

© КАЗАНБАЕВ Р. Т., ПРОХОРОЕНКОВ В. И., ЯКОВЛЕВА Т. А., МАКСИМЕНКО В. Г.

УДК 616.5-002:[546/74 + 546.73]-085:547.995.12

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ХИТОЗАНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕРМАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ СОЛЯМИ НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА

Р. Т. Казанбаев, В. И. Прохоренков, Т. А. Яковлева, В. Г. Максименко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Аргюхов; кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО, зав. — д. м. н., проф. В. И. Прохоренков.

**Резюме.** Металлы в современных условиях являются ведущими аллергенами, из которых чаще всего являются никель, кобальт и хром. Механизмы развития неспецифических защитных и иммунных реакций, возникающих при проникновении металлов в кожу, остаются недостаточно исследованными. Для оптимизации лечения контактного аллергического дерматита необходим поиск методов, усиливающих элиминацию металлов из кожи. В последнее время широко стали изучаться свойства природных биополимеров хитозана. Производные хитозана сочетают низкую токсичность с высокой сорбционной активностью в отношении металлов, обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Дальнейшее изучение свойств хитозана представляет значительный интерес и является перспективным в лечении контактного аллергического дерматита. В данной статье представлены результаты применения соединений хитозана с целью элиминации никеля и кобальта из кожи экспериментальных животных. Для определения концентрации металлов в коже использован метод атомно-сорбционной хроматографии. Установлено, что соединения хитозана снижают концентрацию никеля и кобальта в коже экспериментальных животных.

**Ключевые слов :** экспериментальный контактный аллергический дерматит, никель, кобальт, проницаемость, хитозан, атомно-абсорбционная хроматография.

Контактный аллергический дерматит — одно из самых распространённых заболеваний среди всех аллергических дерматозов, оказывает отрицательное влияние на социальную адаптацию [2,4]. В современных условиях ведущими аллергенами являются соли никеля, кобальта и хрома. Механизмы развития неспецифических защитных и иммунных реакций, возникающих при проникновении металлов в кожу, остаются недостаточно исследованными и требуют дальнейшего изучения [1,3]. Для оптимизации лечения контактного аллергического дерматита необходим поиск методов, усиливающих элиминацию металлов из кожи. Производные хитозана сочетают высокую сорбционную активность в отношении металлов, с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Дальнейшее изучение свойств хитозана представляет значительный интерес и является перспективным в лечении и профилактике контактного аллергического дерматита [5].

Цель исследования: в экспериментальных условиях оценить влияния соединений хитозана на развитие контактного аллергического дерматита, вызванного солями никеля и кобальта,

### Материалы и методы

Работа выполнена на 2-месячных крысах породы «Вистар», массой 200-250гр. Всего в эксперименте было задействовано 32 лабораторных животных. При моделировании

контактного аллергического дерматита были сформированы 2 группы лабораторных животных. У животных 1-й группы применялся 5% раствор никеля хлористого, у животных 2-й группы — 5% раствор кобальта хлористого. В течение 10 дней каждому животному наносили на кожу одинаковое количество металла. На 15-е сутки все животные выводились из эксперимента путем декапитации с последующим определением концентрации металлов в коже методом атомно-абсорбционной хроматографии. Для изучения сорбционных свойств хитозана были сформированы дополнительно 2 группы лабораторных животных, у которых на фоне экспериментальной модели контактного аллергического дерматита в течение 10 дней на кожу наносился 1% раствор водорастворимого хитозана с последующим определением концентрации никеля и кобальта в коже.

Атомно-сорбционная хроматография проводилась на аппарате «Solaar» серии S (Великобритания), включала подготовку проб и непосредственное определение количественного содержания металла в пробе. Метод атомно-абсорбционных измерений основан на распылении раствора минерализата испытуемой пробы в воздушно-ацетиленовом пламени. Определение содержания элементов в испытуемых растворах проводилось методом градуировочных графиков, которые строились по значениям сигналов абсорбции растворов сравнения.

Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием системы программного обеспечения анализа базы данных STATISTICA v.6.0.

Описательная статистика представлена средними арифметическими значениями (M) и ошибками средних (m). Проверка нормальности распределения переменных производилась по критерию Шапиро-Уилка.

Статистическая значимость оценивалась для изучаемых количественных показателей по критерию Стьюдента для независимых выборок. Уровень значимости для отвержения нулевой гипотезы соответствовал  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

У лабораторных животных 1-й группы, подвергшихся воздействию 5% раствора никеля хлористого, на 4-й день эксперимента на коже на месте нанесения металла появилась эритема (первичная реакция). У животных 2-й группы контактный аллергический дерматит, вызванный солями кобальта, был представлен эритемой и фолликулярными папулами. На 9-10-е сутки эксперимента у животных 1-й группы высыпания, представленные везикулами и папулами, распространились на прилегающие участки кожи (рис. 1).

У животных 2 группы высыпания, представленные папулами, везикулами и серозными корочками, локализовались вокруг сально – волосяных фолликулов (рис. 2).

По данным атомно-сорбционной хроматографии у животных 1-й группы концентрация никеля в коже составила  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг, в коже животных 2-й группы –  $285,5 \pm 5,4$  мг/кг кобальта ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В дополнительных 1-й и 2-й группах лабораторных животных, которым наносили хитозан, концентрация никеля в коже составила  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг,  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг – кобальта (табл. 2).

