



Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



УДК 615.3:615.322:615.26:615.262:615.276

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЗІВ

О. Ю. Кошова, В. С. Миргород, О. Г. Башура, С. Г. Бобро, О. П. Єрьомін

Національний фармацевтичний університет МОЗ України

svetabobro1@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
01.09.2021

Після доопрацювання / Revised:
13.09.2021

Прийнято до друку / Accepted:
14.09.2021

Ключові слова:

дерматози;
екстракт листя горіха сухий;
екстракт кропиви сухий;
екстракт чабрецю сухий;
гель.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Фармакологічне дослідження комбінованого гелю на основі екстрактів лікарських рослин (фітокомплекс екстрактів листя горіха волоського, кропиви дводомної та чабрецю повзучого) для лікування дерматозів на моделях запалення різного генезу.

Матеріали і методи. На першому етапі проводили визначення протизапальної активності зразків комбінованого гелю на моделі гострого термічного запалення лапи в мишей. Дослідження фармакологічної активності найефективніших зразків, за результатами попереднього дослідження, проводили на моделі неалергічного контактного дерматиту, препаратом порівняння слугувала мазь «Вундехіл», виробництва ТОВ «ЕЙМ» (Харків, Україна).

Результати й обговорення. На моделі термічного запалення лапи у мишей встановлено, що найбільшу протизапальну активність чинить зразок № 4 із вмістом горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 30 мг/100 г гелю, кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину 20 мг/100 г гелю, чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 35 мг/100 г гелю, який за ефективністю переважає зразок з окремими рослинними компонентами № 1, 2, 3 та зразки № 5 та 6, в яких вміст сухих екстрактів був збільшений удвічі та утричі відповідно. Активність зразка № 4 була на рівні 80 %, зразки № 5 та 6 виявили протизапальну активність на рівні 73 % та 71 %.

На моделі неалергічного контактного дерматиту у щурів, модельованого 2,5 % розчином 2,4-ДНХБ, зразок № 4 виявив виражену ефективність, що підтверджувалося зменшенням клінічних ознак неалергічного контактного дерматиту: зниженням набряку, інтенсивності ураження шкіри та рівня лейкоцитів у крові. За ефективністю зразок № 4 не поступався препарату порівняння мазі «Вундехіл» та переважав таку однокомпонентних зразків № 1, 2, 3.

Висновки. Проведені дослідження на моделях запалення різного генезу показали, що комбінований гель на основі екстрактів лікарських рослин чинить

більш виражену протизапальну дію, ніж його окремі компоненти. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання екстрактів листя горіха, кропиви та чабрецю у складі засобу та перспективність подальших фармакологічних досліджень гелю з метою створення ефективного засобу для лікування захворювань шкіри запального генезу.

Вступ. Місцеве лікування запальних захворювань шкіри залишається серйозною проблемою сучасної дерматології. За даними Департаменту МОЗ з реформ і розвитку медичної допомоги, кожен 20 мешканець України хворіє на один із видів шкірних захворювань [1]. Окрім того, зовнішні клінічні ознаки та свербіж, що нерідко супроводжує дерматози, спричиняють відчутний дискомфорт та суттєво знижують якість життя людини.

Незважаючи на достатньо широкий перелік засобів для місцевої терапії захворювань шкіри, складність та розмаїття змін, що супроводжують їх загоєння, зумовлюють певні труднощі лікування дерматозів та актуальність пошуку нових ефективних препаратів [2]. Перспективним джерелом біологічно активних речовин (БАР) є лікарські рослини, раціональне поєднання яких з різними допоміжними речовинами та використання оптимальної схеми технології виготовлення м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування може суттєво розширити терапевтичні можливості фітопрепаратів у лікуванні і профілактиці дерматозів та в лікувальній косметології.

