

В. В. Підгайна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Вивчення фармакологічної активності крему з екстрактом кори верби білої на моделі контактного неалергічного дерматиту

Попри досягнення медицини, дерматологічні захворювання шкіри є актуальною проблемою сьогодення, бо рівень захворюваності зростає щорічно. Перспективним напрямом сучасної фармакотерапії дерматозів є створення інноваційних етіотропних засобів місцевої дії на рослинній основі.

**Метою** було вивчити фармакологічну активність комбінованого крему з екстрактом кори верби білої та цинку пірїтїонату під умовною назвою «Пірисалікс» на тлі експериментального неалергічного дерматиту, викликаного терпентиновою олією.

**Матеріали та методи.** Як об'єкт дослідження використовували крем, виготовлений з діючими речовинами густого екстракту кори верби білої та цинку пірїтїонату на емульсійній основі, що відповідає фармакотехнологічним показникам за колоїдною, термічною стабільністю та описом олія/вода (20 % олійної фази). Модель альтеративного хронічного запалення – неалергічного контактного дерматиту – відтворювали на білих нелінійних щурах шляхом щоденного нанесення терпентинової олії на депільовану ділянку. Ефективність крему «Пірисалікс» оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів і за лейкоцитарним складом периферичної крові та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), зокрема індексом співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛШОЕ), товщиною шкірної складки і станом шкірного покриву. В умовах нашого експерименту для оцінювання активності факторів неспецифічного імунітету визначали фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів у суспензії лейкоцитів, яку отримували з гепаринізованої крові.

**Результати та їх обговорення.** Було визначено емульсійну основу крему, за якої розроблений засіб має термічну та колоїдну стабільність. У результаті вивчення фармакологічної активності крему «Пірисалікс» на моделі неалергічного запалення шкіри, з огляду на динаміку місцевих проявів контактного дерматиту, гематологічні та імунологічні показники, доведено, що крем «Пірисалікс» чинить виражену профілактично-терапевтичну дію за рахунок протизапальних та імунологічних властивостей. В умовах експерименту за інтенсивністю пригнічення запальних процесів шкіри, зниженням загальної кількості лейкоцитів, нормалізацією функціональної активності гранулоцитарних нейтрофілів антиальтеративна дія досліджуваного крему на емульсійній основі олія/вода дорівнювала, а подекуди достовірно перевищувала активність референс-препаратів – мазі «Фладекс» та крему «Псорікап».

**Висновки.** На моделі неалергічного контактного дерматиту комбінований крем «Пірисалікс» на емульсійній основі олія/вода проявляє виразну протизапальну дію, а отже, постає перспективним засобом для лікування дерматозів і потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** дерматит; запалення; верба; цинк; саліцилати; фагоцитоз; фармакологічна активність; імунотропна активність; набряк

V. V. Pidgaina

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of the pharmacological activity of a cream with a white willow bark extract on the model of contact non-allergic dermatitis

Despite the achievements of medicine, dermatological skin diseases are an urgent problem today as the incidence rate increases annually. A promising direction of modern pharmacotherapy of dermatoses is the creation of innovative etiotropic topical agents on a plant basis.

**Aim.** To study the pharmacological activity of a combined cream with a white willow (*Salix alba* L.) bark extract and zinc perithionate under the conditional name "Pyrisalix" against the background of the experimental non-allergic dermatitis induced by turpentine oil.

**Materials and methods.** As the study object, a cream made with the active substances of a thick extract of white willow bark and zinc perithionate on a cream base was used; it corresponded to the pharmacotechnological indicators by colloidal, thermal stability and the description of oil/water (20 % of the oil phase). The model of alternative chronic inflammation, non-allergic contact dermatitis, was induced in white non-linear rats by daily application of turpentine oil to the depilated area. The effectiveness of the "Pyrisalix" cream was evaluated based on the total leukocyte count, the peripheral blood leukocyte composition, erythrocyte sedimentation rate (ESR), including the leukocyte-ESR ratio index (LI-ESR), the skinfold thickness, and the skin cover condition. In our experiment, the phagocytic activity of granulocytic neutrophils in a leukocyte suspension obtained from heparinized blood was determined to assess the activity of non-specific immune factors.

**Results.** The emulsion base of the cream has been determined, according to which the product developed has thermal and colloidal stability. In the course of studying the pharmacological activity of the "Pyrisalix" cream on the

model of non-allergic skin inflammation based on the dynamics of local manifestations of contact dermatitis, hematological, and immunological parameters, it has been found that the "Pyrisalix" cream has a pronounced preventive and therapeutic effect due to its anti-inflammatory and immunological properties. In the experimental conditions, the anti-alterative action of the cream on the emulsion oil/water base studied was equal to or even significantly exceeded the activity of the reference drugs – "Fladex" ointment and "Psorikap" cream by the intensity of inhibition of inflammatory processes in the skin, reduction in total leukocyte count, and normalization of the functional activity of granulocytic neutrophils.

**Conclusions.** The combined cream "Pyrisalix" on the emulsion oil/water base demonstrates a significant anti-inflammatory activity on the model of non-allergic contact dermatitis. The combined cream "Pyrisalix" is a promising agent for further study in the treatment of dermatoses.

