.J. Foreword. // Retinoids: 10 years on, 1990, p. 1.
17. Geiger J.-M., Czarnetzki B.M. // Dermatologica, 1988, v. 176, p. 182.
18. Gollnick H. // Zeitschrift fur Hautkrankheiten, 1991, b. 66, suppl. 4, s. 39.
19. Gollnick H., Rinck G., Bitterling T. et al. // Zeitschrift fur Hautkrankheiten, 1990, N 1, p. 40.
20. Dooren-Greebe van R.J., Kerkhof van de P.C.M., Chang A. et al. // Acta Derm. Venereol (Stockh.), 1989, v. 69, p. 344.
21. Iest J., Boer J. // British journal of dermatology, 1989, v. 120, p. 665.
22. Kerkhof van de P.C.M., Dooren-Greebe van R.J., Steijlen P.M. // Proceedings of the satellite symposiun to the lst Congress of the European Academy of dermatology and venereology, 1989, p. 23.
23. Lassus A., Geiger J.-M. //British journal of dermatologi, 1989, v. 119, p. 755.
24. Lauharanta J., Geiger J.-M. // British journal of dermatology, 1989, v. 121, p. 107.
25. Laurberg G. et al. // Journal of American Academy of dermatology, 1991, v. 24, p. 434.
26. Marcoux D. // Материалы клинической конференции в Монреале. Москва, Рош, 1996, с. 1.
27. Ruzicka T., Sommerburg C., Braun-Falco O., et al. // Archives of dermatology, 1990, v. 126, p. 482.
28. Saurat J.-H. // Proceedings of the satellite symposium to the lst Congress of the European Academy of dermatology and venereology, 1989, p. 27.
29. Thieie B.// Zeitschrift fur Hautkrankheiten, 1991, b. 66, suppl. 4, s. 49.
30. Wood E.J. // Retinoids today and tomorrow, N 23, p. 14.

УДК 577.161.1:611.771

# ВЛИЯНИЕ РЕТИНОИДОВ НА ЭПИТЕЛИЙ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

*В.И. Ноздрин.*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** В опытах на мышах и крысах показано, что ретиноевая кислота в водорастворимой форме и в форме ее метилового эфира и этил-1-этоксикарбонил-4-оксоретиноат (ретиноид $C_{20}$) приводят к утолщению эпидермиса и разрастанию волосяных фолликулов. Вещество с укороченной боковой цепью - ретиноид $C_{15}$ (этил-1- этоксикарбонил-4-оксо-β-ионилиденацетат) таким свойством не обладает. Изменения эпителия кожи, возникающие под действием этерифицированной формы ретиноевой кислоты, проявлялись при энтеральном и парэнтеральном способах введения и были выражены наиболее ярко, если вещество вводили под кожу. Введение животным водорастворимой формы ретиноевой кислоты сопровождалось повышением митотической активности эпителия и увеличением содержания клеток с низкой плоидностью

**Ключевые слова:** ретиноиды, ретиноевая кислота, эпидермис.

**Summary.** Studies in mice and rats have shown that methyl retinoate, ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-oxoretinoate (retinoid $C_{20}$) and a water-soluble formulation of retinoic acid induce the thickening of epidermis and the growth of hair follicles. The retinoid with shortened side chain, ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-oxo-β-ionylideneacetate (retinoid $C_{15}$), does not produce such effects. Both enteral and parenteral administration of retinoic acid ester caused changes in skin epithelium, though subcutaneous injections of this retinoid gave the most manifested effects . When administered to laboratory animals, the water-soluble formulation of retinoic acid enhanced mitotic activity of epithelium and increased the number of the epithelial cells low both in ploidy and in RNA.

**Key words:** retinoids, retinoic acid, epidermis.

Ретиноиды представляют собой класс искусственно синтезированных веществ, по своей структуре близких к метаболитам витамина А. Они обладают рядом свойств витамина А, а в отдельных случаях могут превосходить их.

Клинические наблюдения показывают перспективность применения ретиноидов при лечении акне, ихтиоза, псориаза, кератоакантомы /14/, эритрокератодермии /12/ и других заболеваний кожи, с которыми связаны нарушения процессов размножения, дифференцировки и ороговения эпидермиса, Это определяет целесообразность исследований влияния ретиноидов на эпидермис как в отношении изучения механизма их действия, так и в отношении отбора наиболее перспективных соединений. В настоящей работе приводятся данные о влиянии 4-х ретиноидов на эпителий кожи в эксперименте.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на молодых половозрелых лабораторных грызунах обоего пола: крысах линии Вистар и мышах, беспородных и линии $F_1$(C57Bl/6xCBA). Вид, количество и линия животных указаны в таблицах. В качестве ретиноидов использовали полностью транс-метилретиноат, водорастворимую форму ретиноевой кислоты, ретиноиды $C_{15}$ и $C_{20}$. Вещества отличались в основном длиною боковой цепи и напоминали природные метаболиты витамина А и близкие к ним соединения. Дозы и способы введения веществ указаны в таблицах. В конце каждого эксперимента животных умерщвляли хлороформом, кусочки кожи фиксировали, заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали рутинными красителями. В препаратах кожи методом проекционной зарисовки определяли в усл. ед. толщину эпидермиса и площадь волосяных влагалищ. Для подсчета митотической активности за 12 час до забоя животным внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл 0,2М раствора 5-фтордезоксиуридина и в дальнейшем подсчитывали количество клеток базального слоя эпидермиса, базальной части наружного корневого влагалища и волосяной матрицы, находящихся на стадии профазы митоза. Для цитофотометрических исследований относительного содержания в клетках ДНК и РНК срезы при стандартных условиях окрашивали по методу Фельгена и галлоцианинхромовыми квасцами. Оптическую плотность комплекса ДНК-фуксин в базальном, шиповатом слоях эпидермиса, в базальной части наружного корневого влагалища и комплекса РНК-галлоцианин в шиповатом слое эпидермиса и супрабазальной части наружного корневого влагалища определяли точечным методом на цитофотометре Зето-пан-Рейхерт. Диплоидный эквивалент ДНК определяли фотометрией лимфоцитов мозгового вещества тимуса от тех же животных. Срезы тимуса обрабатывали и окрашивали одновременно со срезами кожи. Полностью транс-метилретиноат вызывал утолщение эпидермиса и увеличение площади волосяных фолликулов. Эффект наиболее выражен при введении вещества под кожу. Введение животным ретиноида с удлиненной боковой цепью (ретиноид $C_{20}$) сопровождалось аналогичными морфометрическими изменениями эпителия кожи, в то время как соединение с боковой цепью, более короткой, чем у ретиноевой кислоты (ретиноид $C_{15}$), привело к истончению эпидермиса и существенно не влияло на площадь волосяных влагалищ (таблица 1). Сравнительный анализ этих данных позволяет предполагать, что активной формой витамина А по отношению к эпителию кожи является ретиноевая кислота, либо её ближайший метаболит. Полностью трансметилретиноат в организме может деметилироваться, превращаясь тем самым в ретиноевую кислоту. Принципиально возможно путём ферментативного укорочения боковой цепи превращение в ретиноевую кислоту и ретиноида $C_{20}$, тогда как с ретиноидом $C_{15}$ такие превращения вряд ли возможны. Полностью транс-метилретиноат оказался веществом, более активным, чем водорастворимая форма ретиноевой кислоты. Это могло быть обусловлено тем, что первое

вещество вводили в виде масляного раствора, и оно задерживалось в организме на более длительное время, чем водорастворимое соединение.

Подсчет митотической активности показал, что в эпидермисе крыс, получавших водорастворимую форму ретиноевой кислоты, уве-личилось содержание клеток в стадии профазы (с 6,8 ± 0,8 % в контроле до 12,4 ± 1,8 % в опыте; P< 0,0001). Митотическая активность клеток базальной части наружного корневого влагалища в контрольной и опытной группах животных достоверных различий не имела, но тенденция изменений оставалась той же (в контрольной группе животных - 10,3 ± 1,6 %, в исследуемой - 13,3 ± 1,5 %). Митотическая активность волосяной матрицы снижалась (12,1 ± 2 % у животных, получавших водорастворимую форму ретиноевой кислоты, против 16,4 ± 2,3 % у интактных животных). Полученные данные позволяют говорить, что изменения кожи под действием ретиноевой кислоты связаны в определенной степени с её влиянием на пролиферативную активность ткани.

