УДК 616.5-002.1:615.262:615.454.124

#### МАЛОШТАН Л.Н., ЯЦЕНКО Е.Ю., ЭСАМ ЗУРГАНИ А. ЗЕГХДАНИ, РУХМАКОВА О.А., ЯРНЫХ Т.Г.,

доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и анатомии человека; кандидат фармацевтических наук, доцент; аспирант, доцент кафедры физиологии и анатомии человека; кандидат фармацевтических наук, доцент; доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ «АЛЛЕРГОЛИК»

НА МОДЕЛИ КОНТАКТНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Большинство средств, применяемых в дерматологии, имеют синтетическое происхождение, что может привести к проявлению местных побочных эффектов. Перспективными в этом отношении являются лекарственные средства растительного происхождения, хотя арсенал их крайне ограничен.



#### *RNJATOHHA*

В статье приведены результаты изучения влияния мази «Аллерголик» на ход аллергического воспаления кожи на модели экспериментального аллергического контактного дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом (ДНБХ) в сравнении с референспрепаратом – 2% мазью «Фладекс». Установлено, что мазь «Аллерголик» имеет выраженное терапевтическое воздействие за счет противовоспалительного и противоаллергического эффекта, что проявлялось в достоверном (относительно контрольной патологии) снижении толщины кожной складки в 2,3 раза. Также лекарственное средство снижает интенсивность воспаления кожи, которое характеризовалось уменьшением отека и гиперемии. Сравнительный анализ мазей «Аллерголик» и «Фладекс» показал, что под влиянием мази «Аллерголик» заживление кожных проявлений аллергического воспаления происходило значительно быстрее. Интенсивность поражения кожи на 7-й и 10-й день лечения была менее выраженной, чем в группе животных, которых лечили мазью «Фладекс». По уменьшению же толщины кожной складки мазь «Аллерголик» превосходила препарат сравнения в эти же периоды наблюдения.

**Ключевые слова:** аллергический контактный дерматит, противовоспалительная, противоаллергическая активность, мазь.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние десятилетия отмечено значительное увеличение распространённости аллергических заболеваний (АЗ) среди взрослых и детей [1]. Особенно возрос удельный вес аллергодерматозов в общей заболеваемости человека, прежде всего, за счет лекарственных токсикодермий и других поражений кожи аллергической природы, что стало одной из актуальнейших проблем современной медицины и привлекает пристальное внимание дерматологов, педиатров, аллергологов, терапевтов, иммунологов. Это обусловлено широким распространением данной патологии, четкой тенденцией к ее увеличению, несовершенством существующих методов лечения и профилактики и, как следствие, ограничением психологической, социальной и физической активности больных [2].

Патогенез аллергических дерматозов во многом определяется механизмами неадекватной иммунной реактивности, обусловленной гиперчувствительностью немедленного и замедленного типов [3].

Для эффективного лечения аллергических дерматологических заболеваний необходимы средства с широким спектром действия, в частности, проявляющие комплексную противоаллергическую, противовоспалительную, антимикробную активность и влияющие на разные звенья патогенеза заболевания. Большинство средств, применяемых в дерматологии, имеет синтетическое происхождение, часто при их продолжительном применении есть опасность проявления местных побочных эффектов [5,6,7].

Поэтому разработка новых методов лечения этих заболеваний остается актуальной проблемой дерматологии. Перспективными в этом отношении являются лекарственные средства растительного происхождения, однако арсенал их крайне ограничен.

Известным лекарственным сырьем является солодка голая [8]. Солодка голая обладает многосторонним терапевтическим воздействием. Глициризин предопределяет отхаркивающие, противовоспалительные, спазмолитические, мочегонное и слабительное свойства. Мочегонные и спазмолитические свойства имеют также флавоноиды солодки. Наличием флавоноидов объясняются антигистаминные и холинолитические свойства солодки, а также противоязвенная активность. Глициризиновая и глициритиновая кислоты обуславливают противовоспалительное, противоаллергическое, антибиотическое и противоопухолевое действие, регулируют водно-солевой обмен в организме (задерживают ионы натрия и повышают выделение через почки ионов калия).

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес изучение фармакологической активности мази под условным названием «Аллерголик», которая была разработана учеными НФаУ на кафедре технологии лекарств под руководством профессора Т.Г. ЯРНЫХ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИИЯ

В роли объекта исследования выступала мазь «Аллерголик» для лечения дерматитов, содержащая в качестве действующих веществ сухой экстракт солодкового корня, тербинафина гидрохлорид и эфирное масло лаванды.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью наших исследований было изучение влияния мази «Аллерголик» на ход аллергического воспаления кожи на модели экспериментального аллергического контактного дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом (ДНБХ).

