

УДК 616.5-003.656.6



## ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНЫХ ПОСТТАТУАЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

О.Н. Карымов<sup>1</sup>, А.А. Воробьев<sup>2</sup>, С.А. Калашникова<sup>3</sup>, Л.В. Полякова<sup>3</sup>, М.Н. Выскуб<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии  
Департамента Здравоохранения Москвы  
119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 17

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного  
бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

<sup>4</sup> ГАУЗ «Медицинский центр»  
400131, Россия, г. Волгоград, ул. им. Пархоменко, д. 15

E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Получено 01.10.2019

Рецензия (1) 15.11.2019

Рецензия (2) 01.12.2019

Принята к печати 25.12.2019

**Цель.** Определить эффективность применения бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений в зависимости от способа введения.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 90 крысах-самцах, которым наносили татуировки (n=30 – негативный контроль; n=30 – группа сравнения: подкожное введение 1 мл раствора бетаметазона; n=30 – опытная группа: введение 1 мл раствора бетаметазона с помощью тату-машинки), 15 – интактные крысы. Выведение из эксперимента на 3, 10, 21 сут. Образцы кожи фиксировали в 10% формалине с последующей гистологической проводкой и изготовлением микропрепаратов, окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Морфометрическое исследование включало определение объемной доли (ОД) эпидермиса; волокон дермы; пигмента; клеток воспалительного ряда; макрофагов (%), а также глубину залегания пигмента (мкм) и выраженность отека.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что введение бетаметазона с помощью тату-машинки препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без признаков отека и с единичными клетками воспаления. Данные гистологического исследования полностью согласовывались с результатами морфометрии, в результате которой было установлено, что в опытной группе достоверно уменьшался отек, снижалась объемная доля пигмента и макрофагов, увеличивалась объемная доля волокон дермы. Оценка воспалительной реакции проводилась по морфометрическим параметрам ОД клеток воспалительного ряда и имел достоверные различия во всех экспериментальных группах, уменьшаясь в ряду: группа негативного контроля > группа сравнения > опытная группа > группа интактных животных (p<0,05).

**Заключение.** На основании полученных данных доказана эффективность применения бетаметазона при лечении местных посттатуажных осложнений. При этом наиболее предпочтительным является введение данного препарата не традиционно подкожно, а с использованием тату-машинки, дающей возможность адресной доставки вещества в зону патологического процесса.

**Ключевые слова:** бетаметазон, татуаж, морфометрия, татуировочный пигмент, макрофаги

**Сокращения:** НК – негативный контроль, ОД – объемная доля

**Для цитирования:** О.Н. Карымов, А.А. Воробьев, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, М.Н. Выскуб. Применение бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):48-56. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-48-56

© О.Н. Карымов, А.А. Воробьев, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, М.Н. Выскуб, 2020

**For citation:** O.N. Karymov, A.A. Vorobyov, S.A. Kalashnikova, L.V. Polyakova, M.N. Vyskub. Betamethasone administration as a treatment of choice in local post-tattoo complications. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):48-56. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-48-56

## BETAMETHASONE ADMINISTRATION AS A TREATMENT OF CHOICE IN LOCAL POST-TATTOO COMPLICATIONS

O.N. Karymov<sup>1</sup>, A.A. Vorobyov<sup>2</sup>, S.A. Kalashnikova<sup>3</sup>, L.V. Polyakova<sup>3</sup>, M.N. Vyskub<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology  
Moscow Healthcare Department

17, Leninsky Prospekt / Lenin Av., Moscow, Russia, 119071

<sup>2</sup> Federal State budgetary Institution of Higher Education "Volgograd Medical State University"

1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russia, 400131

<sup>3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Federal budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd Medical State University"

11, Kalinin Avenue, Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>4</sup> Medical Center

15, Parkhomenko str, Volgograd, Russia, 400131

E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Received 1 October 2019

Review (1) 15 November 2019

Review (2) 1 December 2019

Accepted 25 December 2019

**The aim of the study** is to determine the effectiveness of betamethasone in the treatment of local post-tattoo complications, depending on the mode of administration.

**Materials and methods.** The work was carried out on 90 male rats which had been tattooed (n = 30 – a negative control group; n = 30 – a comparison group: a subcutaneous administration of 1 ml of a betamethasone solution; n = 30 – an experimental group: an administration of 1 ml of a betamethasone solution using a tattoo machine), 15 – intact rats. Withdrawal from the experiment took place on the 3rd, 10<sup>th</sup> and 21st days. The skin samples were fixed in 10% formalin, followed by histological posting and manufacturing of micropreparations, then staining with hematoxylin and eosin, according to Van Gieson. A morphometric study included determination of the volume fraction (VF) of the epidermis; dermal fibers; pigment; inflammatory cells; macrophages (%), as well as the pigment depth ( $\mu\text{m}$ ) and the severity of edema.

