

# Влияние комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и глутамил-триптофана на течение контактного дерматита у крыс

В.С. Смирнов<sup>1</sup>, Т.Н. Саватеева-Любимова<sup>2</sup>, А.В. Саватеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «ЦитоНИР»

191023, Санкт-Петербург, Мучной пер., д. 2

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

**Цель.** В эксперименте на крысах оценить влияние топического препарата Тиладерм, в состав которого включены глицирризиновой кислоты натриевая соль и глутамил-триптофана натриевая соль, на течение контактного дерматита (КД).

**Материал и методы.** Исследование проводили на белых крысах Вистар. КД индуцировали аппликацией спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) в течение 4 дней. Затем на индуцированный ДНХБ очаг поражения кожи 1 раз в день в течение 14 дней наносили композицию глицирризиновой кислоты и глутамил-триптофана в мазевой основе типа «масло в воде». Тяжесть КД оценивали по состоянию очага поражения, морфологическому составу крови и показателям апоптоза в очаге.

**Результаты.** Аппликации раствора ДНХБ привели к развитию у крыс КД, проявившегося папуловезикулярными высыпаниями, эксфолиациями, корками на поверхности очага. Использование топического препарата Тиладерм позволило снизить время регресса поражения кожи, происходившего уже к концу 14-го дня лечения. Показано, что в очаге КД наблюдалась активация маркеров апоптоза (Ki-67, в меньшей степени — p53, каспаза-3, bcl-2). На фоне лечения препаратом Тиладерм экспрессия Ki-67 снижалась, а экспрессия p53 и каспазы-3 — увеличивалась.

**Выводы.** Препарат Тиладерм проявил отчетливое позитивное действие на течение экспериментального КД у крыс.

**Ключевые слова:** **контактный дерматит, лечение, Тиладерм, глицирризиновая кислота, глутамил-триптофан, маркеры апоптоза.**

Контактная информация: vssmi@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 124—131.

# Influence of combined drug of glycyrrhizinic acid and glutamyl-tryptophan on the course of contact dermatitis in rats

V.S. Smirnov<sup>1</sup>, T.N. Savateeva-Ljubimova<sup>2</sup>, A.V. Savateev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «CitoNIR» Ltd

Muchnoj pereulok, 2, St. Petersburg, 2191023, Russia

<sup>2</sup> Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency

Behтерева str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia

**Aim.** The aim of the study was to investigate the effects of topical drug Tiladerm containing sodium glycyrrhizinate and glutamyl-tryptophane sodium salt on the course of allergic contact dermatitis (ACD) in rats.

**Materials and methods.** The composition of glycyrrhizic acid and glutamyl-tryptophan in the form of cream was studied using white rats. ACD was induced by application of the ethanol-acetone solution of 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) during 4 days. The investigational drug was applied to the ACD lesions once a day during 14 consecutive days. The severity of ACD was assessed by the condition of the lesion focus, morphological composition of blood and apoptosis rate in the lesion.

**Results.** It was shown that 4 days application of DNCB causes typical skin lesion manifesting in local papulovesicular eruptions, excoriations, and forming crust on the surface of the lesion. Application of the topical drug Tiladerm in the form of cream on the lesion induces significant acceleration of the lesion focus rehabilitation as early as on the end of 14 day of treatment. The activation of the markers of apoptosis (Ki-67, to a less extend p-53, caspase-3, Bcl-2) in the ACD lesion was shown. During treatment with Tiladerm, Ki-67 expression was reduced while expressions of p-53 and caspase-3 were enhanced.

**Conclusion.** Thus, Tiladerm showed prominent positive effect on experimental ACD in rats.

**Key words:** **contact dermatitis, treatment, glycyrrhizinic acid, glutamyl-tryptophan, markers of apoptosis.**

Corresponding author: vssmi@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 124—131.