Данная модель по патогенетическим характеристикам является аллергической реакцией, которая развивается по замедленному типу и, в отличие от других типов аллергических реакций, в ней не принимают участие антитела, которые при взаимодействии с антигеном приводят к высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов, цито-

кинов и т.п.). Повреждение ткани при аллергическом контактном дерматите происходит в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и продуктами активированных макрофагов (это гидролитические ферменты, провоспалительные цитокины, и прочие).

Динитрохлорбензол — сильный аллерген, имеющий высокую проникающую способность при нанесении на кожу и провоцирующий развитие выраженной воспалительной реакции аллергической природы, которая по клиническим признакам является адекватной основным проявлениям аллергического дерматита у человека.

В качестве препарата сравнения использовали «Фладекс» – 2% мазь для наружного применения (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», г. Харьков, Украина), которая обладает местным противовоспалительным, противозудным, антигистаминным и десенсибилизирующим действием, а также стимулирует репаративные процессы в коже. Обладает противовирусной активностью в отношении вирусов Herpes simplex 1 и 2 типов и Herpes zoster [9].

В эксперименте использовали 24 морские свинки массой 370-410 г. Экспериментальных животных распределили на 4 группы по 6 животных в каждой:

- 1 группа интактный контроль;
- 2 группа положительный контроль;
- 3 группа животные, которым наносили мазь «Аллерголик»;
- 4 группа животные, которым наносили мазь «Фладекс».

Противоаллергическое действие исследуемых препаратов изучали в условиях лечебно-профилактического режима, которое начинали с первого дня сенсибилизации. Моделирование аллергического контактного дерматита проводили на морских свинках групп 2-4, которых сенсибилизировали по методу Залкан П.М. и Иевлевой Е.А. [10]. Как аллерген использовали 2,4-динитрохлобензол (ДНХБ), который наносили в виде 1-процентного спиртово-ацетонового раствора по 3 капли каждый день на протяжении 5 дней на кожу животных размером 2×2 см с левой стороны, с которой предварительно удалили шерстный покров. Разрешающую дозу раствора ДНХБ наносили на 14-й день от начала сенсибилизации на интактный (правый) бок.

За развитием дерматита наблюдали в динамике на 1,5,7-й и 10-й дни после нанесения разрешающей дозы аллергена по следующим показателями: оценка воспалительных проявлений кожи и определение толщины кожной складки [11]. Тяжесть воспалительных проявлений кожи оценивали в баллах:

- 0 баллов отсутствие реакции;
- 1 балл бледно-розовая эритема;
- 2 балла ярко-розовая эритема;
- 3 балла красная эритема и незначительный отек кожи:
  - 4 балла выраженная инфильтрация и отек кожи;
- 5 баллов выраженная инфильтрация, очаговый некроз и геморрагии.

Результаты исследований обработаны современными статистическими методами на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для записи переменных использовали среднее значение выборки  $(S_{\overline{X}})$  и ее стандартную ошибку  $(\overline{X})$  или среднее значение  $(\overline{X})$ , минимальное  $(X_{min})$  и максимальное значение  $(X_{max})$ . Достоверность между групповыми отличиями устанавливали с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости для статистических критериев принимали при условии р < 0,05 [12].

Все исследования проводили согласно требованиям комиссии по биоэтике НФаУ и «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), которые согласовываются с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, клинические проявления аллергического контактного дерматита развивались постепенно и в группе контрольной патологии достигали максимальной интенсивности на 5-й день после нанесения разрешающей дозы 2, 4-динитрохлорбензола. Аллергическое воспаление кожи характеризовалось отеком тканей, гиперемией, геморрагиями и развитием геморрагических корок с язвами. Наблюдали ухудшение общего состояния животных: нарушение двигательной активности и снижение аппетита. Уже на 1-й день после нанесения разрешающей дозы аллергена у всех животных группы контрольной патологии развивалась умеренная гиперемия, а у некоторых животных наблюдали отек тканей, который подтверждает развитие контактного дерматита, оцениваемый в 2-3 балла (таблица). Толщина кожной складки у животных группы контрольной патологии увеличилась на 0,7 мм по сравнению с исходной. На 5-й день тяжесть местных проявлений усиливалась, наблюдали резкое повреждение кожных покровов с выраженной инфильтрацией и отеком кожи. При этом наблюдали максимальный рост толщины кожной складки на 3,23 мм в сравнении с исходной. Выраженная гиперемия и отек кожи у животных группы контрольной патологии сохранялись к 7-му дню эксперимента, лишь на 10-й день наблюдали снижение местных проявлений, которые свидетельствуют о включении естественных процессов регенерации.