**Results.** The study found out that in the process of the betamethasone administration using a tattoo machine, the drug was uniformly administered over the entire area of the tattoo; hereby, the phenomena of edema and inflammatory infiltration were insignificant. The dermal fibers were located in each layer with no signs of edema and with single cells of inflammation, respectively. The data of the histological processing were completely consistent with the results of morphometry: it was found out that in the experimental group, edema significantly decreased, the volume fraction of the pigment and macrophages decreased, and the volume fraction of the dermal fibers increased. The estimation of the inflammatory reaction was carried out according to the morphometric parameters of the volume fraction of inflammatory cells and had significant differences in all the experimental groups, decreasing in the following series: the negative control group > the comparison group > the experimental group > the group of intact animals ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Based on the data obtained, the effectiveness of betamethasone in the treatment of local post-tattoo complications has been proved. In this case, the treatment of choice is the administration of this drug not traditionally subcutaneously, but using a tattoo machine that enables the targeted delivery of the substance to the area of the pathological process.

**Keywords:** betamethasone, tattoo, morphometry, tattoo pigment, macrophages

**Abbreviations:** NC – negative control, VF – volume fraction

### ВВЕДЕНИЕ

Поиск разработки и внедрения в практику схем лечения пациентов с посттатуажными осложнениями является актуальной проблемой современной медицины в целом, и дерматологии – в частности. В современном обществе наличие татуировок перестает ассоциироваться с определенным социальным статусом его обладателей, однако, в связи с появлением многочисленных тату-салонов количество осложнений, возникающих в результате проведенного татуажа неуклонно растет [1].

Ранее, на основании многоцентрового клинического исследования, нами была представлена классификация осложнений, возникающих при выполнении процедуры татуажа [2]. Одним из наиболее часто встречающихся посттатуажных местных осложнений

является контактный дерматит и формирование келоидных рубцов [3, 4].

Предпринятые попытки лечения воспаления в зоне татуировок с использованием местных нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов единичны [5], а полученные данные носят противоречивый характер, что и обуславливает актуальность данного исследования.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** – определение эффективности применения бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений в зависимости от способа введения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 105 нелинейных поло-

возрелых крысах-самцах (сток), массой 280–300 г, которые содержались в стандартных условиях вивария, с естественной сменой суточного цикла, свободным доступом к экструдированному корму и воде. Содержание и манипуляции проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемой для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [6, 7].

### Дизайн исследования

Дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

На I этапе эксперимента 90 крысам после наркотизации (хлоралгидрат 350 мг/кг интраперитонеально) и обработки операционного поля (область спины) внутривенно была выполнена процедура татуажа пигментом черного цвета (Corona Colors Inc., USA), площадью 2 см<sup>2</sup> с использованием тату-аппарата Long Time Liner (роторного типа). Особенностью данного аппарата является его работа в щадящем режиме, обеспечивающая глубину проникновения в ткань 0,5 мм. Группа контроля была представлена 15 интактными животными.

На II этапе крыс разделили на 3 группы: негативного контроля (без фармакологической коррекции, n=30), группы сравнения (с традиционным подкожным введением 1 мл раствора бетаметазона, n=30), опытной группы (введение 1 мл раствора бетаметазона с использованием тату-аппарата, n=30). Бетаметазон (Betamethasone) является глюкокортикоидом, торговое наименование Дипроспан® суспензия для инъекций 7 мг/мл (2 мг+5 мг/мл); ампула 1 мл, упаковка контурная ячейковая 1, пачка картонная 1; код EAN: 4602210000038; № П N013528/01, 2008-07-04 от МСД Фармасьютикалс ООО (Россия); производитель: Schering-Plough Labo N.V. (Бельгия) ATX H02AB01 Бетаметазон. Бетаметазон (Дипроспан) является препаратом выбора в дерматовенерологии при местном лечении дерматитов, экзем, псориаза и других кожных заболеваний.

Животных выводили из эксперимента на 3, 10 и 21 сутки.

### Гистологическое исследование

Осуществлен забор 180 фрагментов кожи с татуировкой, в качестве контроля взято 30 фрагментов кожи интактных животных. После фиксации материала в 10% растворе нейтральном формалине (экспозиция 24 ч), осуществляли стандартную гистологическую проводку, проводя фиксированный материал по этиловому спирту в восходящей концентрации (от 70° до 100°) и хлороформу. После заливки в парафин и изготовлению блоков, получали серийные гистологические срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону (для определения соединительной ткани).

Микрофотографии сделаны с использованием микроскопа «Leica DM 100» с цифровой фотокамерой, увеличение ×100, ×200.

### Морфометрическое исследование

Морфометрическое исследование проводилось в соответствии со сложившимися принципами количественных морфологических исследований, согласно которым проводят измерение на микрофотограммах, полученных при фотодокументировании серийных срезов (и определением количества объектов не менее чем на 10 стеклах в 10 полях зрения) [8].

С помощью программы «Видеотест Морфо» определяли: объемную долю (ОД) эпидермиса (%); ОД волокон дермы (%); ОД пигмента (%); ОД клеток воспалительного ряда (%); ОД макрофагов (%), а также глубину залегания пигмента (мкм) и выраженность отека.

### Статистическая обработка результатов

Полученные результаты были обработаны с использованием прикладного программного пакета STSTATISTICA 7.0 (StatSoft, США) и определяли M±SEM, непараметрического критерия Вилкоксона, критерия Стьюдента (t) и показателя достоверности (p). Результаты считались достоверными при p<0,05.