■ Характерной чертой современной цивилизации является нарастание интенсивности воздействия ксенобиотических факторов окружающей среды на организм человека. Химическая промышленность синтезирует огромное количество различных токсичных соединений, используемых в производстве химических красителей, синтетических волокон, средств для борьбы с вредителями [1]. В той или иной мере токсичные продукты химических производств могут попадать во внешнюю среду, продукты питания, воду и т. д. и воздействовать на организм человека. Результатом этого воздействия является устойчивая тенденция к увеличению числа заболеваний токсико-аллергической природы и, в частности, к появлению контактных дерматитов (КД), для которых характерно хроническое течение и устойчивость к терапии [2].

В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых средств лечения таких состояний. Одним из таких направлений является поиск новых препаратов противовоспалительной и иммуномодулирующей направленности, таких как производные солодки [3, 4], и иммунорегуляторных пептидов-тимомиметиков, в частности дипептида глутамил-триптофан [5]. Ранее нами уже было показано, что глицирризиновая кислота и глутамил-триптофан по отдельности и особенно в комбинации изменяют процессы апоптоза в очаге КД, развившегося в ответ на аппликацию 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) [6]. Выявленные изменения можно было трактовать как процессы репарации острого повреждения кожи, вызванного токсическим воздействием ДНХБ.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния топического препарата Тиладерм, в состав которого включены глицирризиновой кислоты натриевая соль и глутамил-триптофана натриевая соль, на течение КД, индуцированного ДНХБ.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на 60 крысах-самцах Вистар с массой тела 200—220 г, выращенных в питомнике РАН «Рапполово». До эксперимента животных подвергали 14-дневному карантину и рандомизации. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Эксперименты выполняли согласно существующим требованиям лабораторной практики [7, 8].

**Моделирование КД.** Контактный дерматит (КД) воспроизводили по модифицированной методике П.М. Залкан и Е.А. Иевлева [9] путем двукратных аппликаций ДНХБ, который наносили в виде 5% спиртово-ацетонового раствора на выстриженные участки боковой поверхности тела крыс в течение 4 дней.

**Схема эксперимента.** Все животные случайным образом были разделены на 4 группы:

1) интактные животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям, — 6 крыс;

2) контрольная группа (контроль) — животные с воспроизведенным КД без лечения — 18 крыс;

3) опытная группа (Тиладерм) — животные с воспроизведенным КД с ежедневным нанесением на очаг поражения препарата Тиладерм — 18 крыс;

4) группа сравнения (плацебо) — животные с воспроизведенным КД с ежедневным нанесением на очаг поражения только мазевой основы — 18 крыс.

Спустя 4 сут. после первой аппликации ДНХБ на образовавшиеся очаги поражения КД начинали наносить препарат Тиладерм, представляющий собой фармакологическую композицию, содержащую 2% глицирризиновой кислоты тринатриевой соли и 0,05% глутамил-триптофана натриевой соли в мазевой основе. В качестве плацебо использовали мазевую основу, не содержащую активных компонентов.

Препараты наносили ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней. На протяжении всего эксперимента ежедневно оценивали тяжесть развившегося дерматита по изменению показателей кожного покрова — величины кожной складки и тяжести кожных проявлений. Тяжесть кожных проявлений выражали в баллах: 0 — отсутствие реакции; 0,5 — появление локальных очагов гиперемии; 1 — выраженная гиперемия; 2 — гиперемия и отечность; 3 — резкое покраснение и отек; 4 — образование эрозий; 5 — образование геморрагической корки.

Величину скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов и процентное соотношение субпопуляций ядросодержащих клеток в периферической крови определяли по общепринятым методам.

Экспрессию маркеров апоптоза — белков p53, bcl-2, csp32 (caspase-3), Ki-67 определяли в парафинных срезах биоптатов кожи в помощью двухэтапного авидин-биотинового метода с использованием антител к p53, bcl-2, csp32, Ki-67 и визуализирующей системы фирм Dako и Novocastra по методикам производителя. Интерпретацию результатов проводили с помощью светового микроскопа полуколичественным методом, в котором интенсивность иммунопозитивной реакции оценивали степенью интенсивности окраски — отрицательная (—), положительная (+). Результат выражали в виде доли окрашенных клеток (в каждом случае определяли в 3 сериях наблюдения, подсчет вели в 100 клетках каждой серии).