На фоне лечения мазью «Аллерголик» на 1-5-й день эксперимента наблюдали достоверное, относительно контрольной патологии, снижение толщины кожной складки в 2,3 раза, а также снижение интенсивности воспаления кожи, которое характеризовалось уменьшением отека и гиперемии (таблица). В группе животных, которых лечили препаратом сравнения «Фладекс», достоверное снижение толщины кожной складки наблюдали лишь на 5-й день экс-

перимента (таблица). При этом исследуемая мазь с экстрактом корня солодки достоверно превышала по активности препарат сравнения «Фладекс».

Таблица – Влияние исследуемых препаратов на ход экспериментального аллергического контактного дерматита у морских свинок, n=6

Пока- затели	Срок на- блюдения	Патология	Патология + «Аллерголик»	Патология + «Фладекс»
Воспа- ление кожи, баллы	1-й день	2,50 (2÷3)	0,83 (0÷2)*/**	1,83 (1÷2)
	5-й день	2,67 (2÷3)	0,83 (0÷2)*/**	1,83 (1÷2)*
	7-й день	2,83 (2÷3)	0,67 (0÷1)*/**	1,67 (1÷2)*
	10-й день	1,50 (1÷2)	0,50 (0÷1)*	1,00 (1÷1)
Толщи- на кож- ной склад- ки, мм	Исходные данные	3,07 (2,8÷3,3)	3,05 (2,7÷3,5)	3,03 (2,7÷3,5)
	1-й день	3,77 (3,5÷4,0)	3,37 (3,1÷3,7)*	3,58 (3,2÷4,2)
	5-й день	6,30 (5,9÷6,6)	4,95 (4,2÷5,3)*	5,28 (4,5÷5,8)*
	7-й день	4,60 (3,9÷5,5)	3,73 (3,3÷4,3)*	4,12 (3,5÷4,8)
	10-й день	3,98 (3,3÷4,8)	3,32 (2,9÷3,8)*	3,73 (3,1÷4,3)

Примечания: \* — отличия достоверны относительно значений группы патологии, p<0,05; \*\* — отличия достоверны относительно значений группы «Фладекс»; p<0,05; n — количество животных в каждой группе.

Сравнительный анализ мази «Аллерголик» и мази «Фладекс» показал, что под влиянием мази «Аллерголик» заживление кожных проявлений аллергического воспаления происходило значительно быстрее: интенсивность поражения кожи на 7-й и 10-й день лечения была менее выраженной, чем в группе животных, которых лечили мазью «Фладекс». По уменьшению толщины кожной складки мазь «Аллерголик» превосходила препарат сравнения в эти же периоды наблюдения.

#### выводы

Проведено изучение фармакологической активности мази «Аллерголик» на модели контактного аллергического дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на модели аллергического воспаления кожи — контактного дерматита — мазь «Аллерголик» имеет выраженное терапевтическое действие за счет противовоспалительного и противоаллергического эффекта и по выраженности этих эффектов превышает препарат сравнения — мазь «Фладекс».

Мазь «Аллерголик» является перспективной для дальнейшего применения в качестве лекарственного средства для лечения аллергического дерматита.

#### **SUMMARY**

#### MALOSHTAN L.N., YATSENKO E.YU., ESAM A. ZURGANI ZEGHDANI, RUKHMAKOVA O.A., YARNYKH T.G.,

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department of physiology and of Human Anatomy; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor; graduate student, Associate Professor of Head physiology and of Human Anatomy; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor; Doctor of Pharmacy, professor, head of departmenttechnology of drugs, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

# THE STUDY OF OINTMENT "ALLERGOLIK" PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AT THE MODEL OF CONTACT ALLERGIC DERMATITIS

In the article are given results of the study of the influence of the ointment "Allergolik" on the course of allergic inflammation of the skin on the model of experimental allergic contact dermatitis caused by 2,4-dinitrobenzene compared to the reference medicine 2% ointment "Fladeks". It was found that the ointment "Allergolik" has a pronounced therapeutic action due to anti-inflamma-

tory and anti-allergic effects, that manifesting in a significant, relative to the control pathology, reducing of skin fold thickness in 2.3 times, as well as reducing the intensity of the inflammation of the skin that is characterized by a decrease in edema and hyperemia. Comparative analysis of the ointment "Allergolik" and ointment "Fladeks" showed that under the influence of the ointment "Allergolik" healing of cutaneous manifestations of allergic inflammation was much faster: the intensity of skin lesions on the 7th and 10th day of treatment was less pronounced than in the group of animals treated with ointment "Fladeks", and by reducing the thickness of the skin fold ointment "Allergolik" surpassed reference medicine in the same periods of observation.