**Key words:** *dermatitis; inflammation; cream; willow; zinc; salicylates; phagocytosis; pharmacological activity; immunotropic activity; swelling; semi-solid dosage forms*

**Вступ.** Актуальною проблемою сучасної медицини є широка розповсюдженість та повсякчасне збільшення частоти захворювань шкіри. У структурі захворюваності наразі дерматити різної етіології посідають третє місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Попри досягнення медицини, рівень захворюваності на дерматозну хворобу продовжує щорічно зростати пересічно на 5 % [1].

Розв'язання проблеми ускладненого перебігу та інтенсивного зростання частоти ураження шкіри на дерматози вимагає забезпечення населення України препаратами для ефективного безпечного їх лікування [2]. Перспективним напрямом сучасної фармакоterapiї дерматозів є створення інноваційних етіотропних засобів місцевої дії з комплексною протизапальною, антиалергічною та антимікробною властивістю, які не чинять імуносупресивної дії, характеризуються відносно низькою вартістю і простотою виробництва та які можна застосовувати тривалий час без ризику виникнення суттєвих побічних ефектів [3-5].

З огляду на зазначене вище нами було вивчено фармакотехнологічні та фармакологічні властивості нової фармацевтичної композиції у формі крему на основі густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату на емульсійних основах олія/вода (20 % олійної фази) та вода/олія (65 % олійної фази) під умовною назвою «Пірисалікс», призначеного для лікування неалергічного контактного дерматиту (НКД). Густий екстракт кори верби білої містить біологічно активні речовини саліцилати, які нормалізують обмін речовин на рівні клітин, проявляють проти-запальні та антиагрегаційні властивості, усувають свербіж, поліпшують стан шкіри і є перспективними для лікування та профілактики НКД [6].

Цинку піритіонат має значення для метаболізму й стабілізації клітинних мембран, входить до складу основних ферментів, які беруть участь в антиоксидантних біохімічних реакціях. Мікроелемент проявляє імунологічні, антимікробні властивості, регенерувальну дію, забезпечує передання нервових імпульсів, сприяє синтезу кортизолу [7, 8]. Цинк відіграє важливу роль для імунного гомеостазу людини, виявляє різноплановий ефект (клітинно-специфічний) щодо широкого спектра активності імунної системи. Мікроелемент впливає на клітини, які беруть участь у запаленні: тучні, тромбоцити, макрофаги, лімфоцити тощо, що розширює спектр фармакологічних властивостей досліджуваного крему [9, 10].

**Метою роботи** було вивчити фармакотехнологічні показники та фармакологічну активність комбінованого крему «Пірисалікс» на емульсійних основах олія/вода (20 % олійної фази) та вода/олія (65 % олійної фази) на тлі експериментального неалергічного дерматиту, викликаного терпентиновим олією.

**Матеріали та методи.** Для приготування модельних зразків крему на різних емульсійних основах використали діючі компоненти: цинку піритіонат, густий екстракт верби білої – та допоміжні речовини: вазелінову олію, каприл каприлак, пропіленгліколь, гліцерин, гліцин, диметикон, ПЕГ-100 стеарат, моностеарат гліцерину, цетостеариловий спирт, бутилгидрокситолуол та воду очищену. Для виготовлення крему на основі олія/вода олійна фаза складала 20 %; на основі вода/олія – 65 %. З метою розробки крему зі стабільною структурою використали як емульгатори 1 роду поліетиленгліколь-100 стеарат (типу о/в із гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ) 11,5), моностеарат гліцерину (ГЛБ 3,6-4,2), а як емульгатор 2 роду (типу в/о) – цетостеариловий спирт (ГЛБ 0,5). Отримували дослідні модельні зразки та аналізували їхні фармакотехнологічні параметри на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ.

Модельні зразки емульсійних кремів досліджували на колоїдну та термічну стабільність, для чого використовували лабораторне обладнання (гомогенізатор Polytron®System PT 3100, Kinematica AG, Швейцарія; термостат марки ТС-80М-2, центрифуга). Колоїдну та термостабільність визначали відповідно до ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Визначення зовнішнього вигляду модельних зразків крему здійснювали згідно з вимогами ДФУ 2.0, с. 1098–1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Визначення однорідності – згідно з ДФУ 2.0, том 1, п. 2.9.40.

Фармакологічні дослідження проводили на білих безпородних щурах на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації, у віварії Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ. Тварин утримували в окремому приміщенні з регульованими параметрами мікроклімату: температура повітря 18-22 °С, відносна вологість 50-65 %, світловий режим «12 годин день/ніч», пластикові клітки з індивідуальною вентиляцією. Щоденно проводили стерилізацію лабораторії за допомогою УФ-опромінювання.

Тварини мали вільний доступ до води (попередньо відстояної водопровідної води з поїлок). Для годування тварин використовували гранульований збалансований комбікорм (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Доглядали за тваринами згідно зі стандартними операційними процедурами Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ. Усі етапи дослідження виконували відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» (Протокол Комісії з біоетики № 2 від 4 листопада 2019 року) [11]. Перед експериментом тварини акліматизувалися протягом 7 днів. У період акліматизації кожну тварину щоденно оглядали (оцінювали поведінку та загальний фізичний стан), спостерігали за можливими причинами захворюваності або смертності. У досліді використовували 30 щурів масою 250-300 г, об'єднаних у 5 груп по 6 тварин у кожній: I – інтактний контроль; II – контрольна патологія, неліковані тварини з контактним дерматитом (НКД); III – тварини з НКД, яких лікували кремом «Пірисалікс»; IV – група порівняння, тварини з НКД, яких лікували маззю «Фладекс»; V – група порівняння, тварини з НКД, яких лікували кремом «Псорікап».