Общая продолжительность наблюдения после моделирования КД составляла 14 дней. Оценку тяжести проявлений в очаге КД и измерение толщины кожной складки производили ежедневно. Показатели периферической крови определяли перед началом терапии, а также на 7-й и 14-й дни лечения. Показатели апоптоза в разных слоях кожи в очаге КД определяли однократно на 14-й день терапии.

**Статистическая обработка.** Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы Statistica 6.0. Различия между выборками оце-

нивали с помощью критериев Манна — Уитни, Крускала — Уоллиса. Для проведения статистических расчетов использовалась программа Microsoft Excel 2003.

### Результаты и обсуждение

К исходу 4-суточного периода аппликаций ДНХБ на коже крыс формировался очаг КД, характеризовавшийся папуловезикулярными высыпаниями, эксфолиациями и образованием толстой, плотной и глубокой геморрагической корки (рис. 1). В зоне очага и прилегающих участках кожи развивались отек и инфильтрация клетками воспалительного ряда, что проявлялось увеличением кожной складки, толщина которой достигла 4,5—5,0 мм, в то время как у интактных животных она составляла 2,0—2,1 мм (различия достоверны при  $p < 0,05$ ; табл. 1). Тяжесть кожных проявлений составила  $4,8 \pm 0,1$  балла (у интактных животных она равна 0, различия достоверны при  $p < 0,05$ ). Этот день был принят за 1-й день терапии, когда животным опытной группы начали наносить препарат Тиладерм непосредственно на очаг КД 1 раз в сутки, крысам группы сравнения таким же образом наносили плацебо, контрольные животные никакого лечения не получали.

У животных контрольной группы позитивные изменения развивались к 11-му (рис. 2, а) дню наблюдения и проявлялись снижением тяжести кожных поражений в среднем в 2,5 раза (табл. 1). Толщина кожной складки также уменьшилась в 2,8 раза относительно показателя 1-го дня. В этот же период у 30% крыс из данной группы наблюдалось практически полное отторжение геморрагической корки, сформировавшейся

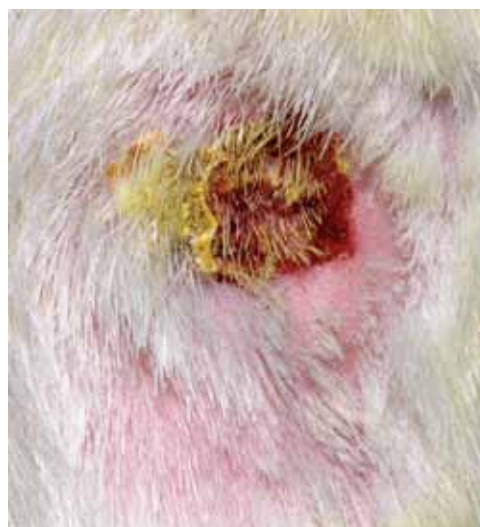


Рис. 1. Состояние кожного покрова крыс после 4 аппликаций ДНХБ

в период аппликаций ДНХБ, у остальных животных сохранялись отдельные фрагменты корки. Полное отторжение корки у всех животных завершилось к 14-му дню наблюдения, однако в этот период в очаге КД сохранялась гиперемия и незначительное увеличение толщины кожной складки (рис. 2, б).



а



б

Рис. 2. Состояние кожного покрова крыс из контрольной группы на 11-й (а) и 14-й (б) дни наблюдения

Таблица 1 Влияние изучаемых препаратов на течение КД ( $M \pm m$ )