Анализ относительного содержания ДНК показал, что клетки базального слоя эпидермиса содержат в основном 2с-4с ДНК, т.е. это -

Таблица 1. Влияние внутрибрюшинного введения водорастворимой формы ретиноевой кислоты (ВРК), ретиноидов $C_{20}$ и $C_{15}$ ($PC_{20}$, $PC_{15}$) на толщину эпидермиса и площадь волосяных фолликулов (усл. ед.)

| Животные | Воздействие | Толщина эпидермиса | Толщина волосяных фоллик. |
|---|---|---|---|
| Êðûñû Вистар, n=10 | Без воздействия<br>0,5 мл 1% р-ра ВРК через день, 5 введен. | 82 ± 2<br>96 ± 4 | 65 ± 1<br>80 ± 0,5<br>P < 0,0001 |
| Беспородные мыши, n= 7 | Без воздействия<br>0,1 мл 3% р-ра $PC_{15}$ через день, 4 введен. | 63 ± 3<br>171 ± 6<br>P < 0,001 | 25 ± 2<br>32 ± 1<br>P < 0,001 |
| Мыши C57Bl/6, n=12 | Без воздействия,<br>0,5 мл 0,05% р-ра $PC_{15}$ раз в 5 дней, 7 введен. | 62 ± 4<br>46 ± 4 | 26 ± 3<br>25 ± 2 |

Таблица 2. Влияние различных способов введения (по 1 разу в течение 5 дней) 0,5 мл 1% масляного раствора полностью транс-метилретиноата (МР) на толщину эпидермиса и площадь волосяных фолликулов (усл.ед.). Крысы Вистар, n=10.

| Группа животных | Способ введения МР | Толщина эпиднрмиса | Площадь волосяных фолликулов |
|---|---|---|---|
| 1 - я | Без введения | 88 ± 6 | 60 ± 4 |
| 2 - я | Пероральный | 240 ± 11 | 120 ± 9 |
| 3 - я | Внутрибрюшинный | 240 ± 18 | 130 ± 10 |
| 4 - я | Подкожный | 264 ± 14 | 110 ± 8 |

Примечание: между группами 1-2, 1-3 и 1-4 различия достоверны при P < 0,001

репродуцирующиеся клетки. Небольшая часть клеточной популяции содержала гипертетраплоидное количество ДНК и соответствовала, видимо, высокодифференцированным непрофилирующим клеткам типа клеток Меркеля или Лангерганса. У животных, получавших ретиноевую кислоту, в популяции уменьшалось количество тетраплоидных клеток. Большинство клеток содержали 2с ДНК. Небольшая часть клеточной популяции, как и в группе интактных животных, оставалась гипертетраплоидной.

Сходные тенденции изменений наблюдались и в популяции клеток базальной части наружного корневого влагалища. Так, среднее содержание ДНК на клетку у интактных животных составило 35 ± 4 усл. ед., у крыс, получавших водорастворимую форму ретиноевой кислоты, - 26 ± 3 усл. ед. Клетки шиповатого слоя эпидермиса у интактных крыс содержали диплоидное и гипердиплоидное количество ДНК, однако большая часть клеточной популяции была тетра- и гипертетраплоидной. У животных, получавших водорастворимую форму ретиноевой кислоты, в шиповатом слое уменьшалось количество полиплоидных и возрастало - диплоидных клеток. Эти данные означают, что под действием водорастворимой формы ретиноевой кислоты в базальном слое большое количество клеток вступает в репродуктивный цикл и делится, а в шиповатом слое накапливаются с низкой плоидностью клетки.

Сравнительный анализ содержания в клетках РНК показывает, что у животных, получавших водорастворимую форму ретиноевой кислоты, в эпителии кожи содержатся клетки с более низким содержанием РНК, чем у интактных животных. Так, у животных исследуемой группы содержание РНК на 1 клетку в шиповатом слое составило 18 ± 2 усл. ед., в супрабазальной части наружного корневого влагалища - 19 ± 2,6 усл. ед.; у интактных животных - 29 ± 3 усл. ед. (P< 0,005) и 27 ± 3 усл. ед. соответственно. Это означает, что у животных экспериментальной группы в эпителии кожи содержатся клетки, которые дифференцированы в меньшей степени, чем клетки от животных из контрольной группы.

Полученные результаты коррелируют с литературными данными. Так, местное применение витамина А сопровождалось накоплением в популяциях кератиноцитов клеток с низким содержанием нуклеиновых кислот в ядре и цитоплазме. Под действием витамина А и ретиноевой кислоты в клетках эпидермиса угнетались процессы кератинизации и возрастал синтез гликопротеинов . Имеются доказательства, что по крайней мере активные формы витамина А в кератиноцитах контролируют синтез РНК, специфичных для определенных видов кератина. Таким образом, проведенное исследование показало, что ретиноевая кислота в водорастворимой форме, в форме её метилового эфира и ретиноид с боковой цепью, более длинной, чем у ретиноевой кислоты (ретиноид $C_{20}$), приводят к утолщению эпидермиса и разрастанию волосяных влагалищ. Ретиноид с укороченной боковой цепью (ретиноид $C_{15}$) таким свойством не обладает. Изменения эпителия кожи, возникающие под действием этерифицированной формы ретиноевой кислоты, проявлялись при энтеральном, и парэнтеральном способах

введения и выражены были наиболее ярко, если вещество вводили под кожу. Введение животным водорастворимой формы ретиноевой кислоты сопровождалось повышением митотической активности, увеличением содержания клеток с низкой плоидностью и пониженным содержанием РНК - признаками омоложения клеточной популяции.

УДК [615.356:577.161.1]:615.454.1:616.5-001.1/.4

## ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ ВИТАМИНА А, НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

**Резюме.** В опытах на крысах Вистар показано, что мази, содержащие ретинола пальмитат и ретинола пальмитат с метилурацилом, стимулируют заживление резаных хирургических, ожоговых (химических и термических) ран. Эпителизация ожоговых ран происходит не только с краев, но и изнутри за счет разрастания эпителия устья волосяных влагалищ.
**Ключевые слова:** раны, ретинола пальмитат, метилурацил.

**Summary.** The data from studies in Wistar rats have shown the retinyl palmitate ointments to promote the healing both of surgical wounds and of chemical and thermic burns. Epithelisaion of burns occurs at the edges of them and, through the growth of hair follicle epithelium, in the middle as well. The applied ointments contained either retinyl palmitate or a combination of retinyl palmitate with methyluracil.
**Key words:** wounds, retinyl palmitate, methyluracil.

Известно, что биологически активные формы витамина А ( ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота) обладают способностью дозозависимо модифицировать физиологическую регенерацию эктодермального эпителия и реакции клеточного и гуморального иммунитета. Целью настоящей работы стало исследование влияния препаратов, содержащих аналоги витамина А, на процессы репаративной регенерации в коже.

Исследование было проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 200 - 220 г в период с января по май с содержанием животных в условиях вивария на брикетированной диете. Всего было изучено 50 групп животных по 12 - 15 крыс в каждой. Хирургические раны вызывали путём иссечения лоскута кожи площадью 400 мм$^2$ в межлопаточной области спины с последующей фиксацией краёв раны к металлической рамке. Для получения химического ожога на предварительно выстриженную область площадью около 400 мм$^2$ наносили 0,5 мл ледяной уксусной кислоты. Термические ожоги вызывали путём нанесения на выстриженный участок кожи спины медного куба массой 50 г с площадью соприкосновения 400 кв. мм на 30 сек.. Куб предварительно разогревали в кипящей воде (100$^0$С) в течение 1 мин. Все манипуляции производили над животными, находящимися под гексеналовым наркозом (80 мг/кг, в/б). Начиная со второго дня эксперимента, местно или энтерально животные получали один из препаратов, содержащих биологически активные формы витамина А. Препараты наносили 5 раз в неделю до заживления ран у крыс из контрольных групп, что занимало от 1 до 3 месяцев. Использовали: микрогранулы с 13-цис-ретиноевой кислотой в двух концентрациях, мазь с 13-цис-ретиноевой кислотой в трёх концентрациях, суппозитории с 13-цис-ретиноевой кислотой; мазь с ретинола пальмитатом, токоферола ацетатом и эргокальциферолом в двух концентрациях; мазь с ретинола пальмитатом в двух концентрациях и мазь с ретинола пальмитатом и метилурацилом в двух концентрациях. По содержанию лекарственных веществ препараты отличались друг от друга на один порядок. Для сравнения использовали группы крыс без воздействия и животных, получавших мазевую или суппозиторную основу.

