

УДК 615.014:615.45

ЭФФЕКТИВНОСТЬ 5% АЛЬТАНОВОЙ МАЗИ ПРИ КОНТАКТНОМ ДЕРМАТИТЕ У КРЫС

© 2004 г. Н.Д.Бунятыян, В.В.Березнякова, Т.Ю.Глазкова

ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Дерматиты являются наиболее распространенными и часто встречаемыми формами воспалительных и аллергических заболеваний кожи на различных производствах, в том числе фармацевтического профиля. В связи с этим фармакотерапия заболеваний кожи продолжает оставаться актуальной проблемой современной фармакологии. Однако, выбор адекватных средств лечения зависит в основном от механизма действия лекарственных препаратов и стадии патогенеза воспалительного процесса [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых механизмов противовоспалительного действия 5% альтановой мази и ее эффективность при контактном дерматите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на нелинейных крысах обоего пола, массой 180-220г. рН и окислительно-восстановительные потенциалы кожи определяли по методу С.Ф.Федоровича [4].

Контактный дерматит моделировали путем двукратных аппликаций 0,1 мл 5% спиртового раствора 2,4-динитрохлорбензола на предварительно депилированные участки кожи боковой поверхности туловища экспериментальных животных [2]. Критериями эффективности 5% альтановой мази сули жили клинические признаки заболевания: динамика течения, степень гиперемии пораженного участка, шелушения, отторжения некротизированных очажков, нормализация локальной температуры, общий вид и поведение животных и динамика гистоморфологических изменений кожи больных крыс без лечения и в процес се лечения 5% альтановой мазью. Кожу у интактных крыс и экспериментальных животных иссекали через 48 часов после второй аппликации, через 1, 3 и 7 дней лечения 5% альтановой мазью.

Кусочки кожи фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, и основным коричневым по М.Г.Шубичу.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием t^0 -критерия Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом лечения клинически и гистологически было константировано наличие контактного дерматита у экспериментальных групп животных. Кожа после второй аппликации 0,1 мл 2,5% спиртового раствора ДНХБ была гиперемирована, отечна, местами наблюдали массивные серозно-гнойные корки, локальная температура кожи повышалась в среднем на 0,2-0,3°C (табл. 1). Микроскопически были выявлены резко выраженные деструктивные изменения эпидермиса вплоть до некроза. Между эпидермисом и собственно кожей имела место лимфо-лейкоцитарная инфильтрация ближе к краю зоны нанесения раствора ДНХБ, отек дермы, в собственно коже – многочисленные кровеносные сосуды с обильной периваскулярной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией, макрофагами и активными фибробластами.

В процессе лечения 5% альтановой мазью нами установлено, что уже в первые сутки лечения уменьшилась локальная отечность ткани кожи. На третьи сутки полностью исчезала гиперемия кожи, нормализовалась местная температура и начинали расслаиваться некротизированные очажки. Микроскопически на фоне выраженного воспалительного процесса отмечено начало регенерации эпидермиса под струпом.

В коже крыс, не получавших лечения, на 7-й день дерма продолжала оставаться отечной, коллагеновые волокна разрыхлены, разволокнены, сосуды резко расширены, большое количество экстравазатов, диффузная инфильтрация лимфоидными и гистиоцитарными клетками с присутствием эозинофилов и фибробластов. Над поверхностью эпидермиса отмечены серозно-гнойные корки, роговой слой отсутствовал, зернистый слой в состоянии деструкции: ядра его разрушены, границы между клетками не видны, местами имеются явления гипергранулеза.

Вместе с тем, в эти же сроки, на фоне лечения 5% альтановой мазью наблюдали практически полное выздоровление животных. Внешне кожа не отличалась от кожи интактных крыс, исчезали серозно-гнойные корочки, не было видно шелушения. Кожа приобретала обычный цвет. Микроскопически эпидерма имел нормальную толщину, ротовой и зернистый слой

Динамика температурной реакции крыс при контактном дерматите ($X \pm Sx$)

Группы животных	Сроки исследования					
	Исходные данные	1-е сутки (24 часа после второй аппликации)	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	13-е сутки
Итактные животные	34,2 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,1 ± 0,1	34,1 ± 0,1	34,2 ± 0,1
Нелеченный контроль	34,1 ± 0,1	34,5 ± 0,1	34,6 ± 0,1	34,5 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,1 ± 0,1
Крысы, леченные 5% альтановой мазью	34,2 ± 0,1	34,6 ± 0,1	34,4 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,1 ± 0,1
Крысы, леченные 0,5% димедроловой мазью	34,2 ± 0,1	34,5 ± 0,1	34,5 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,1 ± 0,1