День наблюдения	Группа животных	Тяжесть кожных проявлений, баллы	Толщина кожной складки, мм
	Интактные	0	2,1 ± 0,1
1-й	Контроль	4,9 ± 0,1*	5,8 ± 0,4*
	Тиладерм	4,8 ± 0,1*	3,4 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>
	Плацебо	4,8 ± 0,1*	4,6 ± 0,2 <sup>*,**</sup>
4-й	Контроль	4,7 ± 0,1*	5,4 ± 0,31
	Тиладерм	3,7 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>	3,4 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>
	Плацебо	4,0 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>	4,2 ± 0,2 <sup>*,**</sup>
5-й	Контроль	4,7 ± 0,1*	4,4 ± 0,4*
	Тиладерм	3,6 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>	3,3 ± 0,1 <sup>*, #</sup>
	Плацебо	3,9 ± 0,1 <sup>*,**</sup>	3,9 ± 0,3 <sup>*,**</sup>
6-й	Контроль	4,7 ± 0,1*	4,3 ± 0,3*
	Тиладерм	3,4 ± 0,2 <sup>*,**, #</sup>	3,3 ± 0,2 <sup>*,**</sup>
	Плацебо	3,9 ± 0,2 <sup>*,**</sup>	3,5 ± 0,3 <sup>*,**</sup>
7-й	Контроль	4,5 ± 0,3*	4,5 ± 0,3*
	Тиладерм	2,7 ± 0,2 <sup>*,**, #</sup>	2,9 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>
	Плацебо	3,2 ± 0,2 <sup>*,**</sup>	3,4 ± 0,3 <sup>*,**</sup>
8-й	Контроль	4,3 ± 0,3*	4,4 ± 0,2*
	Тиладерм	2,7 ± 0,2 <sup>*,**</sup>	2,8 ± 0,2 <sup>*,**, #</sup>
	Плацебо	3,0 ± 0,3 <sup>*,**</sup>	3,4 ± 0,2 <sup>*,**</sup>
11-й	Контроль	1,8 ± 0,3*	4,3 ± 0,3*
	Тиладерм	0,2 ± 0,1 <sup>*,**</sup>	2,6 ± 0,1 <sup>*,**, #</sup>
	Плацебо	0,3 ± 0,1 <sup>*,**</sup>	3,3 ± 0,2 <sup>*,**</sup>
12-й	Контроль	1,2 ± 0,2*	3,7 ± 0,3*
	Тиладерм	0,2 ± 0,1 <sup>**</sup>	2,0 ± 0,1 <sup>**, #</sup>
	Плацебо	0,3 ± 0,1 <sup>*,**</sup>	2,4 ± 0,1 <sup>**</sup>
13-й	Контроль	1,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,2*
	Тиладерм	0,1 ± 0,1 <sup>**</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>**</sup>
	Плацебо	0,3 ± 0,2 <sup>**</sup>	2,0 ± 0,1 <sup>**</sup>
14-й	Контроль	1,1 ± 0,2 <sup>**</sup>	2,4 ± 0,2
	Тиладерм	0,1 ± 0,1 <sup>**</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>**</sup>
	Плацебо	0,3 ± 0,2 <sup>**</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>**</sup>

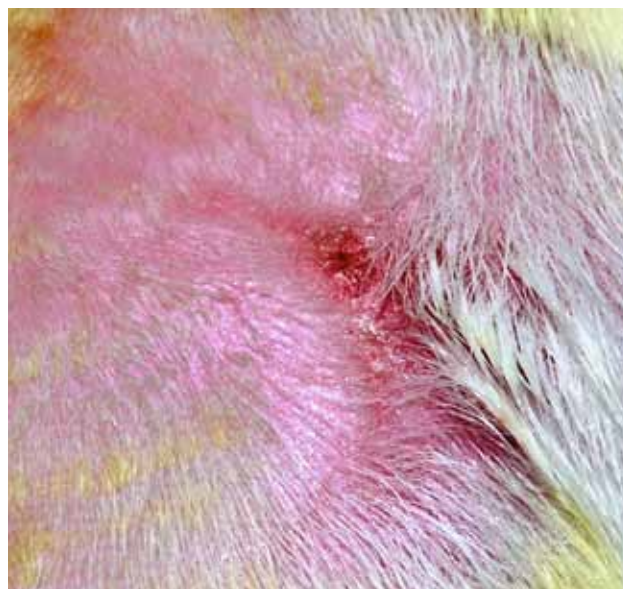
Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: достоверность различий  $p \leq 0,05$ : \* — от показателей интактных животных; \*\* — от показателей контрольных животных; # — от показателей группы плацебо.