В процессе и в конце эксперимента животных взвешивали, регулярно через 3-5 дней замеряли площадь раневой поверхности. Часть крыс умерщвляли хлороформом. За 2 часа до этого для последующего изучения макрофагов всем крысам вводили коллоидный уголь. Для микроскопического исследования забирали регенерирующую кожу, тимус, сердце, легкое, печень, почку, селезенку, мезентериальный лимфатический узел, толстую и тонкую кишки. Органы взвешивали. Материал для гистологического исследования фиксировали в смеси формалина, 96% этанола и ледяной уксусной кислоты ( 9:3:1 ) в течение 2 часов, заливали в парафин, срезы окрашивали рутинными красителями. Гистологические препараты анализировали методом обзорной световой микроскопии.

Установлено, что способностью стимулировать заживление резаных хирургических, ожоговых химических и ожоговых термических ран обладали мазь с ретинола пальмитатом и мазь с ретинола пальмитатом и метилурацилом. Ранозаживляющий эффект был дозозависимым и лучше выражен при меньших концентрациях. Эпителизация гранулирующих ран шла как за счет “наползания” краёв эпитального пласта, так и за счёт разрастания эпителия устья волосяных влагалищ. Дефект кожи восстанавливался регенератом, который обозначался нами, как неполноценный: эпидермис был тонким, волосяные влагалища - деформированными, волосы - на стадии анагена, сальные и потовые железы отсутствовали; в дерме часто встречались как моно-, так и полинуклеарные скопления. Среди неклеточных структур преобладали молодые коллагеновые волокна и аморфное вещество. Сосуды микроциркуляторного русла часто были расширенными, содержали периваскуляторные инфильтраты. Со временем структура кожи макро- и микроскопически нормализовалась и, в

конечном итоге, не отличалась от таковой в норме.

Препараты, содержащие 13-цис-ретиноевую кислоту, особенно в высоких концентрациях, задерживали восстановление кожных ран. Мазь с витамином А, Е и Д заметного влияния на течение регенераторного процесса не оказывала.

УДК 577.161.1:616.155.1

## ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ

*О.И. Михайлов*
ММА им. И.М. Сеченова

**Резюме.** Однократное введение производных ретиноевой кислоты приводит к тому, что в первые сутки снижается осмотическая устойчивость эритроцитов: в крови накапливаются красные кровяные клетки, неспособные окрашиваться паральдегидфуксином, деформированные эритроциты. В первые сутки запасы гемосидерина в сидерофагах селезёнки увеличиваются, а затем уменьшаются. Начиная с 8-х суток в селезёнке возрастает количество и фагоцитарная активность макрофагов.

**Ключевые слова:** эритроциты, ретиноевая кислота.

**Summary.** In the first day after a single administration of retinoic acid derivatives the osmotic stability of erythrocytes appears to diminish. Hence, red blood cells nonstaining with paraldehydefuchsin and deformed erythrocytes tend to grow in number. Furthermore, the level of hemosiderin in siderophages of spleen first increases and then declines. Afterwards, since the eighth day macrophages of spleen begin to grow in number, their phagocytic activity enhancing.

**Key words:** erythrocytes, retinoic acid.

Ретиноевая кислота, являющаяся биологически активной формой витамина А, в последние годы стала объектом многочисленных исследований в связи с её способностью стимулировать иммунитет, защищать организм от действия канцерогенов, оказывать лечебное действие при ряде кожных заболеваний. Однако её клиническое применение ограничено высокой токсичностью. В частности, в опытах на животных было показано, что введение эфиров ретиноевой кислоты сопровождается снижением осмотической устойчивости эритроцитов, уменьшением их содержания в 1 мм$^3$, снижением концентрации в крови. Эти данные позволяют предполагать, что ретиноевая кислота, будучи введенной в повышенных дозах, повреждает эритроциты. Вместе с тем, специальные исследования, посвященные изменению эритроцитов под действием ретиноевой кислоты, не проводились.

В настоящем сообщении приводятся данные об изменении и дальнейшей судьбе эритроцитов после однократного введения производных ретиноевой кислоты.

*Методика исследований.* Опыты были поставлены на взрослых половозрелых мышах линии СВА и $F_1$(C57Bl/6 $\times$ СВА) и крысах линии Вистар. Количество животных, взятых в каждый опыт, указано в таблицах. Ретиноевую кислоту использовали в водорастворимой форме (ВРК) и в виде метилового эфира (МР).

Вещества вводили однократно внутрибрюшинно ВРК мышам по 0,2 мл 1% раствора, МР мышам по 0,3 - крысам по 4 мл 1% раствора. Осмотическую устойчивость эритроцитов и их способность воспринимать окраску паральдегидфуксином (ПАФ) определяли, по способу Сандуляка в модификации Фофановой.

Для оценки количества и функциональной активности макрофагов-карбофагов селезенки за два часа до умерщвления мышам внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл 25% коллоидного угля. Определяли количество фагоцитов и их фагоцитарную активность. О насыщенности красной пульпы селезенки продуктами распада эритроцитов судили по количеству макрофагов-сидерофагов в единице площади и по содержанию в них гранул гемосидерина. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Для сканирующей электронной микроскопии кровь мышей фиксировали в глутаральдегиде, отмывали, суспензию клеток обезвоживали в смеси этанола и пропиленоксида, высушивали. Стекла наклеивали на предметные столики и напыляли слой золота толщиной 20 нм. Препараты просматривали на микроскопе “Филлипс-555” при ускоряющем напряжении 40 кв. Для просвечивающей электронной микроскопии кусочки селезенки крыс фиксировали в глутаральдегиде с постфиксацией в тетраоксиде осмия, обезвоживали и заливали в полимерные смолы, ультратонкие срезы контрастировали и просматривали в микроскопе “JEM-100B”.

*Результаты.* На мышах-самцах линии СВА показано, что однократное введение ВРК сопровождается уменьшением минимальной осмотической стойкости эритроцитов. Так у животных контрольной группы она составила 0,48 $\pm$ 0,01% NaCl. Через 12 часов после введения ВРК лизис эритроцитов наступал уже в присутствии 0,57 $\pm$ 0,02% NaCl /P 0,001/. Показатель оставался на этом уровне в течение последующих 12 часов и восстанавливлся до исходного уровня к концу 2-х суток. Граница максимальной осмотической устойчивости существенно не изменялась. Эти данные свидетельствовали, что в периферической крови животных в течение первых суток у части эритроцитов понижается осмотическая устойчивость и могут быть рассмотрены в контексте сообщений, что наибольшая концентрация ретиноевой кислоты сохраняется в крови в течение первых суток пос-

Таблица 1. Изменение тринкториальных свойств гликокаликса эритроцитов мышей СВА через 24 часа после однократного в/б введения 0,2 мл 1% ВРК. n = 8.

| Воздействие | Время воздействия (час) | Количество эритроцитов (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ПАФ - негативных | Частично окрашенных | ПАФ - позитивных |
| 0,85 % NaCl | 12 - 24 | 50,5 $\pm$ 3,6 | 28,2 $\pm$ 2,3 | 21,6 $\pm$ 2,8 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| (контроль) | | | | |
| ВРК | 3,5 | 47,1 ± 4,7 | 36,0 ± 2,7* | 17,2 ± 1,9 |
| ВРК | 7 | 45,1 ± 3,5 | 34,5 ± 2,0* | 20,5 ± 1,8 |
| ВРК | 12 | 62,4 ± 1,8* | 25,5 ± 2,1 | 12,1 ± 2,2** |
| ВРК | 24 | 34,6 ± 1,5** | 24,5 ± 3,2 | 41,1 ± 2,1* |

Примечание: здесь и в таблице 2 звездочками обозначено (*) - P < 0,05, (**) - P < 0,01, (***) - P < 0,001 по отношению к контролю.