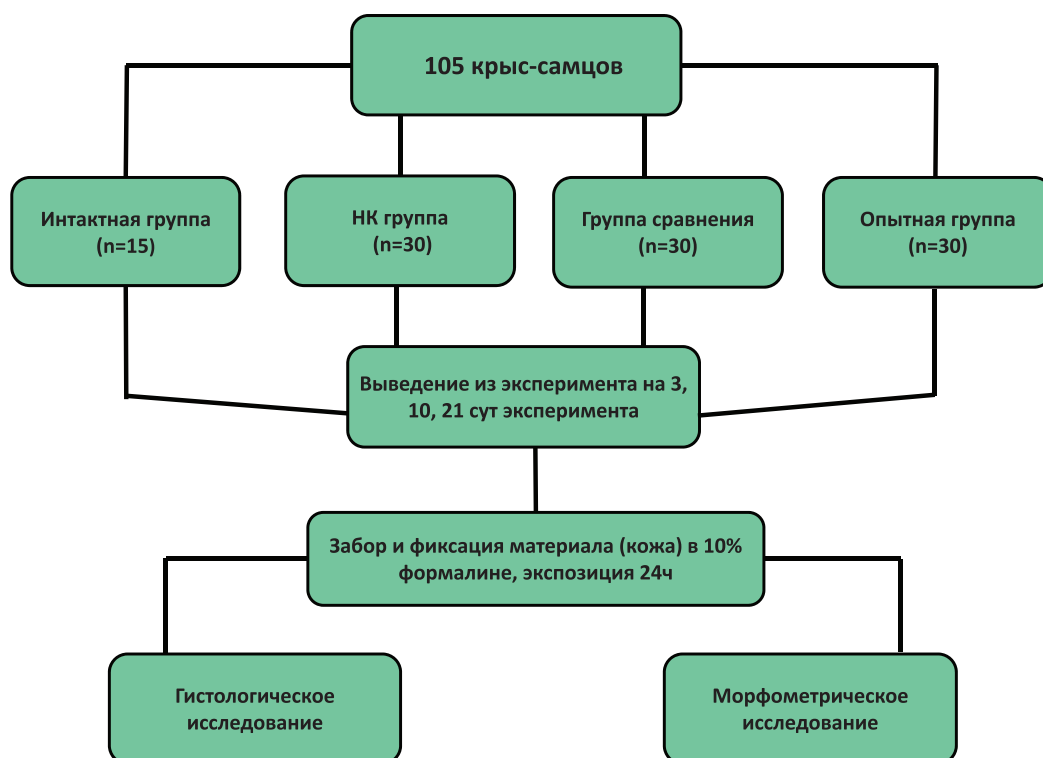
### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Эффективность препарата бетаметазона при проведении татуажа в зависимости от способа введения по результатам гистологического исследования

При выполнении гистологического блока исследования образцов кожи крыс было установлено, что на 3 сут. у крыс интактной группы кожа была представлена двумя слоями: эпидермисом и дермой. Эпидермис включал роговой, шиповатый и базальный слой, прилежащий к базальной мембране, дерма состояла из сосочкового и сетчатого слоев (рис. 2).

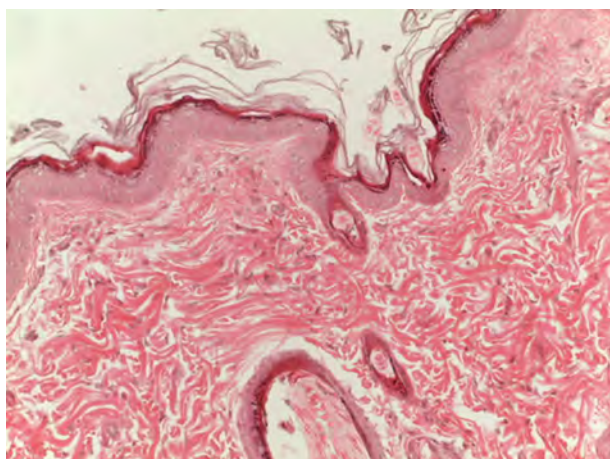
Во всех образцах кожи в группах с татуажем отмечались признаки травматического повреждения при введении черного пигмента и воспалительная реакция в ответ на повреждение. В группе негативного контроля при оценке слоев кожи, эпидермис характеризовался сохранением всех слоев, где эпителий был представлен базальным слоем, достаточно плотно прилежащим к базальной мембране без признаков повреждения.

Остальные слои эпидермиса (шиповатый, зернистый, роговой) были сохранены и четко визуализировались при окраске гематоксилином и эозином. В сосочковом и сетчатом слое дермы наблюдалось скопление пигмента черного цвета, который располагался как диффузно, так и периваскулярно, что сопровождалось реакцией сосудистого русла и развитием выраженной воспалительной реакции. Так в раннем периоде отмечался незначительный периваскулярный отек и наличие нейтрофилов преимущественно в ретикулярном слое дермы. Граница между сетчатым и сосочковым слоем дермы определялась нечетко, за счет отека и воспалительной инфильтрации. Волокна дермы располагались более рыхло по сравнению с образцами кожи интактных животных (рис. 3).