Примечание: n = 10, P < 0,05

Таблица 2

Кислотно-щелочное состояние и окислительно-восстановительные потенциалы кожи крыс при лечении 5% альтановой мазью ($X \pm Sx$)

Объект исследования	Исходные данные	Кислотно-щелочное состояние, от.ед.		
		Окислительно-восстановительные потенциалы, мВ		
		Через, час		
		24	72	120
Контроль (интактные животные)	6,79 ± 0,02	6,79 ± 0,2	6,79 ± 0,04	
	284,67 ± 3,892	283,5 ± 3,9	286,58 ± 3,72	
Нелеченные животные	6,79 ± 0,02	7,9 ± 0,2	7,8 ± 0,1	7,7 ± 0,1
	289,6 ± 2,1	216,1 ± 4,9	228,3 ± 4,5	231,3 ± 2,4
Животные, леченные 5% альтановой мазью	6,8 ± 0,06	7,9 ± 0,3	6,7 ± 0,1**	6,8 ± 0,1**
	287,65 ± 3,78	214,2 ± 5,3	232,5 ± 3,7	285,4 ± 3,2**

Примечание: n = 45, ** - p > 0,05 по сравнению с контролем и исходными данными

– без особенностей. В дерме были видны волосы и волосяные фолликулы, большей частью в нормальном состоянии. В сосочковом и подсосочковом слоях сосуды расширены, но гораздо меньше, чем у животных контрольной группы, без лечения. Инфильтрация выражены незначительно, граница базального слоя четкая, разрушенные тучные клетки не выявлены. Видимые признаки выздоровления животных без лечения отмечены на 13-1 день наблюдения, а при использовании в качестве препарата сравнения 0,5% димедроловой мази – на 9-е сутки.

Анализ результатов свидетельствует о том, 5% альтановая мазь оказывает хороший эффект при контактном дерматите. При ее использовании сроки выздоровления животных сокращаются на 4-5 дней

по сравнению с группой нелеченных крыс и на 2 дня по сравнению с лечением 0,5% димедроловой мазью. Однако, учитывая отсутствие полной нормализации гистоморфологической структуры кожи при видимом излечении, целесообразно продолжить нанесение мази еще в течение 1-2 дней после клинического выздоровления.

На протяжении лечения дерматита мы исследовали также динамику pH и окислительно-восстановительных потенциалов кожи.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что при контактном дерматите наблюдается выраженный сдвиг pH кожи в щелочную сторону [1, 4]: pH кожи в контроле 6,79±0,02, в 1-й день развития болезни – 7,69±0,04, на 7-й день –

$7,7 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Изменения показателей рН коррелируют с изменениями окислительно-восстановительных потенциалов кожи. Последние уменьшались на 3-й и 7-й день дерматита (при $283,5 \pm 3,9$ мВ в контроле и $256,7 \pm 3,4$ мВ на 7-й день заболевания, $p < 0,05$). На таком же уровне они удерживались на протяжении всего периода наблюдения.

В целом установлено, что 5% альтановая мазь способствует нормализации кислотно-щелочного состояния кожи и повышает величины окислительно-восстановительных потенциалов. Уже через сутки после лечения мазью рН кожи составила $6,7 \pm 0,1$ против $7,72 \pm 0,08$ в 1-й день развития дерматита ($p < 0,05$). Окислительно-восстановительные потенциалы на “пике” развития клинической картины заболевания составляли $216,1 \pm 4,9$ мВ ($p < 0,05$), а через три дня после лечения 5% альтановой мазью восстанавливались до $232,5 \pm 3,7$; через 5 дней определялись на уровне $285,4 \pm 3,2$ ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. 5% альтановая мазь проявляет выраженное противовоспалительное действие на модели контактного

дерматита, сокращая сроки выздоровления животных на 4-5 дней по сравнению с контрольной группой крыс и на 2 дня по сравнению с препаратом сравнения.

2. Применение 5% альтановой мази при контактном дерматите способствует нормализации кислотно-щелочного состояния кожи и повышению величины окислительно-восстановительных потенциалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Матвиенко С.Я.* Фармакодинамика и некоторые механизмы антиаллергического действия диметиновой мази // Дисс. канд.мед.наук. – Харьков. – 1991. – С.90-91.

2. *Мельникова В.С., Карагезян К.М.* Динамика гистоморфологических изменений кожи морских свинок с контактными дерматитом при лечении их глицерретовой кислотой и преднизолоном // Вестн.дерматол. и венерол. – 1980. – № 3. С.103-107.

3. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С.308-315.

4. *Федорович С.В.* К методике определения рН поверхности кожи // Вестн.дерматол. и венерол. – 1983. – № 3. – С.74-76.