Таблица 2. Количество и фагоцитарная активность карбофагов и сидерофагов в селезёнке мышей $F_1$(C57Bl/6 × CBA) на 1-11 сутки после однократного в/б введения 0,2 мл 1 % ВРК. n=8.

| Воздействие | Время воздей-ствия (сут.) | Количество: | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | карбофагов в ед. площади | гранул коллоид-ного угля в карбофаг е | сидерофаго в в ед. площади | гранул гемосиде-рина в сидерофаге |
| 0,85 % NaCl (контроль) | 1 и 11 | 19,0 ± 0,3 | 49 ± 1 | 13,3 ± 0,8 | 33 ± 5 |
| ВРК | 1 | 18,7 ± 0,6 | 24 ± 5** | 29,1 ± 1,8* | 41 ± 6* |
| ВРК | 3 | 15,6 ± 0,5 | 46 ± 4 | 11,9 ± 1,5 | 16 ± 4* |
| ВРК | 5 | 15,8 ± 0,5 | 39 ± 5 | 11,0 ± 0,5 | 31 ± 5 |
| ВРК | 8 | 22,8 ± 0,4** | 49 ± 2 | 7,0 ± 0,4*** | 21 ± 2 |
| ВРК | 11 | 25,8 ± 0,4*** | 52 ± 2 | 9,4 ± 0,8** | 20 ± 5* |

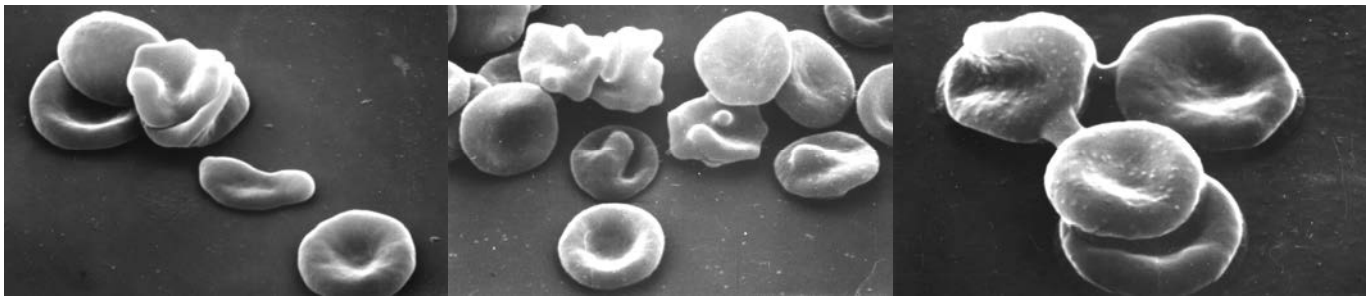

Рисунок 1. Сканирующие электронные микрофотографии эритроцитов крыс через 3.5 (вверху), 7 (в середине) и 12 (внизу) часов после введения ВРК.

ле однократного введения. Однократное введение ВРК приводит к увеличению в крови доли эритроцитов, частично (через 3,5-7 часов) или полностью через 12 часов неспособных окрашиваться ПАФ. Через 24 часа содержание ПАФ-негативных эритроцитов снижается (табл. 1).

Утрата у части эритроцитов способности окрашиваться ПАФ, видимо, обусловлена встраиванием молекулы ретиноевой кислоты в плазмолемму и изменением структурной организации интегральных гликопротеинов.

Нарушение структуры мембраны может быть значительным и приведет к снижению осмотической стойкости и разрушению эритроцитов, что видимо и происходило к концу первых суток. Эти данные коррелируют с результатами исследования эритроцитов методом сканирующей электронной микроскопии. Так, обнаружено, что через 3,5 часа после введения ВРК на поверхности эритроцитов появляется множество мелких выростов, напоминающих бляшки. Через 7 часов в крови накапливаются типичные эхиноциты с грубо деформированной поверхностью, с 1-7 пролапсусами. Через 12 часов после введения ВРК в крови выявляются сильно деформированные красные кровяные клетки и их обломки неправильной формы (рис. 1). При трансмиссионной электронной микроскопии в селезенке видны в бо-льшом количестве клетки лимфоидного ряда и функционально активные макрофаги с развитым лизосомальным аппаратом с фагосомами, содержащими обломки эритроцитов.

Из данных, приведенных в таблице 2, можно видеть, что способность макрофагов селезенки с высокой способностью поглощать по-верхностные эритроциты и накапливать гемосидерин достигает своего максимума уже через сутки после введения ВРК. И в то же время, количество м функциональная активность макрофагов, способных метиться углем, достигает своего максимума на 8 - 11 сутки.

Видимо в первые сутки мы наблюдаем активацию функции местных утилизаторов поврежденных эритроцитов. В то время как через 8 - 11 суток это могут быть макрофаги мигранты, переместившиеся в селезенку из других органов.

УДК 577.161.1:576.8.097:611-018.51

## ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ

*Ю.Т. Волков*

**Резюме.** В опытах на мышах $F_1$(C57Bl/6xCBA) показано, что изомеры цис- и полностью транс-ретиноевой кислоты вызывают в организме образование аутоантител, специфичных к аутологичным эритроцитам.
**Ключевые слова:** ретиноевая кислота, аутоантитела, эритроциты.

**Summary.** In experimental studies mice $F_1$(C57BL/6 x CBA) have been shown to produce autoantibodies specific for autological erythrocytes in response to administration of all-trans-retinoic acid or 13-cis-retinoic acid.
**Key words:** retinoic acid, autoantibodies, erythrocytes.

В эксперименте использованы масляные суспензии полностью транс-ретиноевой и 13-цис-ретиноевой кислоты. Ретиноиды вводили мышам перорально в дозах 10 мг/кг/сут; и 100 мг/кг/сут соответственно в 0,2 мл суспензии ежедневно в течение 7 дней до появления признаков передозировки препаратов. Животные первой контрольной группы (негативный контроль) получали в том же количестве и в течение того же срока соевое масло (суспензионную основу); позитивным контролем служили мыши, которым в 1-й день опыта ввели внутрибрюшинно по 100 млн прогретых при 60 $^0$C эритроцитов от сингенных интактных животных.

Все исследования проведены на взрослых половозрелых мышах-самках $F_1$(C57Bl/6xCBA) массой 18-20 г. Общая продолжительность пребывания животных в эксперименте от начала введения ретиноидов до взятия крови на определение аутоэритроцитарных антител составила 12 дней, что является достаточным для образования в организме близкого к максимальному количеству антител. Все мыши дожили до окончания опыта, т.е. препараты не проявили острой токсичности, однако на 6-7 день от начала ведения ретиноидов у животных развились признаки передозировки препаратов: шелушение хвоста, полысение морды, гиперкератоз и умеренно выраженное воспаление кожи ушей. Определение титра аутоэритроцитарных антител (АЭА) у животных производили прямым методом Кумбса. Для постановки реакции кроличью сыворотку против иммуноглобулинов мыши предварительно прогревали при 60$^0$ С в течение 30 мин с целью инактивации комплемента и затем адсорбировали в течение ночи при 4 $^0$C с 1/4 (по объему) концентрированной суспензии мышиных эритроцитов. Адсорбированную сыворотку разбавляли 1:10 забуфернным физиологическим раствором (ЗФР) и использовали в дальнейшем для приготовления серийных разведений от 1:1 до 1:1056. Кровь у мышей забирали в пробирки с забуференным раствором гепарина (20 ЕД/мл), осаждали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин, трижды отмывали и полученную эритроцитарную массу разводили до 1% суспензии. В U-образные лунки планшета для иммунологических реакций вносили по 50 мкл последовательных разведений подготовленной описанным выше способом сыворотки и по 50 мкл 1% суспензии эритроцитов от исследуемых животных, инкубировали при 37 $^0$C в течение 1 часа и сразу же оценивали результаты реакции (визуально по наличию агглютинации). Результаты экспериментов суммированы нижеприведенной таблице.

| Группа | Титр аутоэритроцитарных антител ( min - max) |
|---|---|
| Контроль ( масло ) | 1: 8 - 1: 32 |
| Контроль ( прогретые эритроциты ) | > 1: 1056 |
| 13-цис-ретиноевая кислота | 1: 64 - 1: 1056 |
| Полностью транс-ретиноевая кислота | 1: 132 - 1: 1056 |

Из этих данных очевидно, что введение повышенных доз ретиноидов вызывает в организме мышей образование аутоантител, специфичных к аутологичным эритроцитам. Аутоантитела обнаруживаются в высоких титрах, сопоставимых с таковыми у животных, которым были введены сингенные прогретые эритроциты. Это свидетельствует о развитии значительной по силе иммунной реакции, сходной с иммуностимуляцией при аутогемотерапии.

Сопоставление обнаруженного факта с ранее полученными данными о снижении содержания гемоглобина, числа эритроцитов и падении осмотической стойкости красных кровяных клеток на фоне введения ретиноидов, позволяет заключить, что действие производных витамина А на эритроциты является специфичным для препаратов данной группы и может лежать в основе реализации их адъювантных эффектов.