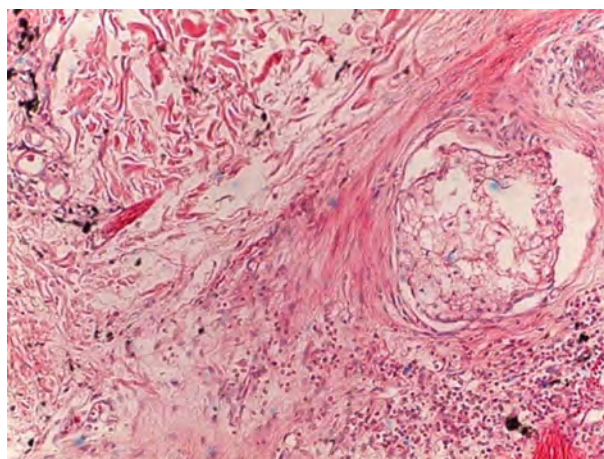


**Рисунок 1 – Дизайн эксперимента**

Примечание: НК – группа негативного контроля (без фармакологической коррекции); Группа сравнения – подкожное введение бетаметазона; Опытная группа – введение бетаметазона с использованием тату-машинки



**Рисунок 2 – Гистологическое строение кожи крыс группы положительного контроля (интактные животные) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100**



**Рисунок 3 – Гистологическое строение кожи крыс группы негативного контроля (кожа зоны татуажа без лечения) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200**

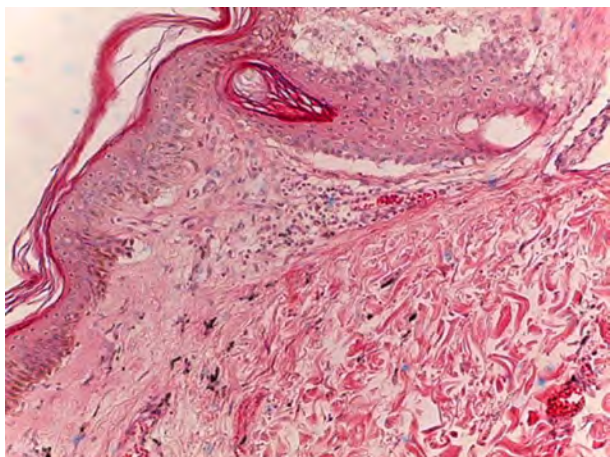


Рисунок 4 – Гистологическое строение кожи животных группы сравнения (внутрикожное введение бетаметазона) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×100

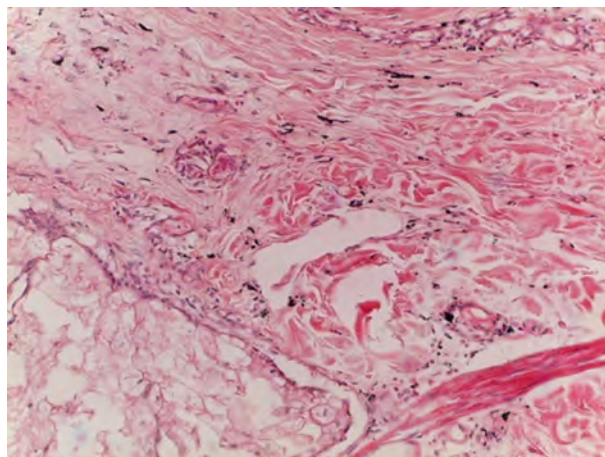


Рисунок 5 – Гистологическое строение кожи крыс опытной группы (введение бетаметазона с помощью машинки для татуажа) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×200

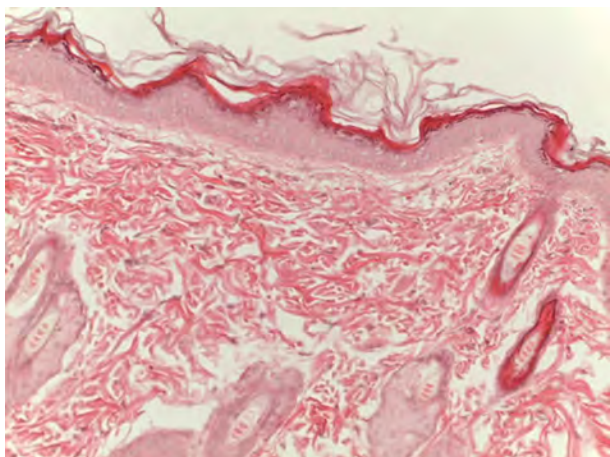


Рисунок 6 – Гистологическое строение кожи крыс группы положительного контроля (интактные животные) на 21 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×100

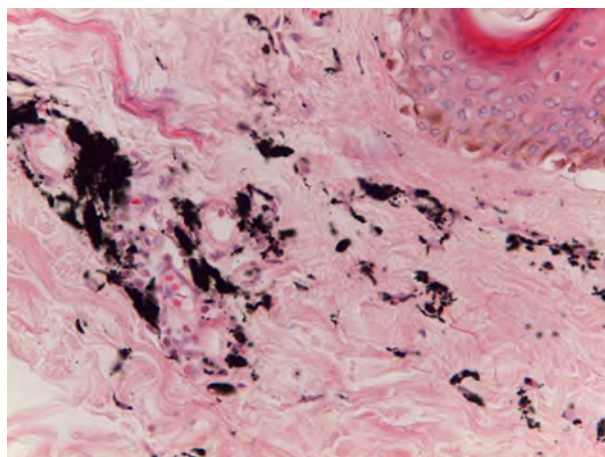


Рисунок 7 – Гистологическое строение кожи крыс группы негативного контроля (кожа зоны татуажа без лечения) на 21 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×200

