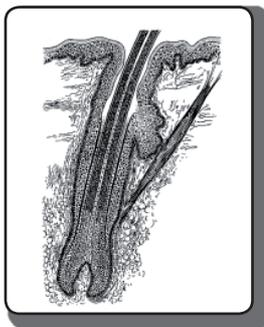


# Кожные и венерические болезни



УДК 616.517 - 08 (678.048) : 611.77 (572.7)

Н.И. Афанасьева, О.Б. Немчинова, В.А. Доровских

## ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

*Амурская государственная медицинская академия,  
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8-(4116)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

Псориаз — хронический рецидивирующий эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов, отличающийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [5].

Среди традиционных средств терапии псориаза существуют достаточно эффективные, такие, как топические стероидные мази, аналоги витамина D3, препараты растительного и каменноугольного дегтя, мази, содержащие салициловую, борную кислоту [3, 8, 9]. К сожалению, многие из них имеют существенные недостатки. Тяжелые побочные эффекты заставили резко ограничить применение кортикостероидов, цитостатиков. Многие препараты имеют резкий запах, что сопряжено с серьезными бытовыми затруднениями в их использовании.

С успехом применялся в комплексном лечении псориаза синтетический антиоксидант — 10% линимент дибунола [6]. Российскими учеными предложено новое средство для восстановления барьерных функций эпидермиса — мазь «Карталин», которая является альтернативой лечению ГКС для наружной терапии псориаза [4].

Естественно, что поиск новых и совершенствование уже известных способов лечения псориаза с целью повышения их эффективности представляет актуальную задачу [11, 14].

Дигидрокверцетин (ДКВ) относится к широко распространенной в природе группе полифенольных соединений — флавоноидам. В зависимости от химической

### Резюме

Приводятся данные о лечебном эффекте дигидрокверцетина в качестве псориазопротектора - вещества, предотвращающего или уменьшающего морфологические изменения в коже больных вульгарным псориазом. При местном применении дигидрокверцетиновой мази (2,5%) удается стабилизировать структурные повреждения кератиноцитов, уменьшить реактивные явления со стороны микроциркуляторного русла дермы.

*Ключевые слова:* псориаз, морфология кожи, дигидрокверцетин, локальное лечение кожи.

N.I. Afanasyeva, O.B. Nemchaninova, V.A. Dorovskikh

### THE EFFECT OF DIHYDROQUERCETIN ON PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN OF THE PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

### Summary

Data about medical effect of dihydroquercetin as a protector of psoriasis - the substance that prevents and reduces the morphological changes of the skin in patients with vulgar psoriasis are presented. The local application of dihydroquercetin oil (2,5%) allows stabilizing the structural damage of keratinocytes, reducing the reactive phenomena in the microcirculatory bed of derma.

*Key words:* psoriasis, morphology of skin, dihydroquercetin, local treatment of skin.