Як об'єкт дослідження використовували крем «Пірисалікс» на основі діючих речовин: густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату – на різних емульсійних основах.

До складу крему, крім діючих речовин та емульгаторів, входять: вазелінова олія, каприл каприлак та вода очищена (компоненти основи емульсії); пропіленгліколь та гліцерин (розчинники, компоненти основи), бутилгідрокситолуол (антиоксидант), гліцин (зволожувальний і пом'якшувальний елемент основи), диметикон (силіконовий полімер для покращення споживчих властивостей крему), метилпарабен (консервант) [12, 13].

Як референс-препарати використовували крем «Псорікап» (Артеріум Корпорація) з діючою речовиною цинку піритіонатом та мазь «Фладекс» (ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”») з екстрактом трави десмодіуму канадського, що їх застосовують для лікування дерматитів різної етіології [14].

Модель альтеративного хронічного запалення – неалергічного контактного дерматиту – відтворювали на білих нелінійних щурах шляхом щоденного нанесення на депільовану ділянку шкіри площею 2x2 см п'ять крапель терпентинової олії протягом 10-ти днів, ретельно втираючи скляною паличкою. Лікування шкіри починали відразу після моделювання патології протягом п'яти днів. Препарати наносили на поверхню шкіри тонким шаром в умовно-терапевтичній дозі 25 мг/см<sup>2</sup>.

Ефективність крему «Пірисалікс» на різних основах оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів і за лейкоцитарним складом периферичної крові, швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), зокрема за індексом співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛШОЕ), товщиною шкірної складки, яку вимірювали за

допомогою штангенциркуля в мм, і станом шкірного покриву. Ступінь запальних проявів на шкірі оцінювали за бальною шкалою (0-4 бали). Названі показники визначали до початку лікування, на 10 день (вихідні дані) нанесення терпентинової олії, та в останній день місцевого лікування.

В умовах нашого експерименту для оцінювання активності факторів неспецифічного імунітету визначали фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів у суспензії лейкоцитів, яку отримували з гепаринізованої крові. Для дослідження змішували рівні об'єми лейкоцитарної суспензії і відмитой суспензії пекарських дріжджів. Отримані зразки інкубували 30 і 120 хвилин за 37 °С. Після інкубації готували мазки, які фіксували метиловим спиртом і фарбували барвником Романовського-Гімза. У препаратах під мікроскопом за збільшення x1000 в імерсійній системі переглядали не менше 200 клітин і підраховували: відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз (фагоцитарний індекс після 30- і 120-хвилинної інкубації – ФІ 30 (120), %); середню кількість клітин дріжджів, поглинених одним нейтрофілом (фагоцитарне число після 30- і 120-хвилинної інкубації – ФЧ 30 (120), одиниці (од.)); індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ) як відношення ФЧ 30 до ФЧ 120 (рис. 1). Фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів визначали на 5 добу після нанесення розв'язувальної дози алергену.

Дані, отримані в результаті виконаних експериментів, статистично обробляли з використанням програми Statistica 11.0. Під час застосування методів математичної статистики вважали рівень значущості  $p < 0,05$ . Статистичне порівняння результатів проведених досліджень здійснили за допомогою коефіцієнтів Стьюдента та Манна-Вітні.

**Результати та їх обговорення.** Розроблені модельні зразки кремів основ дослідили за колоїдною та термічною стабільністю, описом та однорідністю.

Отриманий крем не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зауважень в окремій статті. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз виконували повторно з новими порціями крему. Якщо в разі повторного тесту

$$\text{ФІ 30 (120)} = \frac{\text{кількість а. н. з 200 н.} \times 100 \%}{200}$$

$$\text{ФЧ 30 (120)} = \frac{\text{кількість поглинених клітин дріжджів в а. н.}}{\text{кількість а. н.}}$$

$$\text{ІЗФ} = \frac{\text{ФЧ 30}}{\text{ФЧ 120}}$$

Примітка: а. н. – активні нейтрофіли, н – нейтрофіли.

Рис. 1. Використані формули для розрахунків

виявляли хоча б одну пробірку із розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Результати проміжного контролю модельних зразків крему наведено в табл. 1.

Як бачимо з даних табл. 1, модельний зразок крему на емульсійній основі вода/олія (емульсія II роду) не витримує результатів дослідження з колоїдною та термічною стабільністю. Після виготовлення модельного зразка крем має стабільну структуру, яка розшарується під дією зовнішніх факторів (температури, часу, центрифугування).

Натомість, крем із вмістом густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату на емульсійній основі I роду (олія у воді) витримував всі умови експерименту та залишався стабільним. Тому в подальших дослідженнях з визначення фармакотерапевтичної активності крему було використано крем на емульсійній основі I роду (олія у воді).

Як видно з табл. 2, клінічні прояви НКД досягали максимальної інтенсивності на 10-й день моделювання патології. Запалення шкіри характеризувалося набряком тканин, гіперемією, геморагіями та розвитком геморагічних кірок з виразками на 11 добу, що становило 4,0 бали. Товщина шкірної складки дорівнювала 3,7-4,2 мм.

На тлі лікування кремом «Пірисалікс» на емульсійній основі I роду на 15-й день експерименту є достовірне зниження (в 1,2 раза) щодо КП товщини шкірної складки, а також інтенсивності запальних процесів шкіри (в 3 рази). У групі тварин, яких лікували препаратом порівняння «Фладекс», достовірне

зниження товщини шкірної складки щодо КП було в 1,1 раза, а інтенсивності запальних процесів шкіри – в 3 рази.

Результати вивчення динаміки гематологічних показників у щурів під час експериментального хронічного дерматиту, викликаного терпентиною олією, наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3 та рис. 2 і 3, місцеві прояви хронічного дерматиту супроводжувалися підвищенням реактивності організму проти групи ІК, тварини якої отримували лікування, щодо показника ШОЕ (в 1,1-1,3 раза), кількості лейкоцитів (в 1,2-1,3 раза), нейтрофілів (в 1,5-1,6 раза) на тлі зменшення кількості лімфоцитів (в 1,1-1,2 раза). Спостерігали погіршення загального стану тварин – шорсткий шкірний покрив та зниження апетиту.

На тлі застосування крему «Пірисалікс» на 15-й день експерименту зменшувалися системні прояви запальної реакції, про що свідчить зниження загальної кількості лейкоцитів (в 1,3 раза), показника ШОЕ (в 2,1 раза), нейтрофілів (1,1 раза) за збільшення кількості лімфоцитів (в 1,1 раза), що характеризує протизапальні властивості досліджуваного крему.

У групі тварин, яких лікували препаратом порівняння «Фладекс», було достовірне щодо КП зниження загальної кількості лейкоцитів в 1,1 раза. У групі «Псорікап» було недостовірне зниження загальної кількості лейкоцитів в 1,13 раза, але достовірне зниження показників ШОЕ (в 2 рази), нейтрофілів (в 1,3 раза) за збільшення кількості лімфоцитів (в 1,1 раза).

Таблиця 1

## Фармакотехнологічні показники модельних зразків кремів

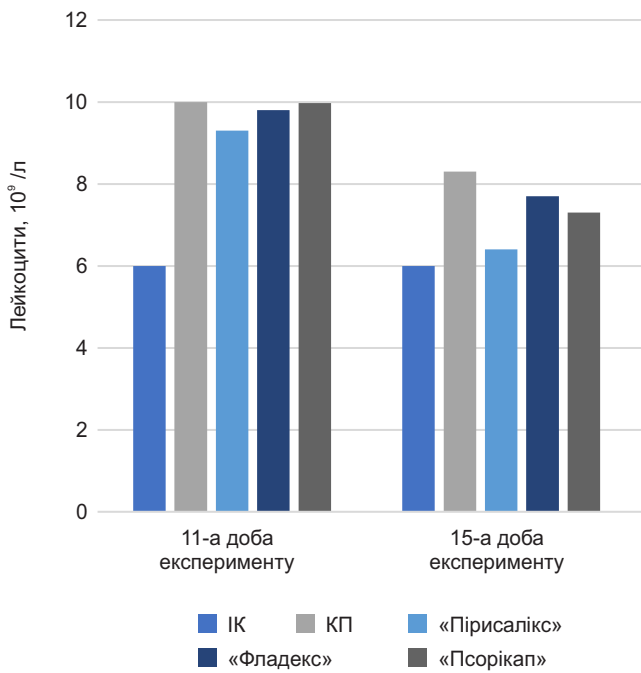
Показник	Допускні норми	Модельний зразок крему із вмістом густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату на емульсійній основі о/в	Модельний зразок крему із вмістом густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату на емульсійній основі в/о
Опис	крем світло-зеленого кольору зі слабким специфічним запахом	відповідає	відповідає
Однорідність	має бути однорідним	відповідає	відповідає
Колоїдна стабільність	має бути стабільним	відповідає	не відповідає
Термічна стабільність	має бути стабільним	відповідає	не відповідає

Таблиця 2

## Протизапальна активність крему «Пірисалікс»

Досліджувані показники	Термін спостереження	Групи тварин			
		КП	«Пірисалікс»	«Фладекс»	«Псорікап»
Запальна реакція шкіри, бали	11-й день експерименту	4,0 ± 0,17	4,0 ± 0,16	4,0 ± 0,16	4,0 ± 0,17
	15-й день експерименту	3,0 ± 0,11	0,0 ± 0,00*	1,0 ± 0,21*	1,0 ± 0,21*
Товщина шкірної складки, мм	11-й день експерименту	4,20 ± 0,36	3,80 ± 0,11	3,80 ± 0,26	3,70 ± 0,48
	15-й день експерименту	3,1 ± 0,33	2,60 ± 0,46	2,70 ± 0,43	2,90 ± 0,23

Примітка: \* – відмінності щодо КП, p<0,05.

Рис. 2. Показники лейкоцитів,  $10^9$  /л

Варто зазначити, що за загальної кількості лейкоцитів досліджуваний крем «Пірисалікс» достовірно перевищував ефективність препаратів порівняння (мазі «Фладекс» та крему «Псорікап») та не поступався їм за показником ШОЕ. Показник ШОЕ в групі «Пірисалікс» достовірно не відрізнявся від ІК, тоді як у групі мазі «Фладекс» та крему «Псорікап» залишався підвищеним в 1,9 та 1,95 раза.

Відомо, що комплексний аналіз гематологічних показників у вигляді гематологічних індексів більш інформативний, що дозволяє оцінити розвиток і швидкість запального процесу й ендогенної інтоксикації та ефективність проведеної терапії. Тому використали індекс ІЛ/ШОЕ. Аналіз засвідчив, що розвиток НКД на піку патології у щурів усіх досліджуваних

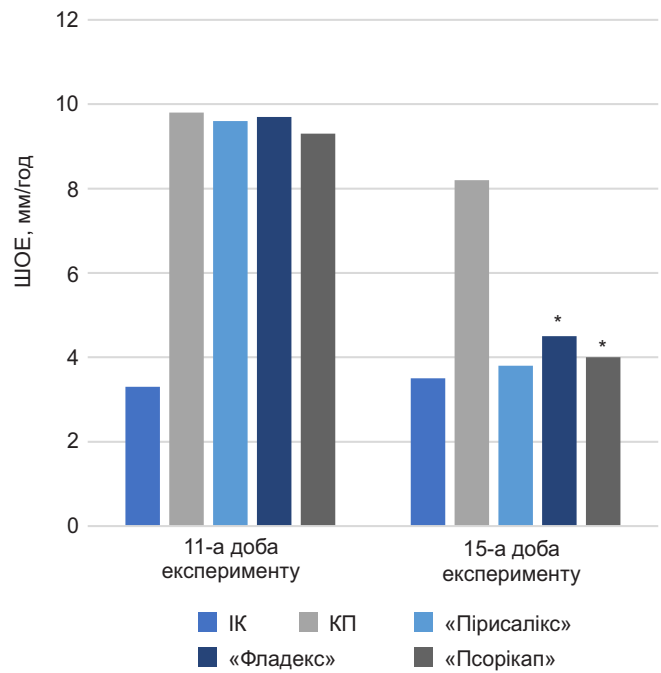


Рис. 3. Показники ШОЕ, мм/год

Примітка: \* – відмінності, значущі щодо групи КП (I),  $p < 0,05$ .

груп супроводжувався достовірним збільшенням ІЛ/ШОЕ в 4,6-5,3 раза щодо ІК, що є наслідком збільшення ШОЕ і кількості лейкоцитів. Індекс ІЛ/ШОЕ характеризує вираженість запального процесу та ендогенної інтоксикації в організмі й підтверджує наявність інтенсивної запальної реакції на тлі експериментального дерматиту.

По закінченню експерименту в досліджуваній групі щурів з НКД, що отримували «Пірисалікс», спостерігали нормалізацію гематологічних процесів щодо піку патології, що свідчить про зменшення запалення та тенденцію до нормалізації стану організму. Показник ІЛ/ШОЕ залишався достовірно високим щодо вихідних даних, що свідчить про відсутність повного купірування запального процесу. Так, у групі

Таблиця 3

Показники лейкоцитарної крові в щурів в умовах модельного неалергічного контактного дерматиту

Показники	Термін спостереження	ІК	КП	«Пірисалікс»	«Фладекс»	«Псорікап»
Нейтрофіли	11-а доба	19,33 ± 0,63	28,67 ± 1,27	27,67 ± 0,60*	27,16 ± 0,81*	27,26 ± 0,91*
	15-а доба	18,33 ± 0,66	25,83 ± 1,06	17,50 ± 0,96**	19,33 ± 0,58	19,22 ± 0,54
Еозинофіли, %	11-а доба	1,17 ± 0,40	2,00 ± 0,43	2,16 ± 0,60	2,00 ± 0,43	2,10 ± 0,23
	15-а доба	1,33 ± 0,49	1,67 ± 0,31	1,34 ± 0,21	1,16 ± 0,33	1,26 ± 0,33
Базофіли, %	11-а доба	0,50 ± 0,21	0,50 ± 0,22	0,67 ± 0,31	0,68 ± 0,21	0,69 ± 0,41
	15-а доба	0,17 ± 0,17	0,50 ± 0,22	0,33 ± 0,21	0,17 ± 0,17	0,18 ± 0,17
Лімфоцити, %	11-а доба	76,83 ± 2,60	68,00 ± 1,12	66,50 ± 0,92*	72,00 ± 0,55**	70,00 ± 0,47*
	15-а доба	77,00 ± 2,88	69,17 ± 1,11*	78,67 ± 0,80**	76,00 ± 0,63**	75,00 ± 0,53**
Моноцити, %	11-а доба	2,17 ± 0,31	3,17 ± 0,48	3,00 ± 0,37	2,50 ± 0,22	2,60 ± 0,42
	15-а доба	3,17 ± 0,48	2,83 ± 0,31	2,17 ± 0,17	2,33 ± 0,21	2,21 ± 0,21
ІЛ/ШОЕ	11-а доба	0,18 ± 0,01	0,98 ± 0,10	0,92 ± 0,11*	0,95 ± 0,12*	0,95 ± 0,11
	15-а доба	–	0,68 ± 0,06*	0,29 ± 0,02*/**	0,42 ± 0,05*/**	0,35 ± 0,04*

Примітки: \* – відмінності, значущі щодо групи ІК (I),  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності, значущі щодо групи КП (II),  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

Фагоцитарна активність гранулоцитарних нейтрофілів крові щурів з неалергічним контактним дерматитом (n=6)

Показники	ІК	КП	«Пірисалікс»	«Фладекс»	«Псорікап»
ФІ 30, %	58,50 ± 1,38	46,33 ± 1,50*	54,67 ± 2,23**	49,00 ± 1,15*	50,00 ± 1,25**
ФЧ 30, од.	4,47 ± 0,29	2,67 ± 0,12*	3,40 ± 1,19 */**	3,18 ± 0,27*	3,28 ± 0,27
ІЗФ = ФЧ 30/ФЧ 120	1,49 ± 0,06	0,94 ± 0,09*	1,19 ± 0,05*/**	1,04 ± 0,04*	1,15 ± 0,05

Примітки: \* – відмінності, значущі щодо групи ІК (I), p<0,05; \*\* – відмінності, значущі щодо групи КП (II), p<0,05; n – кількість тварин у кожній групі.

тварин, які отримували «Пірисалікс», рівень показника ІЛ/ШОЕ достовірно знизився щодо КП в 3,1 раза. У групі КП спостерігали зниження щодо піку патології показника ІЛ/ШОЕ в 1,4 раза. У групі тварин, які отримували «Фладекс» і «Псорікап», індекс ІЛ/ШОЕ достовірно знизився у 2,3 та 2,7 раза, відповідно. Варто зауважити, що в групі «Пірисалікс» нормалізація цього показника була більш ефективною проти груп референс-препаратів, достовірно перевищуючи групу тварин, яких лікували «Фладекс», у 1,3 раза, а групу «Псорікап» – в 1,1 раза.

Отже, на підставі оцінювання гематологічних показників і лейкоцитарної формули на моделі НКД у щурів можемо констатувати, що досліджуваний крем «Пірисалікс» проявляє виражену лікувальну дію і за досліджуваними показниками не поступається, а подекуди й перевищує дію референс-препаратів «Фладекс» та «Псорікап».

Відомо, що всі форми хронічних дерматозів характеризуються наявністю імунних, метаболічних, структурно-функціональних порушень в організмі хворого. З даних літератури відомо про імуностимульвальну дію екстракту кори верби білої та цинку піритіонату, тож доцільним було оцінити імуотропну активність крему «Пірисалікс», що містить ці компоненти, в умовах експериментального хронічного дерматиту, викликаного терпентиновою олією [15]

Для аналізу функціонального стану імунної системи за наявності дерматитів запропоновано низку тестів, що дозволяють оцінити стан різних ланок імунітету: клітинного, факторів неспецифічної і специфічної резистентності. На першому етапі важливе значення має визначення стану антигеннеспецифічних факторів імунного захисту, які беруть безпосередню участь у всіх фазах імунної відповіді [16]. Відомо, що одна з ключових позицій в імунній системі належить фагоцитозу, який є універсальним маркером імунного захисту і бере безпосередню участь у всіх фазах імунної відповіді.

У табл. 4 наведено результати досліджень щодо впливу крему «Пірисалікс» на фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів, яку визначали на 15 добу експерименту: ФІ (фагоцитарний індекс), ФЧ (фагоцитарне число), ІЗФ (індекс загального фагоцитозу).

Наприкінці експерименту спостерігали достовірне зниження фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів крові. Так, у групі КП було достовірне

зниження фагоцитарного індексу в 1,3 раза і фагоцитарного числа в 1,7 раза щодо групи ІК. Аналогічні зміни досліджуваних показників виявлено в групі тварин, яких лікували референс-препаратами: «Фладекс» – зменшення ФІ в 1,2 раза і ФЧ в 1,4 раза; «Псорікап» – зменшення ФІ в 1,17 раза і ФЧ в 1,36 раза. У тварин дослідної групи, які отримували «Пірисалікс», достовірного зниження ФІ щодо групи ІК не спостерігали, проте було зменшення показника ФЧ в 1,3 раза.

Отримані дані щодо зниження показників ФІ та ФЧ у тварин груп КП і референс-препаратів «Фладекс» та «Псорікап» свідчать про те, що розвиток хронічного дерматиту призводить до дисбалансу різних ланок фагоцитозу, зокрема порушення активації нейтрофілів і їх поглинальних властивостей, що відповідає картині розвитку хронічного запального процесу. У групі тварин, яких лікували кремом «Пірисалікс», відбулось тільки порушення поглинальних властивостей нейтрофілів за збереження нормального відсотка клітин, що вступають у фагоцитоз (табл. 4).

Індекс завершеності фагоцитозу характеризує перетравлювальну здатність фагоцитів (завершеність фагоцитозу), за відсутності якої фагоцитоз порушується і є не завершеним. У групі КП було порушення перетравлювальної здатності фагоцитів (ІЗФ<1) і достовірне зниження досліджуваного показника в 1,6 раза щодо групи ІК. У групах досліджуваного крему і референс-препаратів, які перебували в умовах лікувального режиму, перетравлювальна здатність фагоцитів зберігалася (ІЗФ>1), проте була достовірно знижена щодо групи ІК в 1,25, 1,4, 1,3 раза, відповідно.

Варто зазначити, що показники ФІ, ФЧ та ІЗФ в групі тварин, яких лікували кремом «Пірисалікс», були достовірно вищими за показники групи КП, тоді як у групі тварин, яких лікували препаратом порівняння «Фладекс», ці показники достовірно не відрізнялися від групи КП. За вираженістю впливу на показники ФІ та ІЗФ крем «Пірисалікс» достовірно перевищував препарат порівняння – мазь «Фладекс». «Псорікап» за показником ФІ достовірно відрізнявся, але за показниками ФЧ і ІЗФ не відрізнявся від контрольної патології.

На підставі проведеного дослідження на моделі НКД у щурів можемо констатувати, що крем «Пірисалікс» не виявляє імуносупресивної властивості

щодо функціональної активності гранулоцитарних нейтрофілів і нормалізує рівень показників ФІ, ФЧ і ІЗФ, чого не спостерігали в групі тварин, яких лікували препаратами порівняння «Фладекс» і «Псорікап».

Отже, у результаті вивчення фармакологічної активності крему «Пірисалікс» на моделі неалергічного запалення шкіри, з огляду на динаміку місцевих проявів контактного дерматиту, гематологічних та імунологічних показників доведено, що крем «Пірисалікс» на основі емульсійної кремової основи I роду проявляє виражену профілактично-терапевтичну дію за рахунок протизапальних та імунологічних властивостей. Лікарський засіб на емульсійній основі II роду із вмістом густого екстракту кори верби білої та цинку піритіонату не витримує показників якості з термічної та колоїдної стабільності. В умовах експерименту за інтенсивністю пригнічення запальних процесів шкіри, зниженням загальної кількості лейкоцитів, нормалізацією функціональної активності гранулоцитарних нейтрофілів антиальтеративна дія досліджуваного крему дорівнювала, а подекуди й достовірно перевищувала активність референс-препаратів – мазі «Фладекс» та крему «Псорікап».

З огляду на те що до складу крему входять дві діючі речовини – густий екстракт кори верби білої та цинку піритіонат, – можемо припустити, що за протизапальні властивості відповідає саліцилова кислота та флавоноїди, які входять до складу цього екстракту, що збігається з даними літератури [17-19]. Цинку піритіонат впливає на імунний гомеостаз організму за рахунок клітинно-специфічних реакцій, стабілізує клітинні мембрани за допомогою ферментів, які беруть участь в антиоксидантних біохімічних реакціях [20-22].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** На моделі неалергічного контактного дерматиту комбінований крем «Пірисалікс» на емульсійній основі I роду проявляє виразну протизапальну дію.

Виявлено, що крем «Пірисалікс» не володіє імуносупресивною активністю щодо гранулоцитарних нейтрофілів та нормалізує показники фагоцитозу.

Комбінований крем «Пірисалікс» є перспективним засобом для лікування дерматозів і потребує подальшого вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Резніченко Н. Ю. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3 (13). С. 69–72.
2. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis / F. Alinaghi et al. *Contact Dermatitis*. 2019. Vol. 80, № 2. P. 77–85. DOI: 10.1111/cod.13119.
3. Atopic dermatitis and patient perspectives: insights of bullying at school and career discrimination at work / L. Stingeni et al. *J Asthma Allergy*. 2021. Vol. 14, № 919. P.28.
4. Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey / T. Luger et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022. Vol. 12. P. 949–969. DOI: 10.1007/s13555-022-00700-6.
5. Коган Б. Г., Верба Е. А. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм алергодерматозов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 1 (48). С. 137–143.
6. Вишневецька Л. І., Михайлик Д. О., Постой В. В. Дослідження щодо перспективності розробки лікарських препаратів із корою верби білої. *Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології*: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 100 річчю з дня народж. видатного укр. фармаколога, проф. Я. Б. Максимовича, 10-річчю з дня заснування Одеського мед. інституту МГУ, та Дню фармацевта, м. Одеса, 4 жовт. 2019 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2019. С. 23-25.
7. Фармакологічні властивості препаратів цинку / Г. В. Зайченко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 3 (31). С. 37–44. DOI: 10.26693/jmbs06.03.037.
8. Лікарські рослини на аптечній полиці: навч. посіб. для студентів III-V курсів фармацевт. ф-тів спец. «Фармація, промислова фармація» / Ю. І. Корнієвський [та ін.]. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2020. С. 24-26.
9. Вакула Д. О., Недельська С. М. Клінічні варіанти шкірних проявів atopічного дерматиту із вторинним грибковим інфікуванням у дітей раннього віку. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 13–17 трав. 2019 р. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 84-85.
10. Nassau S., Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*. 2020. Vol. 104, № 1. P. 61–76. DOI:10.1016/j.mcna.2019.08.012.
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. L276. P. 33–79.
12. Popova T., Kukhtenko H., Bezv N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 3, № 31. P. 11–18. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234250.
13. Borodina N. V., Kovalyov V. N., Koshovyi O. N., Stremoukhov A. A. The study of Salix myrsinifolia Salisb. leaves by the GC/MS method. *Science and practice 2018: book of abstracts 9-th International Pharmaceutical Conference, Dedicated to the 100-th anniversary of independent Lithuania's pharmacy*, Kaunas, November 9, 2018. Kaunas, 2018. P. 105.
14. Salix alba-White Willow. URL: [http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/girard\\_stev/habitat.htm](http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/girard_stev/habitat.htm). (Date of access: 02.10.2023). The name from the screen.
15. Kovalenko V. M. Compendium 2019 – medicinal products. Kyiv: MORION, 2019. 2480 p.
16. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey / S. Barbarot et al. *Allergy*. 2018. Vol. 73, № 6. P. 1284–93. DOI: 10.1111/all.13401.
17. Nedelska S. M., Vakula D. O., Pakholchuk O. P. Cytokines profile (IL-4, IL13) of children with severe forms of atopic dermatitis versus their grades of severity. *Biological markers in fundamental and clinical medicine*. 2019. Vol. 3, № 2. P. 29–33. DOI: 10.29256/v.03.02.2019.escbm06.

18. Falzon C. C., Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2017. Vol. 44, № 2. P. 217–227. DOI: 10.1016/j.pop.2017.02.001.
19. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
20. Fowler J. F., Zirwas M. J. Fisher's Contact Dermatitis. 7-th Ed. / Contact Dermatitis Institute. New York : Phoenix, 2019. 2437 p.
21. Постой В. В., Кошова О. Ю., Вишнеvsька Л. І. Протизапальна активність комбінованого гелю на основі рослинних компонентів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 48-54. DOI: 10.24959/ubphj.19.243.
22. Atopic dermatitis / S. Weidinger et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. Vol. 4, № 1. P. 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.

## REFERENCES

1. Reznichenko, N. Yu. (2013). Allergic contact dermatitis: current ideas about treatment based on a review of the scientific literature. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 3(13), 69-72.
2. Alinaghi, F., Bennike, N. H., Egeberg, A., Jacob, P., Thyssen, J. D. (2019) Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 80(2), 77–85. doi:10.1111/cod.13119.
3. Stingeni, L., Belloni Fortina, A., Baiardini, I., Hansel, K., Moretti, D., Cipriani, F. (2021) Atopic dermatitis and patient perspectives: insights of bullying at school and career discrimination at work. *J Asthma Allergy*, 14 (919), 28.
4. Luger, T., Romero, W.A., Gruben, D., Timothy, W., Smith, A. C., Maureen, P. Neary (2022) Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12, 949–969. doi:10.1007/s13555-022-00700-6.
5. Kogan, B. G., Verba E.A. (2013) New European approaches in the therapy of resistant forms of allergic dermatoses. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*, 1(48), 137-143.
6. Vishnevskaya, L. I., Mykhailik, D. O., Postoi, V. V. (2019) Suchasni problemy farmakolohii, kosmetolohii ta aromolohii : materialy nauk.-prakt. konf. Odesa : Mizhnarodnyi humanitarnyi universytet.
7. Zaichenko, H. V., Gorchakova, N. O., Shumeiko O. V. Klymenko O. V., Doroshenko G. I. (2021). Pharmacological properties of zinc preparations. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 3 (31), 37-44. doi:10.26693/jmbs06.03.037.
8. Kornievskiy, Yu. I., Kucherenko, L. I., Kornievskaya, V. G., Skoryna, D. Yu., Khromylova, O. V., Boguslavskaya, N. Yu. (2020). *Likarski rosliny na apotechnii polytsi* : navch. posib. Zaporizhzhia : Vyd-vo ZDMU, 24-26.
9. Vakula, D. O., Nedelska, S. M. (2019). *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny i farmatsii* : zb. tez dop. nauk.-prakt. konf. Zaporizhzhia : ZDMU, 84-85.
10. Nassau, S., Fonacier, L. (2020) Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*, 104 (1), 61–76. doi:10.1016/j.mcna.2019.08.012.
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *OJEU*, L276, 33–79.
12. Popova, T., Kukhtenko, H., Bezv, N., Kukhtenko, O. (2021). Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 11–18. doi: 10.15587/2519-4852.2021.234250.
13. Borodina, N. V., Kovalyov, V. N., Koshovy, O. N., Stremoukhov, A. A. (2018). *Science and practice 2018: book of abstracts 9th International Pharmaceutical Conference*. Kaunas, 105.
14. Salix alba-White Willow Available at: [http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/girard\\_stev/habitat.htm](http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/girard_stev/habitat.htm).
15. Kovalenko, V. M. (Ed.) (2019). *Compendium 2019 – medicinal products*. Kyiv: MORION.
16. Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, L. Puig, G., Simpson, E. L. et al. (2018) Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 73(6), 1284–93. doi: 10.1111/all.13401.
17. Nedelska, S. M., Vakula, D. O., Pakholchuk, O. P. (2019) Cytokines profile (IL-4, IL13) of children with severe forms of atopic dermatitis versus their grades of severity. *Biological markers in fundamental and clinical medicine*, 3(2), 29–33. doi: 10.29256/v.03.02.2019.escbm06.
18. Falzon, C. C., Balabanova, A. (2017). Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44 (2), 217–227. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001.
19. Державна фармакопея України : в 3 т. (2015). / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Т. 1, 1128 с.
20. Fowler, J. F., Zirwas, M. J. (2019) Fisher's Contact Dermatitis. 7-th Edn. / Contact Dermatitis Institute. New York : Phoenix.
21. Postoi, V. V., Koshova, O. Yu., Vishnevskaya, L. I. (2019). Protyzapalna aktivnist kombinovanoho heliu na osnovi roslinnykh komponentiv na modeli adiuvantnoho artrytu u shchuriv. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4 (61), 48-54. doi:10.24959/ubphj.19.243.
22. Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 4 (1), 1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.

### Відомості про авторів:

Підгайна В. В., аспірантка кафедри технології фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [valentina.pidgaina@gmail.com](mailto:valentina.pidgaina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-3092>

### Information about authors:

Pidgaina V. V., postgraduate student of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [valentina.pidgaina@gmail.com](mailto:valentina.pidgaina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-3092>