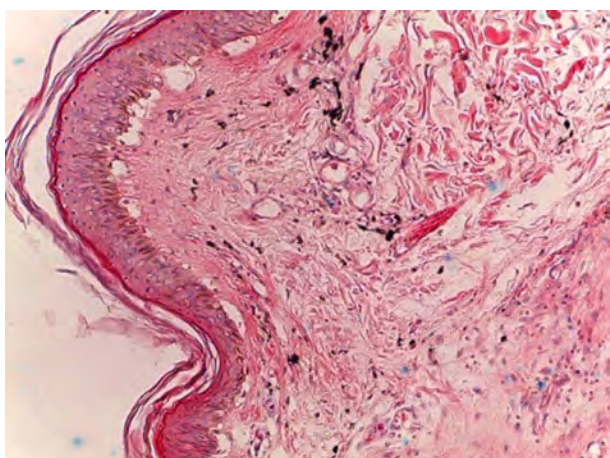


Рисунок 8 – Гистологическое строение кожи животных группы сравнения (внутрикожное введение бетаметазона) на 21 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×100

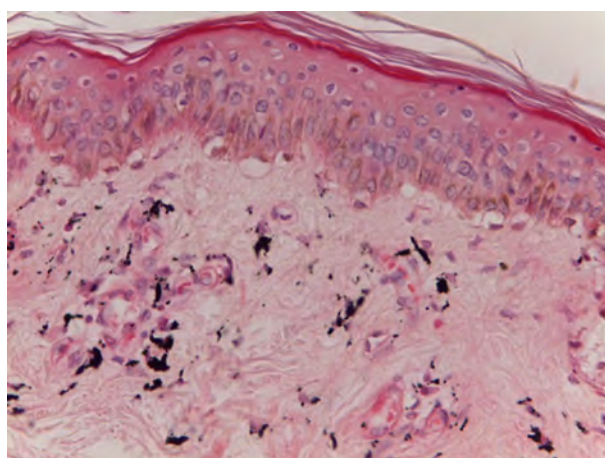


Рисунок 9 – Гистологическое строение кожи крыс опытной группы (введение бетаметазона с помощью машинки для татуажа) на 21 сут. эксперимента. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×200

В группе сравнения (при внутрикожном введении бетаметазона в зону татуажа) отек дермы был менее выраженный, волокна располагались более плотно друг к другу, визуализировался сосочковый и сетчатый слой дермы. Отмечались участки воспалительной инфильтрации, представленной нейтрофилами и лимфоцитами, при этом клеточная реакция была менее выраженной и проявлялась неравномерно, сохраняясь преимущественно в глубоких слоях дермы. Обнаруживались воспалительные инфильтраты, расположенные периваскулярно, а также вокруг придатков кожи. Строение эпидермиса не имело достоверных отличий от строения кожи животных интактной группы: визуализировались базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои (рис. 4).

В образцах кожи опытной группы (при внутрикожном введении бетаметазона с использованием машинки для татуажа) препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Так, в сосочковый слой был представлен рыхлой неоформленной соединительной тканью, волокна плотно прилегали к базальной мембране эпидермиса. Визуализировалась четкая граница между сосочковым и сетчатым слоем, где последний был представлен плотной неоформленной тканью, с включением придатков кожи. Определялись единичные лимфоциты и нейтрофилы вокруг сосудов и придатков кожи. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без признаков отека (рис. 5).

На 10 сут. эксперимента в образцы кожи у интактных животных имели типичное гистологическое строение, не отличающееся от такового на 3 сут. эксперимента.

В группе негативного контроля на 10 сут. эксперимента эпидермис имел типичное строение, не отличающееся от группы интактных животных, клетки плотно прилегали к базальной мембране. Морфологические изменения касались сосочкового и сетчатого слоя дермы. В данном случае наблюдались явления отека, визуально проявляющиеся разволокнением соединительной ткани. Определялся воспалительный инфильтрат, выраженность которого незначительно уменьшилась по сравнению с 3 сут. эксперимента в данной модели. По клеточному составу обнаруживались единичные нейтрофилы, лимфоциты и плазмоциты. Следует отметить, что на данном сроке эксперимента были выявлены макрофаги, поглощающие черный пигмент, которые располагались преимущественно периваскулярно и характеризовались незавершенным фагоцитозом. Также наблюдалась незначительная реакция клеток соединительной ткани, в которой определялись фибробласты и фиброциты с наличием хаотично расположенных волокон, что может привести к формированию рубцовой ткани или келоидного рубца.

В группе сравнения на 10 сут. наблюдалось

уменьшение отека и воспалительной реакции. Гистологически определялись все слои кожи, представленные эпидермисом, дермой и гиподермой. Базальные клетки располагались на мембране, плотно контактируя с шиповатым слоем, прилежащего к гранулярному и последующему роговому. Сосочковый слой дермы плотно прилегал к базальной мембране эпидермиса, волокна рыхлой неоформленной ткани располагались несколько хаотично. Обнаружены единичные лимфоциты, нейтрофилы и плазматические клетки. Как в сетчатом, так и в сосочковом слое и в единичных макрофагах был выявлен пигмент черного цвета, с диффузным расположением гранул. В сетчатом слое располагались придатки кожи, представленные сохраненными волосными фолликулами, потовыми и сальными железами.