Таблица 1

#### Концентрация металлов (никеля и кобальта) в коже экспериментальных животных 1-й группы

N	Концентрация никеля в коже (мг/кг)	Концентрация кобальта в коже (мг/кг)
1.	329,8	290,3
2.	309,2	306,5
3.	350,1	279,8
4.	324,4	262,5
5.	300,1	296,1
6.	339,3	279,0
7.	342,6	299,6
8.	316,9	270,1
M±m	$326,46 \pm 6,1$	$285,5 \pm 5,4$

Таблица 2

#### Концентрация металлов (никеля и кобальта) в коже экспериментальных животных после использования 1% водорастворимого хитозана

N	Концентрация никеля в коже (мг/кг)	Концентрация кобальта в коже (мг/кг)
1.	54,8	46,5
2.	56,3	48,6
3.	57,4	52,1
4.	59,7	54,3
5.	63,6	58,0
6.	66,5	60,4
7.	67,1	62,8
8.	68,8	65,5
M±m	$61,8 \pm 1,9$	$56,0 \pm 2,4$



Рис. 1. Изменения кожи крысы на 10-й день нанесения 5% раствора хлористого никеля.

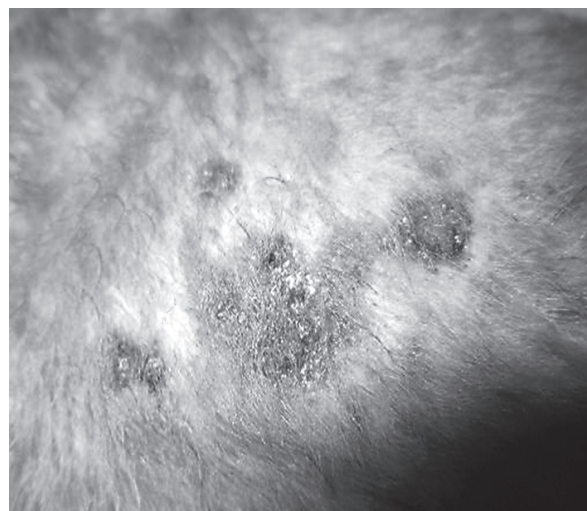


Рис. 2. Изменения кожи крысы на 10-й день нанесения 5% раствора хлористого кобальта.

При использовании 1% водорастворимого хитозана концентрация никеля в коже статистически значимо сократилась с  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг до  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг ( $p < 0,05$ ), кобальта с  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг до  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют, что хитозан способен связывать до 81% никеля и кобальта в коже. Оценивая концентрацию металла на основании атомно-сорбционной хроматографии можно утверждать, что 1% раствор водорастворимого хитозана способен элиминировать металл из кожи экспериментальных животных.

Таким образом, никель хлористый вызывает более выраженные проявления контактного аллергического дерматита по сравнению с хлористым кобальтом, который поражает преимущественно сально-волосяной аппарат экспериментальных животных. Соединения никеля обладают более выраженной способностью проникать через неповрежденную кожу экспериментальных животных в отличие от соединений кобальта ( $326,46 \pm 6,1$  мг/кг;  $285,5 \pm 5,4$  мг/кг соответственно (при  $p < 0,05$ )). Сравнительная оценка концентраций никеля и кобальта в коже показала, что способность 1% раствора водорастворимого хитозана статистически значимо снижает концентрацию никеля и кобальта в коже экспериментальных животных до  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг и  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг соответственно ( $p < 0,05$ ).

#### THE EFFECTIVENESS OF THE USING OF CHITOSAN COMPOUNDS IN EXPERIMENTAL DERMATITIS CAUSED BY THE SALTS OF NICKEL AND COBALT

R. T. Kazanbaev, V. I. Prohorenkov, T. A. Yakovleva,  
V. G. Maksimenko

Krasnoyarsk state medical university  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Metals in modern conditions are the leading allergens the most of them are nickel, cobalt and chromium. Mechanisms of development of non-specific protective and immune reactions that occur during the penetration of metals into the skin, are still insufficiently investigated. To optimize the treatment of allergic contact dermatitis are required the methods that enhance the metal elimination from the skin. Recently, the properties of the natural biopolymer chitosan are widely studied. Chitosan derivatives combine low toxicity with high sorption activity to metals, have anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Further study of the properties of chitosan is of great interest and perspective in the treatment of allergic contact dermatitis. This article presents the results of the application of chitosan compounds to eliminate the nickel and cobalt from the skin of experimental animals.

To determine the concentration the metals in skin was used the method of atomic-adsorption chromatography. It was found that chitosan compounds reduces the concentration of nickel and cobalt in the skin of the experimental animals.

**Key words:** experimental contact allergic dermatitis, nickel, cobalt, penetration, chitosan, atomic-absorption chromatography.

#### Литература

1. Албегова Ж.К., Брин В.Б., Гаглоева Э.М. и др. Влияние энтеросорбентов на гемодинамические показатели и свободнорадикальные процессы у крыс при моделировании хронической интоксикации хлоридом никеля // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С.91-93.
2. Измерова Н.И., Чикин В.В. Проблема аллергических дерматозов в различных регионах мира // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 6. – С. 14-17.
3. Уханова О.П., Шишалова Т.Н., Копылова А.В. и др. Патоморфологические изменения кожи у больных аллергическим контактным дерматитом при воздействии низкомолекулярных аллергенов (гаптенов) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 26, № 2. – С. 71-73.
4. Лусс А.В. Современные проблемы диагностики и терапии аллергического контактного дерматита // Доктор.Ру. – 2009. – № 2. – С. 83-90.
5. Ruel-Gariepy E., Chenite A., Chaput C. et al. Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 203, № 1-2. – P. 89-98.

#### Сведения об авторах

Казанбаев Ринат Тагирович – аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: Tagirson86@mail.ru.

Прохоренков Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.

Яковлева Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. раб. 2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.

Максименко Вячеслав Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.