УДК 577.161.1:616.5-006.6

## ТЕЧЕНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В КОЖЕ У МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕТИНОИДОВ

*В.И. Ноздрин*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** В опытах на мышах C57Bl/6 показано, что полностью транс-метилретиноат, 13-цис-метилретиноат и этил-1-этоксикарбо-нил-4-оксо-β-нонилиденкацетат (ретиноид $C_{15}$) тормозят канцерогенез в коже, вызванный 20-метилхолантреном. Наиболее выражена эта способность у полностью транс-метилретиноата. Ретиноид удлинял латентный период канцерогенеза, была ниже общая заболеваемость опухолями и заболеваемость раком кожи.
**Ключевые слова:** канцерогенез, ретиноиды.

**Summary.** Studies in mice C57BL/6 have shown that methyl all-trans-retinoate, methyl 13-cis-retinoate and ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-oxo-β-ionylideneacetate (retinoid $C_{15}$ ) inhibit skin carcinogenesis initiated by 20-methylcholanthrene. Methyl all-trans-retinoate produced the most manifested inhibitory effect. Thus this retinoid caused prolongation of latent period in carcinogenesis and a decrease in the incidence of tumors and cancer in the skin particularly.
**Key words:** carcinogenesis, retinoids.

Витамин А и его синтетические аналоги - ретиноиды способны изменять течение химического канцерогенеза, что для эпителиальных тканей выражается в удлинении латентного периода, уменьшении числа опухолей у одного животного, снижении их инвазивности. Это и позволило рассматривать ретиноиды в качестве возможных средств для химиопрофилактики некоторых опухолей. Нами изучен ряд ретиноидов, три из которых обладали способностью задерживать рост перевивных и уменьшать появление химически индустрированных опухолей. В настоящем сообщении приведены данные о способности этих ретиноидов изменять динамику течения химического канцерогенеза.

Опыты были поставлены на 170 молодых половозрелых мышах-самцах линии C57Bl/6. В качестве канцерогена использовали 0,4 % раствор 20-метилхолантрена (МХ), в качестве модификаторов канцерогенеза - 0,1 % растворы полностью транс-метилретиноата (МР), 13-цис-метилретиноата (13цМР) и ретиноида с укороченной боковой цепью ($PC_{15}$). Вещества растворяли в ацетоне. Конечные растворы представляли собою смеси канцерогена и одного из ретиноидов. Растворы наносили на кожу спины пипетками со стандартным диаметром концевого отверстия (в 1 мл содержалось 70 капель смеси) по 4 капли 1 раз в 7 дней в течение 26 недель . Динамику канцерогенеза оценивали по еженедельной заболеваемости животных папилломатозом и раком кожи и отдельно по заболеваемости раком кожи. Папилломами считали экзофитные, медленно растущие неизъязвляющиеся новообразования, раками - опухоли, обладающие хотя бы одной, противоположной указанным характеристикой. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. В конце опыта мышей умерщвляли этиловым эфиром. Для светооптических исследований кожу фиксировали, как описано ранее (Бюл. эксперим. биол. мед., 1982, 4). В гистологических препаратах, окрашенных рутинными красителями, учитывали состояние основных гистологических структур эпидермиса и дермы. Для просвечивающей электронной микроскопии материал фиксировали в глутаральдегиде и с постфиксацией 1% тетраоксидом осмия, ультратонкие срезы контрастировали солями тяжелых металлов и просматривали на микроскопе Jem -100B.

Проведенное исследование показало, что все три ретиноида обладали канцеропротекторными свойствами, которые тем не менее выражены были не в одинаковой степени (сведения о химической структуре МР, 13цМР и $PC_{15}$, их влиянии на выживаемость, массу животных и на заболеваемость животных опухолями на 200-й день опыта см. Вопр. онкол., 1983, 3, с. 77).

$PC_{15}$ значительно удлиннял латентное течение канцерогенеза и снижал заболеваемость раком кожи. 13цМР практически не изменял продолжительности скрытого периода, не снижал общей заболеваемости опухолями. Но у животных, получавших этот ретиноид, злокачественные новообразования кожи встречались несколько реже, чем у мышей контрольной группы. Наиболее отчетливо канцерогенопротекторные свойства проявлялись у МР. Под действием этого ретиноида у большинства животных удлиннился латентный период канцерогенеза, ниже была общая заболеваемость опухолями и заболеваемость раком кожи.

Вместе с тем, у 4 мышей - 16 % - единичные папилломы появились раньше, чем у мышей контрольной группы, однако в дальнейшем у этих животных количество папиллом не увеличивалось и злокачественные опухоли не появлялись.

Нанесение на кожу МР сопровождалось диффузной гиперплазией эпидермиса за счет утолщения шиповатого слоя, разрыхлением и истончением рогового слоя, повреждением корней волос, появлением в эпидермисе и дерме гранулоцитарных и лимфоцито - макрофагальных клеточных скоплений. При совместном нанесении кàíöåðî-ãåíà и МР характерная для канцерогенеза очаговая гиперплазия эпидермиса, являющаяся источником образования папиллом и раков, не развивалась. Вместо этого наблюдалась небольшая диффузная гиперплазия за счет утолщения росткового слоя эпидермиса. Клетки шиповатого слоя были часто вакуолизированы, роговой слой истончен и разрыхлен, реже встречались корни волос, а сохранившиеся волосяные влагалища были повреждены. В эпидермисе и дерме часто встречались скопления гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов.

Способность ретиноидов и прежде всего ретиноевой кислоты тормозить химический канцерогенез в коже отмечалась многими исследователями.

Действующим началом МР является полностью транс-ретиноевая кислота. Канцерогенопротекторные свойства этого ретиноида могут складываться из нескольких путей его биологического действия. Ретиноевая кислота обладает иммуностимулирующим действием с увеличением содержания эффекторных форм иммунокомпетентных клеток. За счет этого может возрастать вероятность иммунной выбра-ковки поврежденных канцерогеном и озлокачествленных клеток. Под влиянием ретиноевой кислоты усиливается образование кератиноцитами гликозаминогликанов, что приводит к развитию так называемой “слизистой метаплазии” эпидермиса.

Таким путем может возрастать устойчивость эпителия к действию канцерогена. Наконец, ретиноевая кислота

обладает стимулирующим действием на размножение кератиноцитов, что повышает возможности клеточной популяции для потери поврежденных и малигнизированных клеток.

УДК [615.356:577.161.1/.3]:615.45:616.591-002.157

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРА ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

*В.И. Альбанова*
ФНПП “Ретиноиды”

**Резюме.** С целью стимуляции эпителизации у больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом применялись ретинола пальмитат в желатиновых капсулах по 100000 МЕ, мазь с ретинола пальмитатом 0,5 % на водно-эмульсионной основе и мазь Радевит, содержащая ретинола пальмитата 1 %, эргокальциферола 0,5 мг %, токоферола ацетата 0,5 % на водно-эмульсионной основе. Ретинола пальмитат назначали 50 больным, из них 18 - после операций устранения контрактур и синдактилий кистей. Положительный эффект отмечен у 47 больных. Мазь с ретинола пальмитатом оказала более выраженное эпителизирующее действие по сравнению с другими средствами у 7 больных из 11, Радевит - у 13 из 15.
**Ключевые слова:** эпидермолиз буллезный, лечение, ретинола пальмитат.

**Summary.** In order to promote epithelisation in patients with recessive dystrophic bullous epidermolysis, they were administered retinol palmitate in gelatin capsules (100 000 IU/capsule), 0.5 % retinol palmitate ointment with water-emulsion base and the ointment Radevit containing 1.0 % retinol palmitate, 0.5 mg % ergocalciferol, 0.5 % tocopherol acetate in water-emulsion base. Retinol palmitate was given to 50 patients, 18 of them had experienced surgical operations for contractures and syndactylys of hands. Beneficial effect was noted in 47 patients. As compared with the other drugs, retinol palmitate ointment exerted the most manifested effect in 7 patients of 11, Radevit proved to be the most effective in 13 patients of 15.
**Key words:** bullous epidermolysis, therapy, retinol palmitate.

Ретинола пальмитат - биологически активная форма витамина А, соединение из группы ретиноидов, обладающих широким спектром фармакологической активности и используемых для лечения кожных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний легких, эрозивно-язвенных процессов желудочно-кишечного тракта, ряда глазных болезней и в онкологии. Учитывая способность ретинола пальмитата стимулировать процессы эпителизации и воздействовать на местный иммунитет, нами изучена эффективность нескольких его лекарственных форм при дистрофическом буллезном эпидермолизе.