Гистологическое исследование образцов кожи животных опытной группы на 10 сут. не имело достоверных отличий от фрагментов кожи в группе сравнения. Сохранены все слои эпидермиса, структуры базальной мембраны, определялась четкая граница между сосочковым и сетчатым слоем дермы. Пигмент черного цвета располагался как в сосочковом, так и сетчатом слоях, в виде небольших скоплений, расположенных преимущественно периваскулярно. Определялось незначительное количество макрофагов с включениями пигмента черного цвета. Единичные лимфоциты и нейтрофилы, наблюдались только в глубоких слоях дермы возле волосных фолликулов и сальных желез.

На 21 сут. эксперимента строение образцов кожи интактных крыс соответствовало гистологической норме (рис. 6).

На 21 сут. в группе негативного контроля в образцах кожи из зоны татуажа были отмечены морфологические изменения со стороны дермы, в то время как эпидермис полностью соответствовал строению кожи интактных крыс. Следует отметить, что в дерме присутствовали клетки лимфоцитарного ряда, представленные единичными группами лимфоцитов и плазмоцитов, являющиеся основой для развития гранулематозных осложнений с формированием неспецифических внутрикожных гранулем. Подобные патологические проявления реакции кожи на чужеродный пигмент приводят к визуальным изменениям рельефа кожи, и являются наиболее частой причиной обращения пациентов к дерматологу с жалобами на нарушение эстетического вида татуировки.

Количество пигмента незначительно уменьшалось за счет присутствия как резидентных макрофагов, так и свободных фагоцитов, наблюдавшихся на 10 сут. эксперимента. Число клеток фибробластического ряда значительно возрастало, отмечались единичные фиброциты, что было связано с наличием выраженного воспаления на ранних сроках и вторичного повреждения тканей. В отдельных случаях наблюдалось утолщение волокон соединительной ткани за счет ги-

линоза с формированием рубцов по морфологическому строению схожих с келоидными (рис. 7).

При изучении образцов кожи группы сравнения на 21 сут. выявлено полное отсутствие клеточных элементов, что свидетельствовало о воспалительном процессе, и было обусловлено особенностями течения патологического процесса на более ранних сроках эксперимента. В связи с этим, вторичное повреждение тканей, а также хемоиндуцированная миграция фибробластов была понижена, что не вызывало выраженного синтеза волокон соединительной ткани с формированием рубцов. Так, определялся сосочковый слой дермы, плотно прилегающий к базальной мембране эпидермиса, а также сетчатый слой в котором располагались придатки кожи. Распределение пигмента было относительно неравномерным, в виде небольших скоплений как в сетчатом, так и сосочковом слоях (рис. 8).

Наибольший эффект в отношении уменьшения воспалительной реакции и профилактики осложнений был достигнут в опытной группе. При исследовании на 21 сут. было установлено соответствие строения кожи гистологической норме с визуализацией основных слоев: эпидермис, дерма, гиподерма (рис. 9).

В сетчатом слое отмечалось присутствие пигмента черного цвета в виде незначительных скоплений, обусловленных присутствием гистиоцитов в соединительной ткани. Волокна дермы располагались соответственно ее слоям и имели характерное строение.

Морфометрическая оценка эффективности препарата бетаметазона при проведении татуажа в зависимости от способа введения в динамике

Результаты морфометрического исследования образцов кожи в зоне татуажа у крыс исследуемых групп в динамике эксперимента представлены в табл. 1.

Во всех экспериментальных группах в течение эксперимента ОД эпидермиса не имела достоверных отличий от ОД эпидермиса в группе интактных животных и в среднем составляла  $16,49 \pm 1,19\%$  ( $p > 0,05$ ).

При определении ОД волокон дермы установлено, что у животных с татуажем происходило достоверное снижение данного показателя по сравнению с интактными крысами. Наиболее выраженное снижение данного морфометрического показателя определялось на 3 сут. эксперимента в группе негативного контроля ( $60,02 \pm 4,02\%$ ),  $p < 0,05$ . По мере увеличения сроков эксперимента ОД волокон дермы увеличивалась, и на 10 сут. у животных группы сравнения и опытной группы не имела достоверных отличий от такового в интактной группе.

Максимальные значения ОД татуировочного пигмента определялись на 3 сут. во всех экспериментальных группах и достоверно снижались по мере увеличения срока эксперимента. Параллельно происходило увеличение ОД макрофагов, однако данный показатель достоверно снижался в динамике эксперимента. Так, ОД макрофагов был минималь-

ным в группе негативного контроля, варьируя от  $1,74 \pm 0,11\%$  (на 3 сут.) до  $0,6 \pm 0,05\%$  (на 21 сут.),  $p < 0,05$ .

Оценка воспалительной реакции проводилась по морфометрическим параметрам ОД клеток воспалительного ряда (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Данный показатель имел достоверные различия во всех экспериментальных группах, уменьшаясь в ряду: группа негативного контроля > группа сравнения > опытная группа > группа интактных животных ( $p < 0,05$ ).