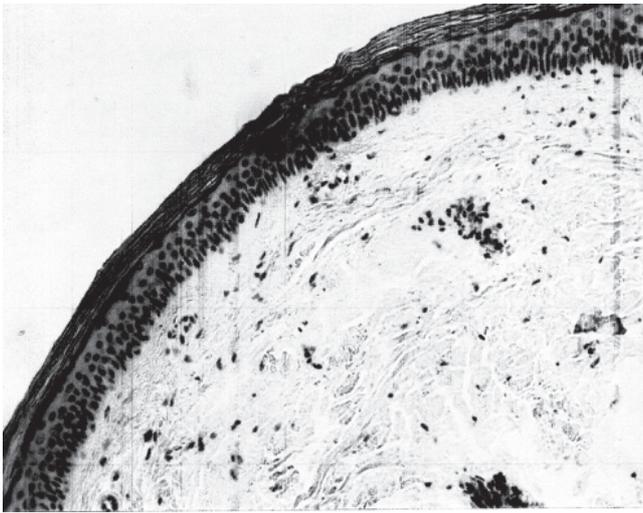


Рис. 1. Эпидермис. Окраска: гематоксилин-эозин.  
Увеличение  $\times 150$

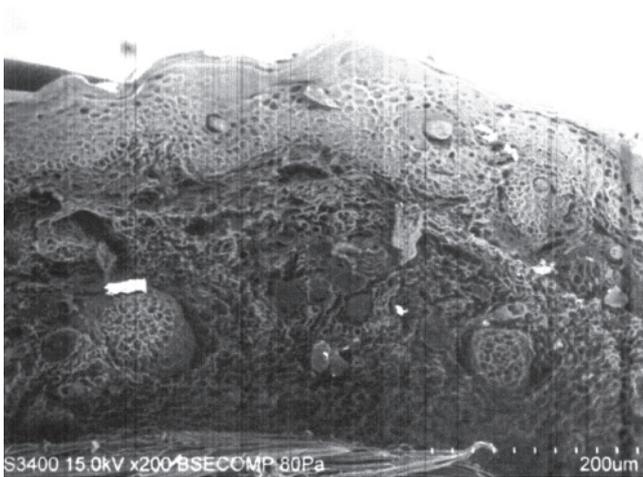


Рис. 2. Эпидермис. Растровая электронная микроскопия.  
Препарат получен методом замораживания и скальвания.  
Датчик отраженных электронов. Давление в камере - 80 Па.  
Увеличение  $\times 200$

структуры флавоноиды в организме оказывают гипоазотемический, противовоспалительный, противоопухолевый, радиопротекторный эффекты [15].

Дигидрокверцетин (таксифолин; 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-ОН) впервые обнаружен в древесине дугласовой пихты в конце 40-х гг. [16]. К настоящему времени установлено, что это соединение распространено довольно широко, но его промышленное получение возможно только из древесины лиственницы сибирской и даурской благодаря высокому содержанию и особенностям качественного и количественного состава экстрактивных веществ этих пород [7]. Технология получения этого ценного биологически активного соединения разработана в 90-е гг. в отечественной лаборатории [1]. Дигидрокверцетин по своим антиоксидантным свойствам в несколько раз превосходит с успехом применяющийся в медицинской практике кверцетин [12]. По своим химическим свойствам является исключительно активным антиоксидантом, т.е. веществом, связывающим свободные радикалы и лишаящим их вредоносной активности. Он обладает способностью проникать внутрь липидной мембраны.

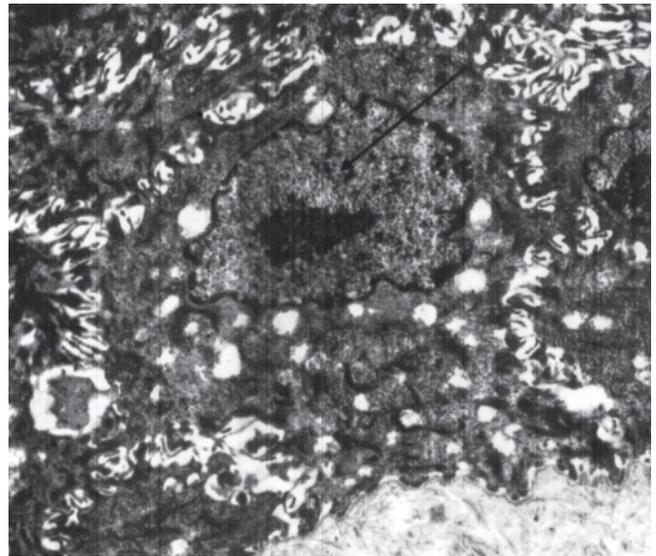


Рис. 3. Эпидермис. Кератиноциты базального слоя.  
Трансмиссионная электронная микроскопия.  
Заливка - аралдит, эпон. Окраска: цитрат свинца, уранил ацетат.  
Увеличение  $\times 15\ 000$

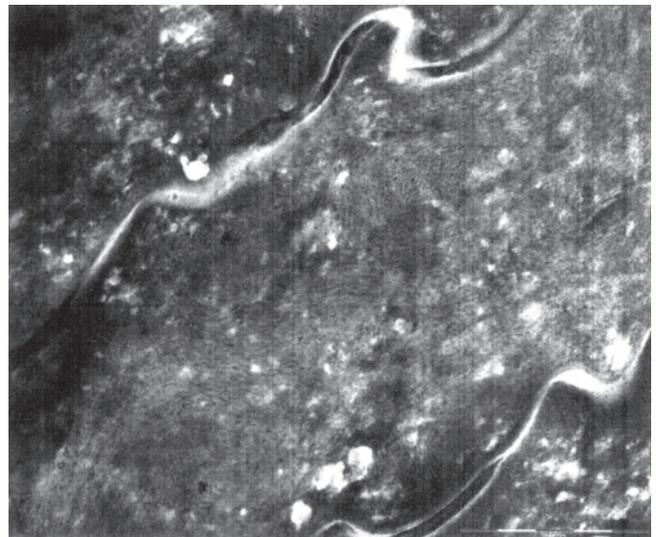


Рис. 4. Эпидермис. Роговой слой. Трансмиссионная электронная микроскопия. Заливка - аралдит, эпон.  
Окраска: цитрат свинца, уранил ацетат. Увеличение  $\times 80\ 000$

Высказано предположение, что дигидрокверцетин, связываясь с мембранами липосом, перехватывает радикалы, образующиеся в липидной фазе, и, как следствие, выступает в качестве цепьобрывающего радикального ингибитора [10, 17].