У животных, которым на очаг КД наносили Тиладерм, уже через 24 ч. после первой аппликации отмечалось достоверное уменьшение толщины кожной складки (см. табл. 1), при том что тяжесть поражения была сопоставима с таковой у контрольных животных и в группе плацебо. На 4-й день терапии отмечено достоверное улучшение состояния очага КД в группе Тиладерм

по сравнению с показателями контрольных животных и крыс в группе плацебо. Геморрагическая корка начала отторгаться уже с 5-го дня терапии, т. е. в 2 раза быстрее, чем у контрольных животных (рис. 3, а). На 11-й день у всех животных, получавших аппликации Тиладерма, наблюдалось полное восстановление внешнего вида и морфологии кожных покровов (рис. 3, б).



а



б

Рис. 3. Состояние кожного покрова крыс, леченных препаратом Тиладерм, на 5-й (а) и 11-й (б) дни наблюдения

В группе плацебо отторжение корки начиналось с 8-го дня, т. е. в 1,25 раза быстрее, чем в контроле, но в 1,6 раза медленнее, чем у крыс, получавших Тиладерм. Показатель тяжести поражения имел более динамичный характер, и различия между группами Тиладерм и плацебо исчезли начиная с 8-го дня лечения, в то время как различия между группами по показателю толщины кожной складки сохранялись до 13-го дня лечения. Что касается сравнения динамики репаративного процесса в очаге КД между контрольными животными и крысами группы плацебо, то здесь отмечалась динамика, аналогичная по направленности, но более растянутая по времени. Так, различия между группами Тиладерм и плацебо по тяжести поражения и толщине кожной складки исчезали уже к 11-м суткам, в то время как различия между показателями контрольных животных и крыс группы плацебо сохранялись до 14-го дня.

Таким образом, на основании клинической оценки течения КД у крыс, не получавших лечения (контроль), и у крыс, получавших аппликации исследуемого препарата (Тиладерм) или мазевой основы (плацебо), можно сделать вывод о том, что Тиладерм оказывал отчетливое терапевтическое воздействие, проявлявшееся достоверно более быстрым регрессом поражения кожи. Препарат плацебо в этом эксперименте также оказывал определенное терапевтическое действие, но оно было существенно меньшим, чем при аппликации Тиладерма.

В процессе наблюдения исследовали также изменения показателей периферической крови животных, получавших терапию препаратом Тиладерм, и животных, которым аппликации этого препарата не проводили (табл. 2). Перед началом терапии у всех животных, у которых моделировали КД, отмечена типичная реакция на воспаление, проявлявшаяся двукратным увеличением СОЭ, достоверным лейкоцитозом, увеличением процентного содержания нейтрофилов с нерезким, но достоверным сдвигом влево. Отмечено также достоверное повышение содержания эозинофилов. Количество лимфоцитов у животных опытных групп было достоверно ниже, чем у интактных. Исследование СОЭ и клеточного состава периферической крови, выполненное на 7-й день лечения, показало существенную динамику в группе крыс, которым на очаг наносили Тиладерм. Так, значение СОЭ снизилось до уровня, отмеченного у интактных крыс. Одновременно снизилась выраженность лейкоцитоза. Процентное содержание основных субпопуляций лейкоцитов практически достигало уровня, характерного для интактных крыс. Что касается показателей в группах контроля и плацебо, то здесь выявлены достоверные отличия от показателей у интактных животных: сохранялись высокая СОЭ и лейкоцитоз. Процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов было достоверно выше, а лимфоцитов — ниже, чем у интактных животных.