Наибольший эффект применения бетаметазона при морфометрии определялся при оценке межтканевого отека, который значительно уменьшался на 10 сут. эксперимента при внутрикожном введении препарата и полностью нивелировался при введении с помощью тату-машинки ( $p < 0,05$ ).

При исследовании глубины залегания татуировочного пигмента установлено, что у всех животных в динамике эксперимента отмечалось увеличение данного показателя в 1,97 раза у крыс негативного контроля; в 1,75 раза в группе сравнения и в 1,82 – в опыте ( $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кожа интактных животных имела типичное строение, которое соответствовало гистологической норме. Во всех экспериментальных группах основные патоморфологические изменения наблюдались в дерме. В сосочковом и сетчатом слое наблюдалось скопление пигмента черного цвета, который располагался как диффузно, так и периваскулярно. Аккумуляция пигмента сопровождалась реакцией сосудистого русла и развитием выраженной воспалительной реакции.

В группе негативного контроля в раннем периоде граница между сетчатым и сосочковым слоем дермы определялась нечетко, за счет отека и воспалительной инфильтрации. Волокна дермы располагались более рыхло по сравнению с образцами кожи интактных животных. В сетчатом слое дермы и гиподерме определялись придатки кожи, с нейтрофильной инфильтрацией и примесью лимфоцитов вокруг сальных желез и волосяных фолликулов, что может стать источником развития гнойных осложнений. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, которые указывают на риск посттатуажных осложнений, преимущественно при применении черного татуировочного пигмента [9, 10].

К окончанию эксперимента граница между сосочковым и сетчатыми слоями прослеживалась нечеткая, вследствие развития фибробластической реакции, повышенной продукции волокон соединительной ткани, и напоминало картину формирующегося «молодого» рубца. Полученные данные не противоречат имеющимся в литературе сведениям о возможности формирования келоидных рубцов в зоне татуажа, расцениваемое как местное осложнение процедуры [11].

Таблица 1 – Морфометрические показатели кожи в зоне татуажа у крыс исследуемых групп в динамике эксперимента (M±m)

Группы животных	Сроки эксперимента		
	3 сут	10 сут	21 сут
<b>ОД эпидермиса, %</b>			
Интактные	16,21±0,81	17,01±0,85	15,99±0,79
Негативный контроль	16,82±1,51	16,77±1,84	16,01±1,12
Группа сравнения	16,74±1,17	16,59±1,49	16,33±1,31
Опытная группа	16,43±1,31	16,68±1,01	16,29±1,14
<b>ОД волокон дермы, %</b>			
Интактные	83,79±4,18	82,7±4,13	84,01±4,20
Негативный контроль	60,02±4,02*	69,82±4,19*	78,65±5,51**
Группа сравнения	66,0±4,62*	75,23±6,77	79,43±5,56
Опытная группа	67,39±4,87*	74,8±4,49	79,51±6,36
<b>Глубина залегания пигмента, мкм</b>			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	42,0±2,13*	67,9±4,75**	82,77±6,62**
Группа сравнения	40,53±2,43*	70,6±4,23**	71,0±4,97**
Опытная группа	40,21±2,81*	61,33±3,68**	73,22±5,85**
<b>ОД пигмента, %</b>			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	8,77±0,61*	5,11±0,46**	4,43±0,49**
Группа сравнения	9,58±0,86*	4,98±0,34**	3,97±0,19*
Опытная группа	9,33±0,65*	5,52±0,39**	3,99±0,23**
<b>ОД клеток воспалительного ряда, %</b>			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	12,65±1,01*	7,5±0,82**	0,31±0,02
Группа сравнения	6,35±0,45*	3,1±0,21**	0,17±0,01
Опытная группа	5,7±0,39*	2,9±0,23**	0,11±0,01
<b>ОД макрофагов, %</b>			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	1,74±0,11*	0,8±0,07**	0,6±0,05**
Группа сравнения	1,33±0,11*	0,1±0,008#	0,1±0,007
Опытная группа	1,15±0,10*	0,1±0,011#	0,1±0,005
<b>Выраженность отека (+++)</b>			
Интактные	–	–	–
Негативный контроль	+++*	++**	–#
Группа сравнения	++*	+**	–#
Опытная группа	++*	–#	–

Примечание: \* – достоверные различия с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия по сравнению с предыдущим сроком ( $p < 0,05$ )

В группе сравнения (при внутрикожном введении бетаметазона в зону татуажа) отек дермы был менее выраженный, волокна располагались более плотно друг к другу, визуализировался сосочковый и сетчатый слой дермы. Воспалительная реакция была менее выраженной и проявлялась неравномерно, сохраняясь преимущественно в глубоких слоях дермы и динамично снижаясь по мере увеличения срока эксперимента. На 21 сут. эксперимента отмечено вторичное повреждение тканей, при этом хемоиндуцированная миграция фибробластов была понижена, что не вызывало выраженного синтеза волокон соединительной ткани с формированием рубцов.