*Цель исследования* — изучить характер морфологических изменений в коже больных вульгарным псориазом до и после лечения дигидрокверцетином при помощи световой, растровой и электронной микроскопии биоптата кожи с очагов заболевания.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 20 чел. с установленным диагнозом «вульгарный псориаз». У всех пациентов регистрировалась папулезно-бляшечная форма в стадии прогрессирования процесса. В 1 день лечения средний индекс PASI был равен  $27,23 \pm 0,54$  балла ( $n=20$ ). Комплексная терапия заключалась в назначении десенсибилизирующих препаратов, гепатопротекторов,

седативных препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, витаминов, биогенных стимуляторов. С первого дня терапии пациенты получали препарат, содержащий дигидрохверцетин 30 мг и аскорбиновую кислоту 170 мг, в дозе 1 капс. 3 раза в день. Наружно применяли 2,5% дигидрохверцетиновую мазь 2 раза в день. На 17-20 дн. терапии у всех пациентов (n=20) производилось взятие биопсии с пораженного участка кожи. Данные морфологического исследования биоптатов кожи были проанализированы с помощью световой и электронной микроскопии, а также после проведения гистохимической реакции на мукополисахариды.

Парафиновые срезы делали толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином Бемера — эозином и ШИК-реактивом. Для изготовления полутонких и тонких срезов полученный материал фиксировался в 2% глутаральдегиде на фосфатном буфере при pH-7,4, обрабатывался по стандартным методикам. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратоме «LKB – NOWA».

Для светооптического исследования применялись полутонкие срезы, которые окрашивались метиленовым синим. Для электронно-микроскопического исследования применялись ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца.

Фотосъемка парафиновых и полутонких срезов проводилась на микроскопе «Microphot FXA» (Nikon, Япония) при увеличении от 350 до 700 раз. Ультратонкие срезы исследовались на трансмиссионном электронном микроскопе «Technai G2 Spirit TWIN» при увеличениях 20 000-85 000 раз.

Для растровой микроскопии приготавливались замороженные сколы кожи, они помещались на замораживающий столик Пельцера и исследовались в низком вакууме на растровом электронном микроскопе «Hitachi S 3400».

### Результаты и обсуждение

При оценке морфологической картины кожи у больных с вульгарным псориазом отмечено, что структурной перестройке подвержены эпидермис и дерма. Патоморфологическими признаками псориаза являются значительный акантоз, папилломатоз, паракератоз. В сосочковом слое дермы отмечают расширение капилляров и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов [2]. По данным литературы и результатам нашего исследования, в здоровой на вид коже, парафокально окружающей псориазическую папулу, выявлены патологические изменения, но в менее выраженной степени [13].

После проведенного лечения акантоз эпидермиса выражен незначительно. Базальный слой восстановил свою нормальную структуру. Появились митозы в базальных клетках и пигментные клетки, также отмечается эффект снижения отшелушивания, что говорит о кератопротекторном действии препарата, процессы кератинизации протекают нормально.

Таким образом, можно судить о положительном влиянии препарата на водно-электролитный, белковый обмена в коже и стимулирующем воздействии на синтез гликозаминогликанов при местном применении дигидрохверцетина. При растровой электронной микроскопии выявляется, что эпидермис в виде гребешков вдается в сосочки дермы. Базальный слой эпидермиса лежит на ба-

зальной мембране. Соотношение слоев типичное. Выявляются волосы.