Дистрофический буллезный эпидермолиз - гетерогенная группа заболеваний кожи, характеризующаяся наследственно обусловленной неполноценностью дермо-эпидермального соединения. Клинически она выражается отслойкой эпидермиса и эпителия слизистых оболочек при незначительной механической травме с образованием пузырей или эрозий и заживлением с формированием рубцовой атрофии кожи. Заболевание начинается с рождения. У детей до 8-10 лет заживление даже крупных эрозий и язв происходит довольно быстро, с возрастом эта способность ослабляется, и сроки эпитåлизации затягиваются на недели и месяцы.

При рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе заживление эрозий и язв на кистях и стопах у больных детей сопровождается формированием контрактур и синдактилий. Операции их устранения новым методом без применения аутотрансплантации проводились в детской клинической больнице № 9 г. Москвы проф. С.И. Воздвиженским; взрослые оперированы в институте хирургии им. Вишневского проф. В.М. Гришкевичем традиционным методом.

Для лечения использовали ретинола пальмитат в желатиновых капсулах по 100000 МЕ, мазь с ретинола пальмитатом 0,5 % на водно-эмульсионной основе и мазь “Радевит”, содержащая ретинола пальмитата 1%, эргокальциферола 0,5 мг %, токоферола ацетата 0,5% на водно-эмульсионной основе. Все препараты выпускаются ФНПП “Ретиноиды”.

Ретинола пальмитат в суточной дозе 10000 МЕ/кг массы тела (но не более 300000 МЕ) назначали 1 раз в день в вечернее время (исходя из биоритмов эпителизации) в течение 20-30 дней 50 больным, из них 18 (14 детей и 4 взрослых) - в послеоперационном периоде. Одновременно больные получали водорастворимые витамины, ферментные препараты (мезим-форте, абомин), после операции - антибиотики широкого спектра действия, наружно - мази с антибиотиками, пасты, солкосерил, актовегин, облепиховое масло, масло шиповника, на операционную рану - гидрокортизоновую эмульсию. Контрольными служили сроки заживления эрозивно-язвенных поражений у этих же больных, определенные до назначения препарата в связи со значительной разницей в показателях заживления у отдельных больных. Контрольной группой для послеоперационного назначения препарата были 5 больных, оперированных повторно (устранение контрактур сначала на одной, затем на другой руке).

Положительный эффект применения ретинола пальмитата отмечен у 47 больных. Эрозии и язвы эпителизировались на 2-7 дней скорее, чем до лечения. У 3 больных удалось добиться заживления язв, существовавших в течение нескольких месяцев. Наиболее благоприятно влияние препарата на эрозии, возникшие уже после начала лечения. Отмечено отсутствие их инфицирования, уменьшение воспаления,

ускорение заживления. Указанные наблюдения вполне объяснимы с точки зрения фармакодинамики ретинола пальмитата - достижение максимальной его концентрации в организме через 8-10 дней после начала лечения (1). У 3-х больных с первого дня приема препарата появился зуд и эритематозные пятна на лице, шее, груди, что расценивалось нами, как непереносимость. У одного больного на 20-й день лечения на голенях возникли эритематозные папулы с эрозированной поверхностью; препарат отменен. Несмотря на отмеченные побочные явления общее заживляющее действие на кожу у этого больного было отчетливым.

При назначении препарата в послеоперационном периоде заживление операционной раны происходило на 3-5 дней быстрее и не сопровождалось ни в одном случае осложнением гнойной инфекцией. Одновременно интенсивнее происходило заживление высыпаний на коже и слизистых оболочках. Субъективно 3 больных отмечали улучшение самочувствия и аппетита. Мы предполагаем, однако, что результат мог быть улучшен при назначении препарата еще до операции с тем, чтобы ко времени ее проведения концентрация препарата была оптимальной.

Мази применялись при небольшой площади поражения кожи и отсутствии признаков инфицирования очагов. Мазь накладывали тонким слоем дважды в день, поверхность оставляли открытой на 10-15 минут, затем покрывали повязкой. Мазь с ретинола пальмитатом применялась у 11 больных, Радевит - у 15. Контролем служили эрозивные участки аналогичных размеров у тех же больных, на которые накладывали другие эпителизирующие средства - солкосерил, актовегин, облепиховое масло, масло шиповника.

Мазь с ретинола пальмитатом оказала более выраженное эпителизирующее действие по сравнению с другими средствами у 7 больных, Радевит - у 13. Сроки заживления сокращались на 2-4 дня. Явлений непереносимости мазей не отмечалось. Мази хорошо впитывались в кожу, не оставляли жирных пятен на белье, не имели запаха, что также имело значение в их положительной оценке. Через 3-4 недели применения действие мазей ослаблялось, что составляет известный феномен “привыкания” кожи и свойственно любым наружным средствам. При повторном назначении мазей через 1-2 месяца эффективность их возобновлялась.

Таким образом, клиническое изучение показало, что ретинола пальмитат в пероральных желатиновых капсулах и в составе мазей является хорошим стимулятором эпителизации при дистрофическом буллезном эпидермолизе. По-видимому, целесообразно провести изучение клинической эффективности этих препаратов и при других состояниях, сопровождающихся нарушением целости кожного покрова, в частности при ожогах.

## ИСТОКИ. ПЕРВАЯ ЛЕКЦИЯ

Если допустить, что теологическая концепция о судьбе имеет право на существование, то моя судьба могла бы стать ее подтверждением. Когда в августе 1961г меня зачислили в медицинское училище, то первое, что я сделал, - пошел в книжный магазин купить учебники. Нужных книг не оказалось. Но и без покупки уходить не

хотелось. И я купил кое-что "на вырост": учебник по гистологии В.Г. Елисеева и небольшой справочник по фармакологии. Кандидатскую диссертацию "Некоторые закономерности изменения трансплантированных бластом при введении витамина А..." я защитил в июне 1975 г, но в ВАКе ее утвердили аж через год. Говорят, стены ВАКа прозрачны. Я знал, что моя работа лежит на подоконнике у тогдашнего его председателя Ю.Е. Выренкова, и он ищет, кому бы дать работу на отзыв. Никто не берет, т.к. работа больше соответствует специальности "Фармакология", чем "Гистология". Докторскую диссертацию я уже защищал по двум этим специальностям. Работа была утверждена через 3 месяца.

Если вспоминать, как все начиналось, нужно вернуться к февралю 1966г, к первой лекции по гистологии. Теперь я знаю, что это традиция - первую лекцию вновь пришедшему курсу читает обычно заведующий кафедрой. Для нас, первокурсников лечебного факультета начинался новый предмет. Было объявлено, что читать будет известный ученый, заслуженный деятель науки, профессор В.Г. Елисеев. Эти титулы мне были мало понятны. Но как студент, сдавший всего лишь одну сессию и основательно запуганный деканатом, на эту лекцию я явился. Точно по расписанию отворилась дверь. В анатомическую аудиторию вошли человек 10 преподавателей и чинно уселись в первом ряду амфитеатра. Следом за ними прошел лектор. Традиционное приветствие вставанием. Аудитория успокоилась. И лектор представил преподавателей. У меня сохранился фотоснимок этой лекции, на котором я узнаю еще доцентов Ю.И. Афанасьева, Ю.Н. Копаева, Е.Ф. Котовского, еще молодых ассистентов К.К. Рогажинскую, И.А. Федорова и Ю.Н. Королева, еще не эмигранта Л.Л. Шимкевича, еще здравствующего В.С. Стрижкова.

Я рассмотрел лектора. Перед аудиторией стоял пожилой, совершенно лысый с отвисшими щеками человек, выше среднего роста, с аккуратным брюшком, в чистом выглаженном халате. Внешне он был похож на профессоров старшего поколения, которых мы уже видели, -А.И.Гарбузова, Д.А. Жданова, А.И. Осиповского. Мы уже слушали таких ораторов, как Ф.Ф.Талызин и П.Б. Гофман-Кадочников, лекции которых ждали и которым бурно аплодировали.

Владимир Григорьевич начал традиционно - о предмете, о задачах, об экзаменах. А затем перешел к учению о клетке. И в нем вдруг как бы взорвались страсть и темперамент. Он увлекся, как если бы говорил это в первый раз. Восхищался сам и вводил в восхищение нас. Аудитория оживилась. Записывать стало невозможно. Я заслушался. Передо мной являлся другой человек - вне возраста, мудрый и привлекательный.