Наибольший эффект в отношении воспалительной реакции и профилактики осложнений был достигнут в опытной группе. В образцах кожи опытной группы (при внутрикожном введении бетаметазона с использованием машинки для татуажа) препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без

признаков отека и с единичными клетками воспаления. Гистологическое исследование полностью согласовывалось с результатами морфометрии. Было установлено, что при введении бетаметазона с помощью тату-машинки, достоверно уменьшался отек, снижалась ОД пигмента и макрофагов, клеток воспалительного ряда, увеличивалась количество волокон дермы ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные являются чрезвычайно актуальными, что подтверждается публикациями зарубежных авторов, указывающих на увеличение посттатуажных осложнений и развитие кожных заболеваний, спровоцированных процедурой татуажа, таких как: атопический дерматит, аллергические реакции [12–15]. Несколько реже регистрируются гранулематозные заболевания, вплоть до саркоидоза кожи [16], предпосылки для возникновения которого были выявлены нами в ходе проведения гистологического исследования. Таким образом, воспалительная природа заболеваний кожи, на фоне татуажа и расположение татуировочного пигмента в глубоких слоях дермы, определяют логичность использования



бетаметазона как препарата выбора и объясняют эффективность введения данного лекарственного вещества с помощью машинки для татуировок.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного экспериментального исследования доказана эффективность применения

бетаметазона при лечении местных посттатуажных осложнений. При этом наиболее предпочтительным является введение данного препарата не традиционным подкожно, а с использованием тату-машинки, дающей возможность адресной доставки вещества в зону патологического процесса и может быть рекомендовано к проведению клинических исследований.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

### АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wenzel S.M., Rittmann I., Landthaler S.M., Baumer W. Adverse reactions after tattooing: review of the literature and comparison to results of a survey // *Dermatology*. – 2013. – V. 226. – P. 138–147. DOI: 10.1159/000346943
2. Карымов О.Н., Калашникова С.А., Воробьев А.А. Классификация осложнений татуажа // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2018. – № 6. – С. 98–107. DOI: 10.17116/klinderma20181706198
3. Карымов О.Н., Калашникова С.А. Клинический случай образования келоидного рубца на месте татуировки // *Волгоградский научно-медицинский журнал* – 2017. – №1. – С. 59–61.
4. Tiong W., Basiron N. Challenging diagnosis of a rare case of spontaneous keloid scar // *Case Report*. – 2014. – V. 5, N 8. – P. 466–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc1887w>
5. Шаробаро В.И., Романец О.П., Гречишников М.И., Баева А.А. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов // *Хирургия*. – 2015. – №9. – С. 85–90.
6. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с европейской директивой 2010/63 // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – №2. – С. 96–107.
7. Рыбакова А.В. Макарова М.Н. Санитарный контроль экспериментальных клиник (вивариев) в соответствии с локальными и международными требованиями // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – №4. – С. 81–89.
8. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
9. Anzi O.E., Hassam B. Black henna tattoo: risk of developing allergic contact eczema // *The Pan African Medical Journal*. – 2018. – V.8, N 30. P. 46. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.46.15563.
10. Foss-Skiftesvik M.H., Johansen J.D., Thyssen J.P. Sign of the kiss' from black henna tattoos // *Contact Dermatitis*. – 2015. V. 73. N 6: P. 370–371. DOI: 10.1111/cod.12451.
11. Борхунова Е.Н., Таганов А.В. Келоидные и гипертрофические рубцы: особенности патогенеза, гистоархитектоники и аспекты дифференциальной диагностики // *Косметика & медицина*. – 2016. – №3. – С. 30–38.
12. Bassi A., Campolmi P., Giovanni C. Tattoo-associated skin reaction: the importance of an early diagnosis and proper treatment // *Biomed Research International*. – 2014. V. 2014. P. 7. DOI: 10.1155/2014/354608.
13. Ballard M.S. Contact dermatitis after henna skin tattooing // *J. R. Army Med Corps*. – 2006. V. 152. N 4. P. 242–243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-152-04-10>
14. Tiew S. Tattoo-associated panuveitis: A 10-year follow-up // *Eur J Ophthalmol*. – 2019. V. 29. P. 18–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1120672119846341>.
15. Greywal T., Cohen P.R. Cosmetic tattoo pigment reaction // *Dermatol Online J*. 2016. V. 22. N 7. PII: 13030/qt3rc114rg.
16. Tanner S.L., Menzies S. Cutaneous sarcoid granulomas within a cosmetic tattoo // *BMJ*. – 2017. Jan 5;356:i6324. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6324>.

### АВТОРЫ

**Карымов Олег Наильевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазеротерапии и других аппаратных методов лечения и диагностики Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. ORCID ID: 0000-0002-7048-3605. E-mail: med\_lazer@mail.ru

**Воробьев Александр Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8378-0505. E-mail: cos@volgmed.ru

**Калашникова Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой

морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-7688-9366](http://orcid.org/0000-0002-7688-9366). E-mail: [kalashnikova-sa@yandex.ru](mailto:kalashnikova-sa@yandex.ru)

**Полякова Людмила Викторовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-5349-1435](http://orcid.org/0000-0002-5349-1435). E-mail: [lvpolyakova7@gmail.com](mailto:lvpolyakova7@gmail.com)

**Выскуп Максим Николаевич** – врач-косметолог, ГАУЗ «Медицинский центр». E-mail: [elsi2002@list.ru](mailto:elsi2002@list.ru), ORCID: 0000-0002-8652-8089.