На кафедрі косметології та ароматології Національного фармацевтичного університету (НФаУ, Харків, Україна) розроблено комбінований гель на основі екстрактів лікарських рослин для лікування дерматозів неалергічного генезу. До складу комбінованого гелю входять екстракти рослин, що широко застосовуються для лікування дерматозів різної етіології: екстракт листя горіха волоського, кропиви дводомної та чабрецю повзучого. У роботі використовували стандартизовані сухі екстракти виробництва ТОВ «Науково-виробнича компанія «Віларус» (Україна): горіха листя екстракт сухий – вміст суми танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 2,89 %; кропиви екстракт сухий – вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину – 2,04 %; чабрецю екстракт сухий – вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину – 3,23 %. Поєднання біологічно активних речовин різних функціональних груп сприятиме комбінованому впливу на патологічні процеси дерматозів.

Мета роботи – фармакологічне дослідження комбінованого гелю на основі екстрактів лікарських рослин (фітокомплекс екстрактів листя горіха волоського, кропиви дводомної та чабрецю повзучого) для лікування дерматозів на моделях запалення різного генезу.

Матеріали і методи. Дослідження були проведені на мишах і щурах (самцях), що утримувалися у віварії ННІПФ НФаУ на стандартному харчуванні відповідно до рекомендованих норм [3]. З тваринами поводились згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р) [4]. Проект плану фармакологічного дослідження комбінованого гелю з фітокомплексом для лікування захворювань шкіри був схвалений комітетом із біоетики НФаУ (протокол № 1 від 2020 р.). Дослідженню підлягали зразки із вмістом горіха листя екстракту сухого з сумою танінів у перерахунку на галову кислоту та суху речовину 30 мг/100 г гелю, кропиви екстракту сухого з сумою гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та суху речовину 20 мг/100 г гелю, чабрецю екстракту сухого з сумою флавоноїдів у перерахунку на рутин та суху речовину 35 мг/100 г гелю.

Об'єктом дослідження слугували 3 зразки комбінованого гелю з фітокомплексом із різним вмістом активних діючих речовин – екстрактів листя горіха, кропиви та чабрецю: № 4 (по 30 мг/100 г, 20 мг/100 г та 35 мг/100 г кожного екстракту відповідно), № 5 (по 60 мг/100 г, 40 мг/100 г та 70 мг/100 г кожного екстракту відповідно), № 6 (по 90 мг/100 г, 60 мг/100 г та 105 мг/100 г кожного екстракту відповідно). Їхню ефективність порівнювали зі зразками гелю під шифрами № 1, № 2, № 3, що містили тільки один компонент – екстракт листя горіха, кропиви або чабрецю відповідно у кількості по 30 мг/100 г, 20 мг/100 г та 35 мг/100 г. На першому етапі проводили визначення протизапальної активності зразків комбінованого гелю на моделі гострого термічного запалення лапи у мишей, яка є зручною моделлю для проведення скринінгових досліджень [5]. Дослід проведено на 50 білих мишах самцях з вихідною масою 20–24 г, яких поділили на 7 груп: 1 група – позитивний контроль (ПК, 8 особин); 2–7 групи – тварини, яким наносили досліджувані гелі під шифрами № 1, 2, 3, 4, 5, 6 відповідно (по 7 тварин). Досліджувані зразки наносили у дозі 0,25 г/100 г тварини двічі на день – одразу після опіку та через 2 години після нього, наступного дня нанесення зразків гелю повторювали. Для оцінки виразності зменшення набряку лапи у піддослідних тварин під дією досліджуваних зразків, порівняно з групою ПК, розраховували індекс реакції за формулою та виражали у %:

$$IP = (P_{пк} - P_{д}) / P_{пк} \times 100 \%,$$

де Рд – середня різниця в масі між набряклою і здоровою лапами у дослідній групі, мг; Рпк – середня різниця в масі між набряклою і здоровою лапами у групі ПК, мг.

Дослідження фармакологічної активності найефективніших зразків, визначених у попередньому досліді, проводили на моделі неалергічного контактного дерматиту (НКД). Експеримент проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 240–250 г.