Он захватил мое внимание, мое воображение, особенно когда сказал:

- Недавно биохимик Крестьян Де Дюв и электронный микроскопист Алекс Новиков в клетке открыли новую органеллу - лизосому. Она несет в себе ферменты, которые могут переварить всю клетку. Мембрану лизосомы можно укрепить или разрушить с помощью внешних воздействий.

Одним из таких факторов является витамин А.

" - А что если с помощью витамина А попробовать разрушить мембрану лизосом раковой клетки - она же должна погибнуть?! " Эта мысль возбудила меня настолько, что после лекции (которая закончилась овацией) я осмелился подойти и сказать об этом профессору, догнав его уже в коридоре кафедры. Ответ меня несколько охладил:

- Знаете, молодой человек, я о лизосомах знаю маловато, но у меня на кафедре работает ассистент Машковцев. Он знает больше, обратитесь к нему. Скажите, я прислал.

Когда я через несколько месяцев я пришел к Ю.В. Машковцеву экспериментировать с витамином А, Владимира Григорьевича уже не стало. Позже я понял, что ответ профессора был более глубоким, чем мне тогда показалось. Владимир Григорьевич давно интересовался витаминами, и это нашло отражение в его монографии по соединительной ткани.

Недавно проф. Ю.И. Афанасьев передал мне, очевидно, первую перепечатку рукописного письма В.Г. Елисеева к Б.И. Лаврентьеву. Видимо, в Москве была соответствующая вакансия. И Борис Иннокентьевич предложил поучаствовать в конкурсе Владимиру Григорьевичу, 44-летнему омскому гистологу. Владимир Григорьевич понимал, что мнение Лаврентьева, крупного гистолога, выходца из казанской школы морфологов, блестящего лектора, уже поработавшего не только в Москве (он заведовал кафедрой гистологии в 1-м медицинском институте в 1928-1932гг.), но и в колыбели отечественной гистологии - Ленинграде, могло значить многое. И он отвечал (орфография и пунктуация сохранены):

*15/XI-43г.*

*Дорогой Борис Иннокентьевич!*

*Благодарю Вас за доброе отношение и ободрившее меня письмо.*

*Должен сознаться, что за последнее время я отмечаю у себя некоторую апатию и я склонен именно этим об"яснить, то, что несвоевременно обратился к Вам за советом и, повидимому, опоздал с подачей заявления на конкурс.*

*Ваше письмо меня в высшей степени ободрило и я, следую Вашему совету, отправил туда заявление.*

*Для того, чтобы представить Вам материал о моем стаже, научных работах и т.д. я посылаю [автобиографию-?] и список научных работ. Из всего списка у меня только 8 работ напечатанных, а остальные находятся в рукописи. Все оттиски, которые я получал, я Вам направлял. Работа, помеченная под № 14, напечатана, как мне сообщили, в журнале "Хирургия" за 1943, но я ее не видел и не знаю в каком № за 1943 г. она помещена.*

*Последняя работа "О поливитаминной мази" - не гистологическая. Наблюдая в госпитале долго не заживающие раны и стараясь найти хоть какое-нибудь средство для ускорения процессов регенерации, я составил мазь из:*

| | |
|---|---|
| *пивных дрожжей* | *- 30,0* |
| *аскорбиновой к-ты* | *- 10,0* |
| *каротина* | *- 30,0* |
| *рыбьего жира* | *- 1000,0* |

*Я испытал действие этой мази на нескольких раненых и получил весьма утешительные результаты. Но я не мог продолжить дальше испытания действия этой мази из-за отсутствия в Омске составных частей. Следует подчеркнуть, что в том случае, когда отсутствует грануляция, необходимо увеличить аскорбиновую кислоту, а когда наступает эпителизация, необходимо увеличить каротин, а аскорбиновую кислоту почти исключить.*

*Я далек от мысли, что во всех случаях можно ждать хорошего результата, но иногда облегчение раненому принести можно.*

*Эта работа - следствие моего пребывания в госпитале и она без ущерба может быть исключена из списка моих работ.*

*Я уже писал Вам, что с исследовательской работой за последнее время обстоит плоховато. И хотя я глубоко убежден, что* […пропущена строка…] *однако, временно, от эксперимента приходится отказаться и волей-неволей заниматься литературной работой. Правда, вопросы бытовые попрежнему отнимает массу времени.*

*В делах академических ретиво проводим в жизнь приказ ВКВШ о самостоятельной работе студентов.*

*Не откажите в любезности, Борис Иннокентьевич, передать при встрече привет Топчану, Зеленину, Могильницкому и др. "омичам".*

*С искренним уважением* *Ваш В. Елисеев*

Переезд В.Г. Елисеева в Москву тогда не состоялся - он стал заведовать кафедрой, которую когда-то возглавлял его патрон, только с 1952г.

Однажды в Киеве я был свидетелем, как проф. Н.И. Зазыбин, касаясь прихода В.Г. Елисеева на кафедру, рассказывал:

- Сейчас в Москве после Бабухина работает 7-й зав. кафедрой, а я представляю только третье поколение. Я - ученик Колосова, а Колосов учился у Бабухина. Когда с кафедры ушел Барон, меня для разговора пригласили в Москву. Я дал согласие на заведование, но попросил разрешить взять с собой 4-х сотрудников. А Елисеев условий не ставил, и его взяли.

Примерно то же рассказывал и проф. В.В. Кованов:

- Из числа сотрудников кафедры не было достойного претендента на место заведующего. И я, как ректор, пригласил тогда из провинции Елисеева.

Однако для меня главным в письме является другое - Владимир Григорьевич был предан не только гистологии, но увлекался и фармакологией и достаточно успешно. Действующими началами в мази, которую применял В.Г. Елисеев, были витамины А, В, С и D. Его наблюдения были абсолютно верными. Витамин С стимулировал рост грануляций за счет усиления синтеза тропоколлагена, который идет на построение волокнистого остова формирующихся сосудов. В то время как образующийся из каротина витамин А в комплексе с витамином D стимулируют процессы репаративной регенерации эпидермиса. Близкий состав субстанций (ретинола пальмитат, эргокальциферол и токоферола ацетат) использованы нами в составе мази "Радевит".

Существенно, что в нашем составе витамин Е используется главным образом для стабилизации витамина А. Елисеев применил в качестве предшественника витамина А $\beta$-каротин, который является более устойчивым соединением и в такой стабилизации не нуждается.

В те годы и еще много лет спустя кафедра оставалась такой же, как при В.Г. Елисееве - ухоженной и даже изысканной. Длинный светлый коридор, застилавшая его такая же длинная зеленая дорожка по паркету, зеленый уголок у большого окна перед входом в кабинет заведующего. С рыбками и мягкими модными в то время креслами-ракушками для посетителей. С витринами, стендами. С портретом вождя. Особенно впечатлял интерьер библиотеки: высокие дубовые шкафы со стеклянными дверцами, полные старинных книг. Бюст А.И. Бабухина. Посмертная маска Б.И. Лаврентьева. Портреты отечественных гистологов. Позже при первом посмертном юбилее к ним присоединился барельеф В.Г. Елисеева. Его имя было высечено на мраморной доске с именами предшествующих заведующих.

Над увековечением имени В.Г. Елисеева работал лично Ю.И. Афанасьев и, как я помню, с большой энергией. Открытие барельефа было включено в программу первой елисеевской конференции и проходило в присутствии вдовы, при большом скоплении приглашенных. Было несколько выступавших. Мне особенно запомнился зав. каф. биологии проф. Ф.Ф. Талызин, речь которого была, как всегда, яркой, эмоциональной, обращенной к другу. При жизни Владимира Григорьевича кафедра биологии размещалась в том же корпусе, что и кафедра гистологии. Оба заведующих были близкими по возрасту и дружили.

Поныне по середине библиотеки стоит большой круглый дубовый стол. Раньше его накрывали зеленой суконной скатертью. И был колокольчик, который собирал преподавателей, а то и всю кафедру на методические совещания, по праздникам и особым случаям - с застольями. Кабинеты преподавателей были обставлены сделанными по заказу массивными, удобными для работы микроскописта столами, которые с тех пор сменили немало хозяев и преданно продолжают служить сегодняшним.

Кабинет В.Г. Елисеева занимал комнату с множеством окон рядом с библиотекой. У стены стояли два больших книжных шкафа с литературой тех лет по морфологии. В глубине располагался просторный дубовый письменный стол заведующего. К радости, все это сегодня сохранено Ю.И. Афанасьевым.