Таблица 2 Влияние препарата на показатели периферической крови ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа животных			
	интактные	контроль	Тиладерм	плацебо
Перед лечением				
СОЭ, мм/ч	2,3 ± 0,2	5,2 ± 0,3*	5,0 ± 0,4*	4,3 ± 0,6*
Лейкоциты · 10 <sup>9</sup> /л	7,3 ± 0,1	11,0 ± 0,3*	10,6 ± 0,4*	10,8 ± 0,4*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0 ± 0,4	3,7 ± 0,7*	3,5 ± 0,6*	3,5 ± 0,6*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	14,2 ± 0,9	33,7 ± 1,5*	34,3 ± 2,2*	31,2 ± 2,2*
Эозинофилы, %	2,0 ± 0,3	3,8 ± 0,5*	3,2 ± 0,5*	3,2 ± 0,7*
Базофилы, %	—	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2
Моноциты, %	2,5 ± 0,6	3,0 ± 0,5	3,3 ± 0,7	4,2 ± 0,5*
Лимфоциты, %	79,5 ± 0,8	55,0 ± 2,0*	55,0 ± 2,6*	57,5 ± 2,7*
7-й день терапии				
СОЭ, мм/ч	2,3 ± 0,2	5,0 ± 0,4*	2,5 ± 0,3**,#	4,6 ± 0,3*
Лейкоциты · 10 <sup>9</sup> /л	7,3 ± 0,1	9,1 ± 0,2*	7,9 ± 0,1	9,4 ± 0,2*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0 ± 0,4	2,8 ± 0,7	1,5 ± 0,2	2,7 ± 0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	14,2 ± 0,9	26,3 ± 1,5*	18,3 ± 0,8**,#	27,4 ± 2,0*
Эозинофилы, %	2,0 ± 0,3	3,3 ± 0,2*	2,5 ± 0,2**	2,9 ± 0,3*
Базофилы, %	—	—	—	—
Моноциты, %	2,5 ± 0,6	3,3 ± 0,6	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
Лимфоциты, %	79,5 ± 0,8	64,3 ± 1,6*	75,2 ± 1,0**	72,9 ± 5,8
14-й день терапии (конец срока наблюдения)				
СОЭ, мм/ч	2,3 ± 0,2	3,0 ± 0,3	1,5 ± 0,2	2,2 ± 0,3
Лейкоциты · 10 <sup>9</sup> /л	7,3 ± 0,1	8,4 ± 0,2*	7,5 ± 0,1	7,8 ± 0,2*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0 ± 0,4	2,8 ± 0,3*	1,5 ± 0,2	2,5 ± 0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	14,2 ± 0,9	21,8 ± 0,6*	16,0 ± 0,5**	17,8 ± 2,2**
Эозинофилы, %	2,0 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,8 ± 0,3
Базофилы, %	—	—	—	—
Моноциты, %	2,5 ± 0,6	3,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3
Лимфоциты, %	79,5 ± 0,8	69,8 ± 1,0*	78,2 ± 1,1**,#	73,0 ± 1,6*

Измерения, выполненные в день окончания исследования (14-е сут.), показали полное восстановление всех показателей в группах Тиладерм и плацебо. В контрольной группе сохранялся небольшой нейтрофилез и нерезкая лимфопения.

Полученные результаты дают основание считать, что в ответ на аппликации ДНХБ в коже развивается КД, который сопровождается общей воспалительной реакцией с изменениями клеточных показателей периферической крови. Аппликации препарата Тиладерм сопровождаются быстрым уменьшением интенсивности воспалительного ответа и репарацией кож-

ных поражений. Так, уже в 7-му дню наблюдения остаются лишь некоторые резидуальные реакции. Напротив, у животных, не получавших какого-либо лечения, воспалительный процесс уменьшается существенно медленнее и к 14-му дню сохраняются остаточные явления общей реакции на кожное поражение. Что касается ответа организма на плацебо, то позитивная реакция, несомненно, наблюдается, однако она протекает существенно медленнее, чем при аппликации Тиладерма.

На завершающем этапе эксперимента была проведена оценка состояния апоптоза в разных слоях кожи

в очаге КД (табл. 3). У животных контрольной группы в клетках воспалительного ряда наблюдалось резкое увеличение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67, достигавшее максимума в сосочковом слое. Наряду с этим наблюдали достоверное увеличение экспрессии белка p53, ccr-32 и антиапоптогенного белка bcl-2, достигавшее максимума в эпителии придатков кожи.