**Key words:** allergic contact dermatitis, antiinflammatory, antiallergic activity, ointment.

#### Литература:

- 1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: 2004, 47 с.
- 2. Хамагонова И.В. Заболевания кожи: диагностика, лечение, профилактика. // Российский медицинский журнал. 2001. – Т.9. – №2. – С. 470-475.
  - 3. Атопический дерматит: Руководство для врачей. / Под ред. Короткого Н.Г. Тверь: «Издательство «Триада», 2003, 238 с.
- 4. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2000 г., 265 с.
- 5. Белоусова Т.А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности. / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Вест. дерматол. и венерол. 2010. №6. С. 93-100.
- Sehgal V.N. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. / V.N. Sehgal, G. Srivastava S. Dogra // Skinmed. 2010.
   Vol. 8. №6. Р. 335-344.
  - 7. Tanei R. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged / R. Tanei, K. Katsuoka // J. Dermatol. 2008. №35. P. 562-569.
- 8. Компендиум 2007 лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: «Морион», 2007, с. 212.
- 9. Компендиум 2011 лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: МОРИОН, 2011, с. 1697.
- 10. Залкан П.М., Иевлева Е.А. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок. // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. Москва, 1965, с. 106-112.
- 11. Пошук речовин з антиалергічною активністю в ряду похідних 3-(тетрагідробензо[b]тіє-но[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів та експеримент-тальне обґрунтування їх клінічного застосування. / Дис. канд. фарм наук Леницької О.Б. НФаУ, Харків, 2010, 142 с.
- 12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: Медиа-Сфера, 2006, 312 с.
- 13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001, 528 с.

#### Referense:

- 1. Atopicheskij dermatit i infekcii kozhi u detej: diagnostika, lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaja programma. M.: 2004, 47 s.
- 2. Hamagonova I.V. Zabolevanija kozhi: diagnostika, lechenie, profilaktika. // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2001. T.9. №2. S. 470-475.
  - 3. Atopicheskij dermatit: Rukovodstvo dlja vrachej. / Pod red. Korotkogo N.G. Tver': «Izdatel'stvo «Triada», 2003, 238 s.
- 4. Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Kohan M.M. Atopicheskij dermatit. Tipy techenija, principy terapii. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta, 2000 g., 265 s.
- 5. Belousova T.A. Naruzhnye gljukokortikosteroidnye preparaty: kriterii vybora s pozicii jeffektivnosti i bezopasnosti. / T.A. Belousova, M.V. Gorjachkina // Vest. dermatol. i venerol. 2010. №6. S. 93-100.
- 6. Sehgal V.N. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. / V.N. Sehgal, G. Srivastava S. Dogra // Skinmed. 2010. Vol. 8. №6. P. 335-344.
  - 7. Tanei R. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged / R. Tanei, K. Katsuoka // J. Dermatol. 2008. №35. P. 562-569.
  - 8. Kompendium 2007 lekarstvennye preparaty: V 2 t. / Pod red. V.N. Kovalenko, A.P. Viktorova. K.: «Morion», 2007, s. 212.
  - 9. Kompendium 2011 lekarstvennye preparaty: V 2 t. / Pod red. V.N. Kovalenko, A.P. Viktorova. K.: MORION, 2011, s. 1697.
- 10. Zalkan P.M., levleva E.A. Vlijanie sinteticheskih mojushhih sredstv na reaktivnost' kozhi morskih svinok. // Aktual'nye voprosy professional'noj dermatologii. Moskva, 1965, s. 106-112.
- 11. Poshuk rechovyn z antyalergichnoju aktyvnistju v rjadu pohidnyh 3-(tetragidrobenzo[b]tije-no[2,3-d]pirymidyn-2-il)kumaryniv ta eksperyment-tal'ne obg'runtuvannja i'h klinichnogo zastosuvannja. / Dys. kand. farm nauk Lenyc'koi' O.B. NFaU, Harkiv, 2010, 142 s.
  - 12. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa programm Statistica. M.: MediaSfera, 2006, 312 s.
- 13. Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv: metod. rekomendacii'. / Za red. chl.-kor. AMN Ukrai'ny O.V. Stefanova. K.: Avicena, 2001, 528 s.