По рассказам сотрудников В.Г. Елисеев был неприхотлив в быту. После переезда в Москву он жил одно время на кафедре, питался пельменями, которые готовил сам в "техничке". Он мог крепко и ненормативно изругать сотрудника за прегрешения, а потом долго извиняться, особенно если это была дама. На кафедральных вечеринках Владимир Григорьевич любил попеть, сплясать. Однажды, говорят, в запале даже разбил витрину.

В.Г. Елисеев был энергичным и деятельным. Он точно улавливал научную и педагогическую перспективу. Развитые лидерские качества, умение ладить с людьми позволяли ему многое (как раньше говорили) достать и пробить. На кафедре пионерски развивались электронная микроскопия, световая гистохимия. Была комната в

вивари. Работали опытные лаборанты. Сотрудники и многочисленные аспиранты защищали диссертации, особенно успешно по модной тогда космической морфологии.

В.Г. Елисеев сумел перехватить у ленинградских коллег инициативу на всесоюзное издание учебных пособий по гистологии. Его учебник, атлас, практикум, таблицы строились на достижениях советских морфологии и педагогики того времени, были иллюстративны, красочны и тем выгодно отличались от учебников ленинградских гистологов. Кафедра постепенно становилась центром педагогических новаций в Союзе.

В.Г. Елисеев работал в трудные годы сталинизма, когда малейшая нелояльность к власти клеймилась "политической неграмотностью" и могла стоить не только карьеры, но и свободы. Чтобы выжить, да еще и реализовать свои способности, ученый должен был чутко реагировать на изменение политической конъюнктуры в Кремле. После изгнания с кафедры М.А. Барона, с которым ушли и часть его сторонников, Владимир Григорьевич еще долго боролся с "бароновщиной". Баллотируясь на место заведующего кафедрой, В.Г. Елисеев печатно заявил, что признает И.В. Сталина величайшим ученым нашей эпохи, а его труды по языкознанию - гениальными. Попробовал бы не признать! Тогда все преподаватели высшей школы были активно включены в управление массовым сознанием молодежи. Идеологическое давление было огромным. Воспитывали сначала верных последователей Маркса-Энгельса-Ленина-Сталина, а потом уже врачей. Люди были не свободны, не могли писать, говорить и даже выглядеть по-своему. Шли гонения на стиляг, хиппи, поклонников джаза. Как и большинство, Елисеев не мог противостоять давлению власти. Он разделял взгляды О.Б. Лепешинской о происхождении клеток из живого вещества, а последнего - из неорганической материи (попробовал бы не разделить!). В 1952г В.Г. Елисеев писал: "Работы О.Б. Лепешинской, иллюстрирующие с новой силой универсальную действенность и плодотворность философии диалектического материализма, не только кладут предел дальнейшему развитию реакционных вейсманистских и вирховианских взглядов в цитологии и гистологии, но, позволяя полнее разоблачать новейшие формы идеализма в биологии, открывают широкие перспективы разработки ряда важнейших биологических проблем". Звучит, как заклинание. Или написано специально для недремлющего ока партийного идеолога. Вместе с тем, со слов Ю.И. Афанасьева, тремя годами позже, когда И.В. Сталина уже не было, и Т.Д. Лысенко с единомышленниками лишились поддержки карающей десницы, В.Г. Елисеев в присутствии О.Б. Лепешинской публично отрекся от этих "позиций". Однако новые убеждения давались не сразу. И даже в 1957г, когда насоновцы уже были близки к созданию Института цитологии, в обзорной статье, посвященной 75-летию со дня смерти Т. Шванна, Владимир Григорьевич все еще утверждал: "...В организме наряду с клетками существуют и неклеточные структуры, которые также являются формами существования живого вещества...".

Владимира Григорьевича назначали проректором, он председательствовал в Обществе АГЭ, избирался депутатом. Можно сказать, он был преуспевающим сыном своего времени. И если бы не это обстоятельство, многие его идеи вряд ли нашли бы своих продолжателей. В полной мере я отношу это и к себе. Благодаря В.Г. Елисееву я пришел на кафедру кружковцем и покинул ее докторантом. Направление моих изысканий - изучение биологических свойств витамина А и ретиноидов - не менялось и одно время даже служило основной темой научных работ сотрудников кафедры. По этой проблематике написаны десятки оригинальных и обзорных статей, защищено ряд диссертаций. Но самое главное достижение - эти работы положены в основу создания ряда оригинальных лекарственных препаратов с ретинодами. Вот их перечень:

- РАДЕВИТ - мазь с витаминами А,Е и Д для лечения гиперкератотических заболеваний кожи, выпускается ФНПП “РЕТИНОИДЫ”. Запатентовано.
- Ретиноевая мазь - содержит 13-цис-ретиноев. кислоту, предназначена для лечения угрей, выпускается ФНПП “РЕТИНОИДЫ”. Запатентовано.
- ДЕРМОРЕТИН - суппозитории с 13-цис-ретиноевой кислотой для лечения тяжелых форм угревой болезни. Разрешен к выпуску и применению. Запатентовано.
- Ретинола пальмитат по 100 000 МЕ в мл - масляный раствор витамина А для лечения заболеваний кожи с нарушением процессов кератинизации, выпускается по улучшенной технологии ФНПП “РЕТИНОИДЫ”. Запатентовано.
- Мазь с ретинола пальмитатом - предназначена для местного лечения гиперкератозов. Документация на новое лекарственное сре-дство находится на рассмотрении в ФК МЗ РФ. Запатентовано.
- На различных этапах разработки находятся еще два препарата с ретиноидами.
- Разработаны и выпускаются и другие препараты кожного действия - Формагель и Эмульсия бензилбензоата 20%. Запатентовано.

За прошедшие более чем 30 лет состоялось многое. Работа с Ю.И. Афанасьевым и Г.И. Самохваловым. Разочарования, потери, бедность. И долгожданные победы. Ассистентство и доцентство, свое фармацевтическое научно-производственное предприятие, относительное благополучие. Но я навсегда запомнил ту первую лекцию по гистологии, которую прочитал В.Г. Елисеев - она предопреде-лила всю мою жизнь.

**В. Ноздрин**

## СОДЕРЖАНИЕ

ФОРМАГЕЛЬ - НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРГИДРОЗА .....3

*В.И. Ноздрин, В.И. Альбанова, К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев, И.В. Гмошинский*
ГИПЕРГИДРОЗ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ ФОРМАЛЬДЕГИДА (обзор литературы) .....9

*Ю.Т. Волков*
СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФОРМАЛЬДЕГИД .....22

*Ю.Т. Волков, В.И. Ноздрин, К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев*
ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ .....24

*И.В. Гмошинский, Ю.П. Архапчев, В.И. Ноздрин*
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРЕДОЗИРОВКОЙ ФОРМАЛЬДЕГИДА .....31

*А.А. Кубанова, В.И. Альбанова, А.М. Вавилов*
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ ПРИ ГИПЕРГИДРОЗЕ .....33

*О.Л. Иванов, М.А. Самгин, Г.С. Паничкина*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФОРМАГЕЛЬ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННОЙ ПОТЛИВОСТЬЮ....39

*Ю.Н. Перламутров*
ФОРМАГЕЛЬ - НОВЫЙ СОВРЕМЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЛИВОСТИ .....41

*К.С. Гузев, Л.Н. Поляченко*
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С РЕТИНОИДАМИ .....43

*К.С. Гузев, Ю.П. Архапчев, В.И. Ноздрин*
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ РЕТИНОИДОВ .....52

*В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков*
АЦИТРЕТИН - НОВЫЙ РЕТИНОИД ДЕРМАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ .(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....55

*В.И. Ноздрин*
ВЛИЯНИЕ РЕТИНОИДОВ НА ЭПИТЕЛИЙ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....63

*К.С. Гузев, Ю.Т. Волков, А.В.-К. Масюлис, В.И. Ноздрин*
ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ ВИТАМИНА А, НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....68

*О.И. Михайлов*
ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОЦТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ .....70

*Ю.Т. Волков*
ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ .....74

*В.И. Ноздрин*
ТЕЧЕНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В КОЖЕ У МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕТИНОИДОВ .....76

*В.И. Альбанова*
ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРА ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ .....79

ИСТОКИ. ПЕРВАЯ ЛЕКЦИЯ .....83