Экспрессия p53 и ccr-32 на фоне аппликаций препарата Тиладерм увеличивалась во всех компартментах кожи в среднем в 1,6—3,5 раза. Отмечено также уменьшение экспрессии bcl-2, наиболее выраженное в поверхностном эпителии и эпителии придатков. В глубоких слоях экспрессия данного маркера была существенно снижена. Изменения экспрессии маркеров

апоптоза в эпидермисе из очага КД в группе плацебо были сходны с показателями в контрольной группе. Вместе с тем выраженность этих изменений была ниже, чем в контрольной группе, но выше, чем в группе Тиладерм. Иначе говоря, по структуре изменений показателей апоптоза группа плацебо занимает промежуточное положение между группой контроля и группой Тиладерм, что соответствует данным по другим исследованным показателям.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что репаративный потенциал, выявленный у препарата Тиладерм, обусловлен входящими в него активными компонентами: глицирризиновой кислотой и глутамил-триптофаном. Мазевая основа также оказывает позитивное действие, однако оно

Таблица 3

Содержание маркеров апоптоза в разных слоях кожи в очаге КД на 14-й день лечения (доля окрашенных клеток на 100 просмотренных, %,  $M \pm m$ )

Группа животных	Показатель апоптоза			
	Ki-67	p53	bcl-2	ccr-32
Клетки воспалительного ряда				
Интактные	0	0	0	0
Контроль	11,9 ± 0,98*	2,12 ± 0,11*	1,82 ± 0,09*	1,86 ± 0,10*
Тиладерм	2,30 ± 0,29 <sup>*,**,#</sup>	5,90 ± 0,27 <sup>*,**,#</sup>	0 <sup>*,**,#</sup>	5,51 ± 0,25 <sup>*,**,#</sup>
Плацебо	6,50 ± 0,54 <sup>*,**</sup>	3,58 ± 0,21 <sup>*,**</sup>	1,25 ± 0,15 <sup>*,**</sup>	2,56 ± 0,19 <sup>*,**</sup>
Поверхностный эпителий кожи				
Интактные	4,51 ± 0,31	1,22 ± 0,06	0	1,43 ± 0,41
Контроль	9,11 ± 0,52*	3,22 ± 0,16*	1,45 ± 0,04*	2,88 ± 1,16*
Тиладерм	4,20 ± 0,38 <sup>*,**,#</sup>	5,60 ± 0,25 <sup>*,**,#</sup>	0 <sup>*,**,#</sup>	5,25 ± 0,25 <sup>*,**,#</sup>
Плацебо	6,27 ± 0,25 <sup>*,**</sup>	3,95 ± 0,15*	1,12 ± 0,05*	3,75 ± 0,31 <sup>*,**</sup>
Эпителий придатков кожи				
Интактные	5,32 ± 0,42	1,22 ± 0,06	0	1,85 ± 0,38
Контроль	28,30 ± 1,22*	4,19 ± 0,21*	2,21 ± 0,1 <sup>*,**</sup>	3,82 ± 0,19*
Тиладерм	5,30 ± 0,42 <sup>*,**,#</sup>	6,70 ± 0,31 <sup>*,**,#</sup>	0 <sup>*,**,#</sup>	6,26 ± 0,29 <sup>*,**,#</sup>
Плацебо	22,21 ± 1,5 <sup>*,**</sup>	5,01 ± 0,25 <sup>*,**</sup>	2,05 ± 0,17*	4,21 ± 0,21 <sup>*,**</sup>
Строма сосочкового слоя кожи				
Интактные	4,31 ± 1,12	2,43 ± 0,37	0	2,15 ± 0,46
Контроль	32,10 ± 1,18*	1,80 ± 0,19	2,70 ± 0,15*	1,43 ± 0,07*
Тиладерм	8,05 ± 0,49 <sup>*,**,#</sup>	6,50 ± 0,30 <sup>*,**,#</sup>	1,82 ± 0,09 <sup>*,**,#</sup>	6,15 ± 0,28 <sup>*,**,#</sup>
Плацебо	30,08 ± 1,07*	2,54 ± 0,19 <sup>**</sup>	2,49 ± 0,16*	1,77 ± 0,09
Строма сетчатого слоя кожи				
Интактные	3,89 ± 0,87	2,21 ± 0,25	0	1,38 ± 0,44
Контроль	29,70 ± 1,05*	2,02 ± 0,10	2,49 ± 0,14*	1,78 ± 0,09
Тиладерм	6,10 ± 0,38 <sup>*,**,#</sup>	6,02 ± 0,28 <sup>*,**,#</sup>	1,29 ± 0,06 <sup>*,**,#</sup>	5,67 ± 0,25 <sup>*,**,#</sup>
Плацебо	27,36 ± 1,18*	2,35 ± 0,21	2,26 ± 0,15*	2,35 ± 0,18 <sup>*,**</sup>