На электронограммах, полученных на трансмиссионном электронном микроскопе, наблюдается, что кератиноциты имеют четкие неровные края. Отдельные кератиноциты соединяются при помощи десмосом. Ядро неправильной формы с четкими границами, эухроматин расположен по периферии ядра. В некоторых ядрах контурируются 1-2 ядрышка. В зоне контакта кератиноцитов с базальной мембраной наблюдаются полудесмосомы, якорящие базальные части кератиноцитов базального слоя к коллагеновым волокнам базальной мембраны, обеспечивающие плотную связь клеток с подлежащими слоями. В шиповатом слое кератиноциты имеют неровные контуры, длинная ось клеток расположена параллельно базальной мембране. Хорошо выявляются межклеточные контакты десмосомы. В зернистом слое кератиноциты имеют уплощенную форму. В цитоплазме хорошо видны гранулы кератогиалина и тонофиламенты. В роговом слое выявляются сформированные роговые чешуйки, состоящие из кератина и содержащие пузырьки воздуха. Со стороны дермы выявлен отек средней степени выраженности в сетчатом слое, кроме того, отмечается усиление фибробластической реакции. Концентрация гликозаминогликанов уменьшается. Подобная перегруппировка мукополисахаридов с тенденцией перемещения из более глубоких слоев дермы к базальной мембране и сосочковому слою служит показателем уменьшения сенсibilизации, сопровождающейся клиническим регрессом псориазических проявлений. В дерме кислые мукополисахариды определялись в небольшом количестве вблизи утолщенных пучков коллагена.

Таким образом, дигидрохверцетиновая мазь (2,5%) обладает выраженным цитомембранно-протекторным действием, улучшает состояние микроциркуляторного русла в очагах поражения. Предложенный способ лечения больных псориазом позволяет исключить или сократить применение мазей, содержащих ГКС, удобен и прост для реализации и может быть использован как в клинических, так и в амбулаторных условиях.

### Л и т е р а т у р а

1. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Бабкин Д.В. и др. Способ получения дигидрохверцетина // Патент РФ №2158598, 2000. Бюл. №31.
2. Владимиров В.В. Диагностика и лечение кожных болезней. - М.: Медтехтурсервис, 1995. - 192 с.
3. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Рус. мед. журнал. - 1998. - №20. - С. 1318-1323.
4. Дмитрук В.С. «Карталин» — препарат выбора в наружной терапии хронических дерматозов // Вестник дерматол. и венерол. - 2009. - №5. - С. 99-102.
5. Жаворонкова Е., Тогоева Л.Т., Захарова А.Б. и др. Исследование эффективности мази «Псориаген» в комплексной терапии псориаза // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2008. - №1. - С. 22-25.
6. Задорожный Б.А., Дашук А.М. Антиоксиданты в комплексной терапии больных псориазом // Роль процессов свободнорадикального окисления липидов в патогенезе хронических дерматозов и методы их коррекции: сб. науч. тр. - Свердловск, 1987. - С. 83-88.

7. Иванова С.З. и др. Полимер дигидрокверцетина из древесины лиственницы // Химия растительного сырья. - 2001. - №4. - С. 21-24.
8. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Траксель Л.В. Выбор наружного стероидного средства — где истина? // Клиническая дерматология и венерология. - 2003. - №3. - С. 74-76.
9. Кравчя С.С., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. Некоторые клинико-иммунологические особенности эндотоксикоза при псориазе // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2005. - №3. - С. 21-23.
10. Мельникова Н.Б. и др. Влияние дигидрокверцетина на поверхностные свойства модели липофильных и гидрофильных фрагментов биосистемы // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: мат-лы Всерос. сем. - Барнаул: Азбука, 2002. - С. 194-197.
11. Олисова М.О., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Использование эндогенных фотосенсибилизаторов (хромофоров) для повышения эффективности селективной фототерапии больных псориазом // Вестник дерматол. и венерол. - 1995. - №3. - С. 4-6.
12. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. - Томск, 2005. - 228 с.
13. Терешин К.Я. Хронобиологические особенности течения псориаза в условиях муссонного климата Дальнего Востока. - Хабаровск, 2006. - 115 с.
14. Филимонкина Н.Н. Псориазическая болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Екатеринбург, 2000. - 50 с.
15. Чекман И.С., Ликан Г.Н. Растительные лекарственные средства. - Киев, 1993. - С. 319-332.
16. Pew J.C. A Flavonon from Douglas-Fir Heartwood // J. Am. Chem. Soc. - 1948. - Vol. 70, №9. - P. 3031-3034.
17. Ratty A.K., Sunamoto J., Das N.P. Interaction of flavonoids with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical, liposomal membranes and soybean lipoxygenase-1. Biochem Pharmacol, 1988. - Mar 15. - Vol. 37(6). - P. 989-995.

**Координаты для связи с авторами:** *Афанасьева Наталья Ивановна* — ассистент кафедры кожных и венерических болезней АГМА, e-mail: afona80@mail.ru; *Немчанинова Ольга Борисовна* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней АГМУ; *Доровских Владимир Анатольевич* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии АГМА.