З огляду на те, що на фармацевтичному ринку України відсутні препарати-аналоги досліджуваного гелю за складом рослинних екстрактів, препарат порівняння обирали за принципом тотожності фармакологічної дії досліджуваного засобу. З тієї точки зору препаратом порівняння було обрано багатокомпонентний засіб – мазь «Вундехіл» (с. V 31D1 6), виробництва ТОВ «ЕЙМ» (Харків, Україна), що виявляє аналогічну фармакологічну дію. Клінічні дослідження свідчать, що мазь «Вундехіл» є ефективним лікарським засобом для місцевого лікування запальних захворювань шкіри різного генезу, завдяки активації репаративних процесів (грануляції та епітелізації), добре переноситься пацієнтами та не викликає побічної дії [6].

Тварин розподілили на 6 груп по 5 щурів у кожній: 1 група – позитивний контроль (ПК); 2–4 групи – тварини, яким наносили досліджувані монокомпонентні гелі під шифрами № 1, 2, 3; 5 група – тварини, яким наносили комбінований гель з фітокомплексом № 4; 6 група – тварини, яким наносили препарат порівняння мазь «Вундехіл».

Неалергічний контактний дерматит моделювали шляхом щоденного нанесення на вистрижену ділянку шкіри (площею 4x4 см) щурів 2 крапель 2,5 % розчину 2,4-динітрохлорбензолу (2,4- ДНХБ) впродовж

5 днів. Інтенсивність розвинутого дерматиту оцінювали візуально за виразністю запальної реакції шкіри, яку виражали у балах за загальноприйнятою шкалою [7], товщину шкірної згортки тварин виміряли за допомогою штангенциркуля до початку експерименту, на 6-й, 8-й та 12-й день, рівень лейкоцитів у периферичній крові щурів досліджували перед початком лікування (6-й) та через 7 діб (12-й день експерименту).

Нанесення досліджуваних зразків № 1, № 2, № 3, № 4 та препарату порівняння (ПП) мазі «Вундехіл» починали на 6 добу експерименту та продовжували щодня впродовж 7 діб.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вираховували середнє арифметичне (M) та його стандартну похибку (m) або мінімальне (min) та максимальне (max) значення та медіанне значення (Me), нижній (Q25) та верхній (Q75) квартилі. Для отримання статистичних висновків використовували параметричні (критерії Ньюмана – Кейлса) або непараметричні (критерій Манна – Уїтні) методи. Відмінності між експериментальними групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6,0».

Результати й обговорення. Відповідно до отриманих даних, після опіку маса ушкодженої лапи у тварин з групи ПК збільшилась у середньому на 13 % (табл. 1), що свідчило про розвиток помірного набряку лапи мишей. Нанесення досліджуваних зразків суттєво знижувало виразність набряку – індекс реакції запалення (IP, табл. 1) був статистично значуще нижчим порівняно з показниками у групі ПК. З даних, наведених у таблиці 1 видно, що ефективність зразків № 4, 5, 6 була вища, ніж у монокомпонентних

Таблиця 1

Протизапальна дія зразків № 4, 5, 6 порівняно з монокомпонентними зразками № 1, 2, 3, за умови гострого термічного запалення лапи у мишей, $n=8-7$

Групи тварин	Індекс реакції запалення, %		
	M (min÷max)	Me (Q25;Q75)	ПЗА, %
Позитивний контроль	12,7 (7,95; 22,73)	12,3 (8,24; 15,03)	-
Зразок № 1 (горіха листя екстракт сухий 30 мг/100 г)	6,4 (1,39; 20,56)*/**	4,4 (3,16; 6,76)*/**	50
Зразок № 2 (кропиви екстракт сухий 20 мг/100 г)	3,7 (1,07; 8,44)*	2,4 (1,70; 6,45)*	71
Зразок № 3 (чабрецю екстракт сухий 35 мг/100 г)	7,1 (1,28; 19,76)*/**	5,8 (2,98; 9,42)*/**	44
Зразок № 4 (по 30 мг/100 г, 20 мг/100 г та 35 мг/100 г кожного екстракту відповідно)	2,5 (1,28; 3,91)*	2,6 (1,31; 3,57)*	80
Зразок № 5 (по 60 мг/100 г, 40 мг/100 г та 70 мг/100 г кожного екстракту відповідно)	3,5 (0,54; 7,33)*	2,4 (1,39; 7,03)*	73
Зразок № 6 (по 90 мг/100 г, 60 мг/100 г та 105 мг/100 г кожного екстракту відповідно)	3,7 (0,62; 12,50)*	1,7 (1,00; 4,55)*	71

Примітки: 1) * – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$;
2) ** – відмінності статистично значущі щодо зразка № 7, $p < 0,05$.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

зразків досліджуваного гелю. Крім того, у даному експерименті зразок № 4 виявив найбільшу ефективність (80 %): ІР у цій групі тварин був статистично значуще нижче, ніж у групах тварин, яким наносили монокомпонентні зразки гелю № 1 і № 3.

Згідно з рекомендаціями із дослідження нових фармакологічних засобів для подальшого вивчення обирають зразок, що виявив максимальну ефективність в найменшій дозі або (у випадку зразків для наскірнього застосування) з найменшим вмістом активної діючої речовини. Отже, незважаючи на те, що статистичних відмінностей між досліджуваними зразками № 4, 5, 6 не встановлено, для подальшого вивчення був обраний зразок № 4, який виявляє найбільшу ефективність та містить найменшу кількість екстрактів листя горіха, кропиви та чабрецю. Отримані дані свідчать про доцільність використання екстрактів цих лікарських рослин у складі засобу саме у таких концентраціях.

На другому етапі дослідження визначали протизапальні та репаративні властивості зразку № 4 на моделі НКД порівняно з монокомпонентними зразками № 1, 2, 3 та маззю «Вундехіл».

Згідно з отриманими даними (табл. 2) щоденні аплікації ДНХБ провокували ушкодження шкіри у тварин усіх експериментальних груп, яке характеризувалося вираженим набряком прилеглих тканин, про що свідчило збільшення товщини шкірної згортки в 2 рази порівняно з вихідними даними на 5 добу, інфільтрацією та утворенням геморагічних кірок із виразками (інтенсивність запалення шкіри у середньому відповідала 4,0 балам). На 8-й та 10-й день експерименту внаслідок спонтанної регенерації прояви ураження шкіри у тварин з групи ПК знижувалися, але залишалися достатньо виразними та статистично значуще вищими порівняно з вихідними значеннями: інтенсивність запалення складала 2,8–3,6 балів, залишалася виразною набряклість шкіри – товщина складки дорівнювала 3,2–3,8 мм (див. табл. 2).

Таблиця 2

Вплив зразків № 1, 2, 3, комбінованого гелю з фітокомплексом № 4 та препарату порівняння мазі «Вундехіл» на інтенсивність ураження шкіри за умови неалергічного контактного дерматиту щурів, спричиненого 2,5 % ДНХБ, $M \pm m$, $n=6$

Групи тварин	Періоди спостереження, доба						
	Вихідний стан	5 доба дослідження (0 день лікування)		8 доба дослідження (3 день лікування)		10 доба дослідження (5 день лікування)	
	товщина згортки, мм	товщина згортки, мм	реакція шкіри, бали	товщина згортки, мм	реакція шкіри, бали	товщина згортки, мм	реакція шкіри, бали
Позитивний контроль	2,0± 0,28	4,02± 0,12 **	4,0± 0,00	3,80± 0,29 **	3,6± 0,24	3,22± 0,21 **	2,8± 0,20 **
Зразок № 1 (горіха листя екстракт сухий 30 мг/100 г)	2,04± 0,16	4,04± 0,10 **	4,0± 0,00	3,22± 0,10 */**	2,8± 0,37	2,70± 0,17 **	1,4± 0,51 *
Зразок № 2 (кропиви екстракт сухий 20 мг/100 г)	1,84± 0,20	3,90± 0,15 **	4,0± 0,00	3,18± 0,18 †*/**	2,6± 0,24	2,78± 0,21 **	1,4± 0,40 */**
Зразок № 3 (чабрецю екстракт сухий 35 мг/100 г)	2,02± 0,26	4,02± 0,24 **	4,0± 0,00	3,40± 0,24 **	2,6± 0,24 **	2,70± 0,04 */†**	1,8± 0,20 */**
Зразок № 4 (по 30 мг/100 г, 20 мг/100 г та 35 мг/100 г кожного екстракту відповідно)	2,02± 0,16	4,12± 0,15 **	4,0± 0,00	3,26± 0,11 †*/**	2,4± 0,40 **	2,52± 0,10 */**	1,4± 0,40 */**
Мазь «Вундехіл»	2,0± 0,13	3,84± 0,09 **	4,0± 0,00	3,06± 0,12 */**	2,8± 0,20 **	2,64± 0,13 */**	1,8± 0,20 */**

Примітки: 1)* – відмінності статистично значущі щодо тварин із групи позитивного контролю у відповідний термін дослідження, $p < 0,05$;

2)** – відмінності статистично значущі щодо вихідних даних, $p < 0,05$.

При застосуванні досліджуваних зразків спостерігали позитивну динаміку загоєння ран. Найефективнішу дію чинив зразок № 4, на тлі застосування якого інтенсивність ураження шкіри та набряк прилеглих тканин поступово зменшувалися. З 3-ї доби лікування товщина шкірної згортки та виразність запальної реакції статистично значуще зменшувалися порівняно з показниками тварин із групи ПК. За ефективністю досліджуваного зразка не поступався ПП мазі «Вундехіл». Динаміка загоєння НКД при застосуванні монокомпонентних зразків була однонаправленою зі зразком № 4, але дещо нижчою за виразністю (див. табл. 2).

Безпосереднє пошкодження епідермісу внаслідок нанесення 2,5 % розчину ДНХБ тваринам провокує вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення і хемотоксичних факторів небезпечними клітинами, що призводить до розширення судин (еритема), виходу рідини у дерму та епідерміс (набряк) та клітинної інфільтрації імунокомпетентних клітин у місце пошкодження. В ураненому місці спочатку виявляється лімфоцитарна, потім нейтрофільна інфільтрація, спостерігається внутрішньоклітинний та зовнішньоклітинний набряк епідермісу. Вищенаведені ознаки свідчать про мобілізацію пулу лімфоцитів, спрямовану для усунення пошкодження, що відображається характерним для даного запального процесу підвищенням кількості лейкоцитів у крові тварин. На піку пато-

логії (5 доба експерименту) кількість лейкоцитів була вищою в 1,5–1,7 раза порівняно з показниками інтактного контролю. Наведені зміни були статистично значущими (табл. 3).

Таким чином, аналіз отриманих даних дає підставу зробити висновок, що застосування досліджуваного зразка № 4 суттєво знижує прояви неалергічного контактного дерматиту у щурів, що підтверджується зменшенням набряку шкіри (на 22 %, $p < 0,05$) та інтенсивності її ураження (на 50 %, $p < 0,05$) і зниженням кількості лейкоцитів на 33 % ($p < 0,05$) порівняно з групою ПК. Необхідно зазначити, що активність зразку № 4 була в 1,2–1,5 раза вища порівняно з активністю монокомпонентних зразків № 1, 2 та 3. Поєднання фармакологічних властивостей біологічно активних речовин екстрактів листя горіха, кропиви та чабрецю у складі комбінованого фітокомплексу (зразок № 4) посилює ефективність окремих екстрактів та сприяє більш виразному зменшенню інтенсивності набряку, еритеми та лейкоцитозу. За даними літератури, лікарські рослини, що входять до складу комбінованого фітокомплексу № 4, проявляють кровоспинну, протимікробну та протизапальну дію, нормалізують обмін речовин та підвищують неспецифічну резистентність організму, що й зумовлює ефективність досліджуваного зразка на даній експериментальній моделі.

Таблиця 3

Вплив зразків № 1, 2, 3, комбінованого гелю з фітокомплексом № 4 та препарату порівняння мазі «Вундехіл» на вміст лейкоцитів у крові за умови неалергічного контактного дерматиту в щурів, спричиненого 2,5 % ДНХБ, $M \pm m$, $n=6$

Групи тварин	Лейкоцити, $10^9/л$	
	5 доба дослідю (пік патології)	10 доба дослідю (5 доба лікування)
Інтакт	11,10±0,51	11,90±0,41
Позитивний контроль	18,70±0,86*	15,45±0,37*
Зразок № 1 (горіха листя екстракт сухий 30 мг/100 г)	18,65±0,61*	12,65±0,41**
Зразок № 2 (кропиви екстракт сухий 20 мг/100 г)	17,10±1,02*	13,00±0,69**
Зразок № 3 (чабрецю екстракт сухий 35 мг/100 г)	18,85±0,98*	13,45±0,83**
Зразок № 4 (по 30 мг/100 г, 20 мг/100 г та 35 мг/100 г кожного екстракту відповідно)	18,35±0,93*	11,65±0,88**
Мазь «Вундехіл»	18,05±0,88*	12,55±0,56**

Примітки: 1) * – відмінності статистично значущі щодо групи тварин інтактного контролю у відповідний термін дослідження, $p < 0,05$;

2) ** – відмінності статистично значущі щодо групи тварин позитивного контролю, $p < 0,05$.

Висновки. 1. На моделі гострого термічного опіку лапи мишей встановлено більш виразну протизапальну дію зразків у вигляді гелю на основі фітокомплексів № 4, 5, 6 порівняно з однокомпонентними зразками № 1, 2, 3, що містили тільки екстракти окре-

мих рослин. Найбільшу активність – на рівні 80 %, виявив зразок № 4 (із вмістом горіха листя екстракту сухого, кропиви екстракту сухого, чабрецю екстракту сухого). Зразки № 5 та № 6 виявили протизапальну активність на рівні 73 % та 71 % відповідно.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

2. На моделі НКД, модельованого 2,4-ДНХБ, зразок № 4 виявив виражену фармакотерапевтичну ефективність, що підтверджувалося зменшенням клінічних ознак НКД: зниженням набряку, інтенсивності ураження шкіри та рівня лейкоцитів у крові. За ефективністю зразок № 4 не поступався ПП мазі «Вундехіл» та переважав таку монокомпонентних зразків № 1, 2, 3.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність

використання фітокомплексу біологічно-активних речовин екстрактів листя горіха, кропиви та чабрецю у складі засобу та перспективність подальших фармакологічних досліджень гелю з метою створення ефективного засобу для лікування захворювань шкіри запального генезу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMBINED GEL BASED ON EXTRACTS OF MEDICINAL PLANTS FOR TREATMENT OF SKIN DISEASES

O. Yu. Koshova, V. S. Myrhorod, O. G. Bashura, S. G. Bobro, O. P. Yeromin

National University of Pharmacy

svetabobro1@gmail.com

The aim of the work. The study aimed to select the optimal composition of the combined gel based on dry extracts of walnut leaves, nettle, and creeping thyme for the treatment of skin diseases and the study of its pharmacological properties in models of inflammation of different genesis.

Materials and Methods. At the first stage, the anti-inflammatory activity of the combined gel samples was determined in a model of acute thermal paw inflammation in mice. Studies of the pharmacological activity of the most effective samples identified in the previous experiment were performed on a model of non-allergic contact dermatitis, the comparison drug was ointment "Wounde Heal", manufactured by "AIM" (Kharkiv, Ukraine).

Results and Discussion. In the model of thermal inflammation of the paw in mice, it was found that the greatest anti-inflammatory activity has TS No. 4 with walnut leaf extract with the number of tannins in terms of gallic acid and dry matter 35 mg/100 g gel, nettle extract with the number of hydroxycinnamic acids in terms for chlorogenic acid and dry matter 20 mg/100 g of gel, thyme extract dry with the number of flavonoids in terms of rutin and dry matter 30 mg/100 g of gel, which is more effective than TS with individual plant components No. 1, 2, 3 and TS No. 5 and 6, in which the content of dry extracts was doubled and tripled, respectively. The activity of TS No. 4 was at the level of 80 %, TS No. 5 and 6 showed anti-inflammatory activity at the level of 73 % and 71 %.

In the model of non-allergic contact dermatitis in rats, modeled with 2.5 % solution of 2,4-Dinitrochlorobenzene, TS No. 4 showed a pronounced efficacy, which was confirmed by a decrease in clinical signs of non-allergic contact dermatitis: reduced edema, skin lesion intensity, and white blood cell count. The efficiency of TS No. 4 was not inferior to the comparison drug ointment "Wounde Heal" and prevailed over monocomponent samples No. 1, 2, 3.

Conclusions. Studies prove the feasibility of combining biologically active substances of walnut leaves, nettle, and thyme extracts in the phytocomplex, which results in synergism and enhancement of the pharmacological properties of individual components.

Key words: dry walnut leaf extract; dry nettle extract; dry thyme extract; gel; non-allergic contact dermatitis; skin diseases.

Перелік бібліографічних посилань

1. Дерматологія, венерологія / за ред. В. І. Степаненка. Київ : КІМ, 2012. 848 с.
2. Bordel-Gomez M. T., Miranda-Romero A., Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. *Actas Dermosifiliogr.* 2010. No. 101 (1). P. 59–75.
3. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
4. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : М-во охорони здоров'я України, 2009. 27 с.
5. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. / Л. В. Яковлева та ін. Харків : НФаУ, 2013. 52 с.
6. Савоськіна В. О. Оцінка клінічної ефективності застосування мазі «Вундехіл» у дерматології. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2019. 2. С. 75–80.
7. Бунятян Н. Д., Березнякова В. В., Глазкова Т. Ю. Ефективність 5 % альтанової мазі при контактному дерматиті у крыс. *Весник ВГУ. Серія : Хімія. Біологія. Фармація.* 2004. 1. С. 160–162.

References

1. Stepanenko VI, editor. Dermatology, Venereology. [Дерматологія, венерологія] Kyiv: KIM; 2012. Ukrainian.
2. Bordel-Gomez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(1): 59-75.
3. Kozhemiakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, Saifetdinova NA. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. [Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними] Kyiv: Avitsena; 2002. Ukrainian.
4. Medicinal Products. Good laboratory practice. [Лікарські засоби. Належна лабораторна практика] Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2009. Ukrainian.
5. Iakovlieva LV, Tkachova OB, Butko YaO, Larianovska YuB. Methodical recommendations "Experimental study of new drugs for local treatment of wounds". [Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек.] Kharkiv: NUPH Publishing House; 2013. Ukrainian.
6. Savoskina VO. [Evaluation of the clinical effectiveness of the use of ointment] Wundehil "in dermatology". Ukr zhurn dermatol, venerol, kosmetol. 2019;2: 75-80. Ukrainian.
7. Buniatian ND, Berezniakova VV, Hlazkova TYu. Efficacy of 5 % altan ointment in contact dermatitis in rats. Vestnik VGU. Ser: Himiya, boil, farmats. 2004;1: 160-2. Russian.

Відомості про авторів

Кошова О. Ю. – канд. фармацевт. наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: elenko926734@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6601-3109>.

Миргород В. С. – аспірантка кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: verunya113@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>.

Башура О. Г. – д. фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: alki2018@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>.

Бобро С. Г. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: svetabobro1@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>.

Єромін О. П. – фахівець навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: ereminfil@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7300-0464>.

Information about the authors

Koshova O. Yu. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: elenko926734@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6601-3109>

Myrhorod V. S. – PhD-student of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: verunya113@gmail.com, ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

Bashura O. G. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: alki2018@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Bobro S. G. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: svetabobro1@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>

Yeromin O. P. – Specialist of the Educational and Scientific Training Laboratory of Medical and Biological Research, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ereminfil@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7300-0464>