выражено значительно меньше и может быть связано с увлажняющим и смягчающим действием компонентов, образующих мазевую основу.

### Выводы

1. Комбинированный топический препарат, содержащий натриевые соли глицирризиновой кислоты

и глутамил-триптофана, показал выраженное репаративное действие в модели КД, индуцированного аппликациями ДНХБ.

2. Показано, что противовоспалительное и репаративное действие препарата обусловлено именно активными лекарственными веществами, а не мазевой основой препарата. ■

## Литература

1. Efros L.S., Gorelik M.V. *Khimiya i tekhnologiya promezhutochnykh produktov*. L.: Khimiya; 1980. [Эфрос Л.С., Горелик М.В. Химия и технология промежуточных продуктов. Л.: Химия; 1980.]
2. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii*. SPb: Izd-vo VMedA; 2002. [Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: Изд-во ВМА; 2002.]
3. Park H.Y., Park S.H., Yoon H.K. et al. Anti-allergic activity of 18-beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide. *Arch Pharm Res* 2004; 27: 57—60.
4. Saeedi M., Morteza-Semnani K., Ghoreishi M.R. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 153—157.
5. Nechaeva O.S., Smirnov V.S. Peptidnye timomimetiki v kompleksnom lechenii khronicheskikh allergodermatozov. *Ross. zhurn. kozhn. i ven. bolezney* 2006; (4): 54—56. [Нечаева О.С., Смирнов В.С. Пептидные тимомиметики в комплексном лечении хронических аллергодерматозов. *Росс. журн. кожн. и вен. болезней* 2006; (4): 54—56.]
6. Smirnov V.S., Savateeva-Lyubimova T.N., Savateev A.V. Vliyaniye gliitsirrinovoy kisloty, glutamyl-triptofana i ikh kombinatsii na ekspressiyu markerov apoptoza pri allergicheskom kontaktnom dermatite u kryes. *Bulletin of Ural Medical Academic Science*. 2012; (4): 217—218. [Смирнов В.С., Саватеева-Любимова Т.Н., Саватеев А.В. Влияние глицирризиновой кислоты, глутамил-триптофана и их комбинации на экспрессию маркеров апоптоза при аллергическом контактном дерматите у крыс. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2012; (4): 217—218.]
7. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. M.; 2000. [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.; 2000.]
8. Public Health Service on Human Care and Use of Laboratory Animals. Washington — DC: US Department of Health and Human Services 1986; 28.
9. Zalkan P.M., Ievleva E.A. *Eksperimental'naya model' allergicheskogo dermatita. Aktual'nye voprosy professional'noy dermatologii*. M.; 1965. 106 s. [Залкан П.М., Иевлева Е.А. Экспериментальная модель аллергического дерматита. *Актуальные вопросы профессиональной дерматологии*. М.; 1965. 106 с.]

### об авторах: ▶

**В.С. Смирнов** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ООО «ЦитоНИР», Санкт-Петербург

**Т.Н. Саватеева-Любимова** — д.м.н., профессор, зав. лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

**А.В. Саватеев** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург