

УДК 616.5-002:615.262:615.454.122:612.086

DOI: 10.24959/ubphj.17.96

Л. М. Малоштан, Е. З. А. Зегхдани, Л. О. Шакина, Ю. Б. Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ МАЗІ, ЩО МІСТИТЬ СУХИЙ ЕКСТРАКТ КОРЕНЯ СОЛОДКИ, НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ШКІРИ МУРЧАКІВ З АЛЕРГІЧНИМ КОНТАКТНИМ ДЕРМАТИТОМ

Актуальність. У лікуванні зовнішніх запальних захворювань шкіри перспективними є лікарські засоби рослинного походження, які чинять комплексну фармакологічну дію, можуть тривало застосовуватися без істотних побічних ефектів, характеризуються відносно низькою вартістю і простотою виробництва.

Метою роботи було вивчення впливу мазі «Алерголік», яка містить сухий екстракт кореня солодки, на морфологічний стан шкіри мурчаків з алергічним контактним дерматитом (АКД).

Матеріали та методи. АКД моделювали за методом Залкан П. М., Ієвлевої Е. А., в якості алергену використовували 2,4-динітрохлоробензол. Мазь «Алерголік» розроблена на кафедрі технології ліків НФаУ, в якості препарату порівняння використовували мазь «Фладекс».

Результати та їх обговорення. Отримані морфологічні дані показали, що нанесення 2,4-динітрохлоробензолу призводить до розвитку морфологічної картини АКД. Лікування маззю «Алерголік» запобігало розвитку АКД – зміни у шкірі тварин носили помірний залишковий характер. Мазь «Фладекс» проявляла невиразний позитивний вплив на морфологічний стан шкіри мурчаків із модельною патологією.

Висновки. На основі проведеного морфологічного дослідження стану шкіри в мурчаків з АКД показано, що мазь «Алерголік» має виражений протиалергічний та протизапальний ефект і за ефективністю перевищує дію препарату порівняння – мазі «Фладекс». Отже, перспективним є подальше вивчення мазі «Алерголік» з метою її використання в терапії алергодерматозів.

Ключові слова: екстракт кореня солодки; морфоструктура шкіри; алергічний контактний дерматит

L. M. Maloshtan, E. A. Z. Zeghdani, L. A. Shakina, Yu. B. Laryanovska Influence of the ointment "Allergolik", which contains the dry extract of licorice rhizome, to the morphological state of guinea pigs' skin with allergic contact dermatitis

Topicality. Herbal medicinal products are perspective for external application of the inflammatory skin diseases, which have complex pharmacological effect, can be used continuously without significant side effects, characterized low cost and ease manufacture.

Aim. To investigate the influence of ointment "Allergolik", which contains the dry extract of licorice rhizome, to the morphological state of guinea pigs' skin with allergic contact dermatitis (ACD).

Materials and methods. Modeling of ACD was performed by the method Zalkan P. M., Iyevleva E. A., as allergen 2,4-dinitrochlorobenzene was used. The ointment "Allergolik" was developed at the Department of Drug Technology the National University of Pharmacy. Ointment "Fladeks" was used as a reference drug.

Results and discussion. Obtained morphological data showed that cutaneous application of 2,4-dinitrochlorobenzene leads to the development of the morphological picture of the ACD. The treatment with ointment "Allergolik" has prevented the ACD development – changes in the skin of animals were moderate and residual. Ointment "Fladeks" showed light positive effect on the skin morphology of guinea pigs with model pathology.

Conclusions. Based on our study of the morphological state of guinea pigs' skin with ACD it was shown that the ointment "Allergolik" has a pronounced anti-allergenic and anti-inflammatory effects and the efficiency more than the reference drug "Fladeks". Therefore, further studying of the ointment "Allergolik" for the purpose of their use in the therapy of allergic dermatitis is perspective.

Key words: licorice root extract; morphological state of skin; allergic contact dermatitis

Л. Н. Малоштан, Е. З. А. Зегхдани, Л. А. Шакина, Ю. Б. Ларьяновская Влияние мази, содержащей сухой экстракт корня солодки, на морфологическое состояние кожи морских свинок с аллергическим контактными дерматитом

Актуальность. В лечении наружных воспалительных заболеваний кожи перспективными являются лекарственные средства растительного происхождения, которые обладают комплексным фармакологическим действием, могут длительно применяться без существенных побочных эффектов, характеризуются относительно низкой стоимостью и простотой производства.

Целью работы было изучение влияния мази «Аллерголик», которая содержит сухой экстракт корня солодки, на морфологическое состояние кожи у морских свинок с аллергическим контактными дерматитом (АКД).

Материалы и методы. АКД моделировали по методу Залкан П. М., Иевлеовой Е. А., в качестве алергена использовали 2,4-динитрохлорбензол. Мазь «Аллерголик» разработана на кафедре технологии лекарств НФаУ, в качестве препарата сравнения использовали мазь «Фладекс».

Результати и их обсуждение. Полученные морфологические данные показали, что накожное нанесение 2,4-динитрохлорбензола приводит к развитию морфологической картины АКД. Лечение мазью «Аллерголик» предотвращало развитие АКД – изменения в коже животных носили умеренный остаточный характер. Мазь «Фладекс» проявляла невыраженное положительное влияние на морфологическое состояние кожи морских свинок с модельной патологией.

Выводы. На основании проведенного морфологического исследования состояния кожи морских свинок с АКД было показано, что мазь «Аллерголик» имеет выраженный противоаллергический и противовоспалительный эффект и по эффективности превышает действие препарата сравнения мази «Фладекс». Следовательно, перспективным является дальнейшее изучение мази «Аллерголик» с целью ее использования в терапии аллергодерматозов.

Ключевые слова: экстракт корня солодки; морфоструктура кожи; аллергический контактный дерматит

ВСТУП

Місцева фармакотерапія є невід'ємною складовою комплексної терапії алергодерматозів, яка спрямована на усунення запальних проявів у шкірі та пов'язаних з ними симптомів, лікування та профілактику вторинної інфекції, відновлення структури і функції шкіри, запобігання розвитку важких форм захворювання тощо [1]. На теперішній час у зовнішньому лікуванні алергодерматозів використовують широкий спектр препаратів: протизапальні та антимікробні засоби, селективні інгібітори кальціоневрину, топічні антигістамінні препарати, емолієнти, кератолітичні, кера-топластичні, епітелізуючі засоби [2]. Але застосування великої кількості препаратів є незручним для пацієнтів, значно підвищує вартість лікування та вірогідність виникнення небажаних побічних ефектів. Отже, у сучасній дерматологічній практиці для ефективного місцевого лікування алергодерматозів актуальним є створення нових лікарських засобів, особливо рослинного походження, які чинять комплексну фармакологічну дію, можуть тривало застосовуватися без істотних побічних ефектів, характеризуються відносно низькою вартістю і простотою виробництва.

Враховуючи наведені вимоги, на кафедрі технології ліків НФаУ розроблено мазь «Алерголік», що містить сухий екстракт кореня солодки, тербінафіну гідрохлорид та ефірну олію лаванди. Сухий екстракт кореня солодки містить біологічно активні речовини: гліциризинову кислоту, флавоноїди, макро- та мікроелементи, здатні забезпечити репаративні, протиалергічні та протизапальні властивості мазі [3]. Тербінафіну гідрохлорид – противірусна речовина, що зарекомендувала себе як високоєфективний засіб системної та місцевої терапії грибкових уражень шкіри [4]. Ефірна олія лаванди при алергічних дерматитах активно сприяє регенерації пошкоджених ділянок шкіри та пригнічує розвиток цілої низки мікроорганізмів [5]

Метою цієї роботи було вивчення впливу мазі «Алерголік» на морфологічний стан шкіри в мурчаків з алергічним контактним дерматитом, викликаним 2,4-динітрохлорбензолом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено на 24 мурчаках масою 370-410 г. Дослідних тварин розподіляли на 4 групи по 6 тварин у кожній: I – інтактний контроль,

II – позитивний контроль – неліковані тварини з АКД, III – тварини з АКД, яких лікували маззю «Алерголік», IV – група порівняння – тварини з АКД, яких лікували препаратом порівняння маззю «Фладекс».

Мазь «Алерголік» розроблена на кафедрі технології ліків НФаУ під керівництвом проф. Ярних Т. Г. В якості препарату порівняння використовували 2 % мазь «Фладекс» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна).

Досліджувані препарати застосовували в умовах лікувально-профілактичного режиму, починаючи з першого дня сенсibilізації. Моделювання алергічного контактного дерматиту проводили на мурчаках груп II-IV, яких сенсibilізували за методом Залкан П. М., Ієвлевої Е. А. [6]. В якості алергену використовували 2,4-динітрохлорбензол (ДНХБ), який наносили у вигляді 5 % спиртово-ацетонового розчину по 3 краплі щодня протягом 5 днів на шкіру тварин розміром 2 × 2 см з лівого боку, з якого попередньо видалили шерстний покрив. Дозу розчину ДНХБ наносили на 21-у добу від початку сенсibilізації на інтактний (правий) бік.

Досліджували зразки шкіри мурчаків усіх груп (I-IV) з бокових зон тіла, протилежних нанесенню розрішувальної дози ДНХБ. Збір матеріалу на дослідження проведено на 8 день після нанесення дози ДНХБ. Весь тканинний матеріал фіксували у 10 % розчині формаліну, заливали у парафін. Зразки фарбували гематоксиліном та еозином [7]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Top View.

Усі дослідження проводили у відповідності з національними «Загальноетичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2011), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з рис. 1, у інтактних мурчаків (група I) шкіра мала типову гістологічну структуру. Епідерміс складається з одного ряду базальних клітин, 2-5 ря-

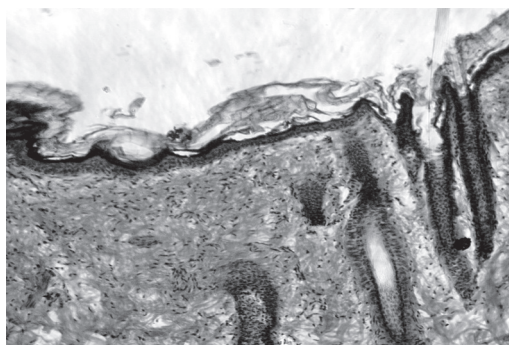


Рис. 1. Шкіра інтактного мурчика. Нормальний стан епідермісу та дерми. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

дів шипуватих клітин, 1-2 рядів зернистих клітин та рогового шару з розпушених рогових пластинок. Підлегла дерма широка, з компактними пучками колагенових волокон, нечисленними тонкостінними кровоносними судинами. Клітинний вміст дерми (лімфоїдні клітини, фібробласти) помірний. Епідермально-дермальна межа чітка. Волосяні фолікули численні, зрізані як у подовженому, так і в поперечному січенні (рис. 1).

У тварин групи контрольної патології (група II) на 8-му добу після нанесення розрیشувальної дози ДНХБ на досліджених зразках шкіри епідерміс виразно потовщений, простежується акантоз (потовщення та збільшення кількості рядів шипуватого та зер-

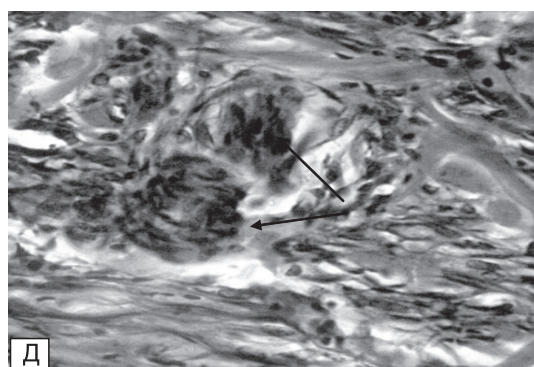
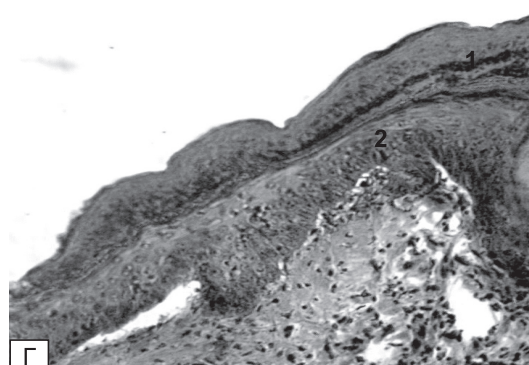
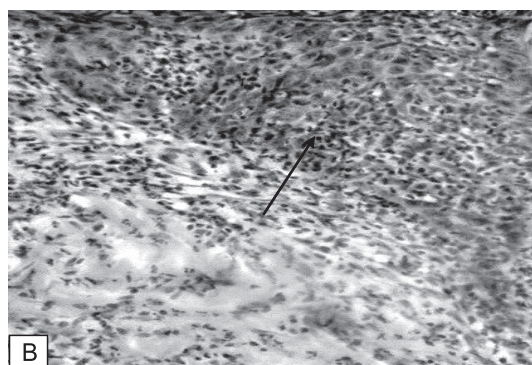
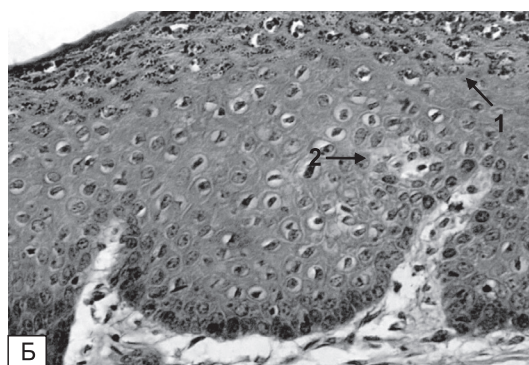
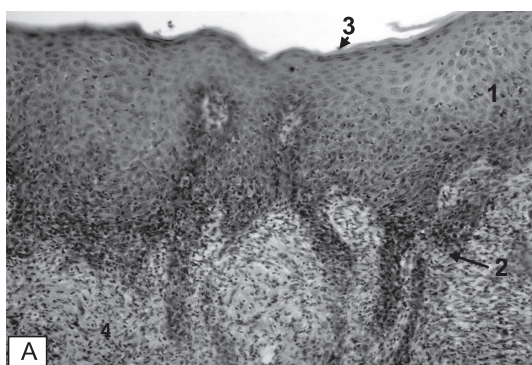


Рис. 2. Шкіра мурчика з групи контрольної патології (8-й день після нанесення розрیشувальної дози ДНХБ). А - Виразне потовщення епідермісу (1), акантоз (2), паракератоз (3), дифузна запальна реакція у дермі (4). Гематоксилін-еозин. $\times 250$. Б - Вакуольна дистрофія епідермоцитів (1), спонгіоз (2). Гематоксилін-еозин. $\times 400$. В - Інфільтрація мононуклеарів у епідермісі. Гематоксилін-еозин. $\times 250$. Г - Сукровично-некротична кірочка (1), тісно спаяна з епідермісом (2). Гематоксилін-еозин. $\times 250$. Д - Гіпертрофія і проліферація ендотелію судин, звуження просвіту, периваскулярна інфільтрація. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

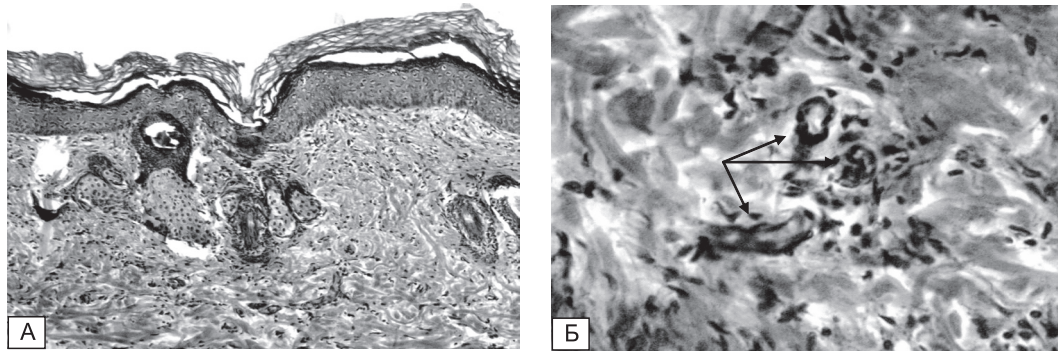


Рис. 3. Шкіра мурчака, якого лікували маззю «Алерголік» (8-й день після нанесення розрешувальної дози ДНХБ). А – Відносно помірне потовщення епідермісу (1), помірна вакуольна дистрофія епідермоцитів (стрілка). Гематоксилін-еозин. $\times 200$. Б – Стан ендотелію, провіт кровноносних судин (стрілки) наближено до норми. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

нистого шарів з видовженням епідермальних виростів, що проникають доволі глибоко у дерму), паракератоз (неповна кератонізація, поява клітин з ядрами у роговому шарі) (рис. 2. А). Виявлені явища помірного спонгіозу (міжклітинний набряк у шипуватому шарі), внутрішньоклітинного набряку (вакуольна дистрофія епідермоцитів) (рис. 2. Б), екзоцитозу (інфільтрати з мононуклеарів, що проникають до епідермісу) (рис. 2. В). Нерідкі сукровично-некротичні кірочки, тісно спаяні з епідермісом (рис. 2. Г). У дермі спостерігається виразна запальна реакція, у субепідермальних відділах дерми часто спостерігали різ-

ний за виразністю набряк, видно гіпертрофію і проліферацію ендотелію та перикапілярних клітин, зуження просвіту судин. Нерідкі периваскулярні інфільтрати з макрофагів, лімфоїдних клітин, фібробластів, базофільних гранулоцитів (рис. 2. Д). Наведена вище морфологічна картина відповідає картині алергічного контактного дерматиту.

У групі тварини з АКД, яких лікували маззю «Алерголік» (група ІІІ), на 8-му добу після нанесення вищевказаної дози ДНХБ стан шкіри мурчаків значно покращувався порівняно з контрольною патологією. На день дослідження у тварин відмічене лише відносно по-

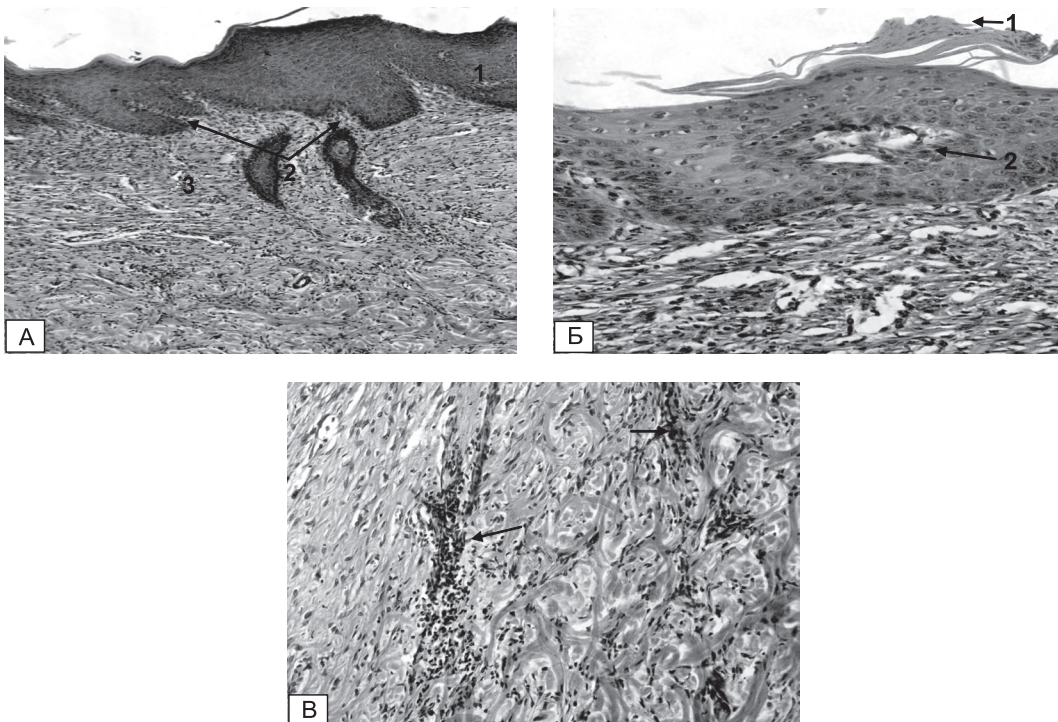


Рис. 4. Шкіра мурчака, якого лікували маззю «Фладекс» (8-й день після нанесення розрешувальної дози ДНХБ). А – Виразне потовщення епідермісу (1), акантоз (2), дифузна запальна реакція у дермі (3). Гематоксилін-еозин. $\times 200$. Б – Вогнищевий паракератоз (1), помірна вакуольна дистрофія, спонгіоз (2). Гематоксилін-еозин. $\times 400$. В – Звуження просвіту частини кровноносних судин, периваскулярні інфільтрати (стрілки). Гематоксилін-еозин. $\times 250$

мірне збільшення товщини епітеліального шару, помірна вакуольна дистрофія епідермоцитів (рис. 3. А). Явища екзоцитозу, спонгіозу, акантозу, паракератозу, сукровично-некротичні кірочки на поверхні відсутні. Запалення у дермі носило помірно-вогнищевий залишковий характер, стан ендотелію, просвіт кровоносних судин наближені до норми (рис. 3. Б).

У тварин з АКД, яких лікували препаратом порівняння маззю «Фладекс» (група IV), на 8-му добу після нанесення розрешувальної дози ДНХБ на дослідженій ділянці шкіри спостерігали виразне потовщення епідермісу, акантоз (рис. 4. А), помірну вакуольну дистрофію епідермоцитів, вогнищевий спонгіоз та паракератоз (рис. 4. Б). У дермі дифузна запальна реакція, просвіт частини кровоносних судин звужено, видні периваскулярні інфільтрати (рис. 4. В).

Таким чином, на підставі отриманих морфологічних даних можна зробити наступні узагальнення:

- у мурчаків на 8 добу після нанесення розрешувальної дози ДНХБ на ділянках шкіри, протилежних тим, на які наносили дозу ДНХБ, розвивається алергічне запалення. Морфологічні зміни шкіри відповідають картині алергічного контактного дерматиту;

- застосування мазі «Алерголік» запобігає розвитку алергічного контактного дерматиту – зміни у шкірі тварин носили помірний залишковий характер;
- референс-препарат – мазь «Фладекс» проявляла дуже невиразний позитивний вплив на морфологічний стан шкіри мурчаків із модельованим алергічним контактним дерматитом.

ВИСНОВКИ

1. На основі морфологічного дослідження стану шкіри в мурчаків з експериментальним алергічним контактним дерматитом показано, що досліджувана мазь «Алерголік» проявляє виражену протиалергічну та протизапальну дію.
2. В умовах експерименту досліджувана мазь «Алерголік» за ефективністю перевищувала дію препарату порівняння – мазі «Фладекс».
3. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення мазі «Алерголік» з метою її використання в терапії алергодерматозів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Резніченко, Ю. Г. Хронічні алергічні захворювання шкіри: сучасні уявлення про етіопатогенез та підходи до вибору оптимальної терапії / Ю. Г. Резніченко, Л. І. Пантюшенко, Н. Ю. Резніченко // *Дерматовенерол., косметол., сексопатол.* – 2012. – № 1–4. – С. 247–254.
2. Резніченко, Н. Ю. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури / Н. Ю. Резніченко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2013. – № 3. – С. 69–72.
3. Федосеева, Г. М. *Лекарственные средства из растений (указатель)* : учеб. пособие / Г. М. Федосеева, Е. Г. Горячкина, В. М. Минович. – Иркутск : ИГМУ, 2011. – 74 с.
4. Болотная, Л. А. Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи / Л. А. Болотная // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2012. – № 4 (47). – С. 108–115.
5. Флавоноиды и терпеноиды цветков лаванды колосовой / М. Ламрини, В. А. Куркин, П. Г. Мизина и др. // *Химия растит. сырья.* – 2008. – № 1. – С. 77–80.
6. Залкан, П. М. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / П. М. Залкан, Е. А. Иевлева // *Актуальные вопр. профессиональной дерматол.* – М., 1965. – С. 106–112.
7. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд.-ние, 1969. – 424 с.
8. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах : метод. рек. / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // *Вісник фармакол. та фармації.* – 2007. – № 7. – С. 47–61.

REFERENCES

1. Reznichenko, Yu. G. (2012). *Dermatovenerologiya, kosmetologiya, seksopatologiya* – *Dermatology, cosmetology, sexopathology*, 1–4, 247–254.
2. Reznichenko, N. Yu. (2013). *Aktual'ni pitannia farmacevtichnoi i medichnoi nauki ta praktyky* – *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 69–72.
3. Fedoseeva, G. M., Goryachkina, E. G., Mirovich, V. M. (2011). *Lekarstvennye sredstva iz rastenii (ukazatel')* [*Medicines from plants (pointer)*]. Irkutsk: ISMU, 74.
4. Bolotnaya, L. A. (2012). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* – *Ukrainian Journal of dermatology, venereology, cosmetology*, 4(47), 108–115.
5. Lamrini, M., Kurkin, V. A., Mizin, P. G., Beliaeva, M. V., Arutiunov, Y. I., Onuchak, L. A. (2008). *Khimiia Rastitel'nogo Syr'ia*. – *Chemistry of plant raw materials*, 1, 77–80.
6. Zalkan, P. M., Ievleva, E. A. (1965). Effect of detergents on the reactivity of the guinea pigs' skin. *Topical issues of professional dermatology*. Moscow, 106–112.
7. Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoy tekhniki* [*Course of patologogistologicheskai technology*]. Moscow: Medicine, 424.
8. Reznikov, O. G., Soloviov, A. I., Dobrela, N. V., Stefanov, O. V. (2007). *Visnik farmakologii ta farmacii* – *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7, 47–61.

Відомості про авторів:

Малюштан Л. М., д-р біол. н., професор, завідувач кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Зегхдани Е. З. А., аспірант кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет. E-mail: physio@nuph.edu.ua.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4019-0262>

Шакина Л. О., канд. біол. н., асистент кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: LyubovZ2003@gmail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Лар'яновська Ю. Б., канд. біол. н., ст. н. с., Національний фармацевтичний університет. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>

Information about authors:

Maloshtan L. N., d. biol. s., professor, head of the Human Anatomy and Physiology Department, National University of Pharmacy.

E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Zeghdani E. A. Z., postgraduate student of the Human Anatomy and Physiology Department, National University of Pharmacy.

E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4019-0262>

Shakina L. A., c. biol. s., professor assistant of the Human Anatomy and Physiology Department, National University of Pharmacy.

E-mail: LyubovZ2003@gmail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Laryanovska Y. B., c. biol. s., senior research scientist, National University of Pharmacy. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>

Сведения об авторах:

Малюштан Л. Н., д-р биол. н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет. E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Зегхдани Э. З. А., аспирант кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4019-0262>

Шакина Л. А., канд. биол. н., ассистент кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: LyubovZ2003@gmail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Ларьяновская Ю. Б., канд. биол. н., ст. н. с., Национальный фармацевтический университет. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4164-9415>

Рекомендовано д. мед. н., професором І. М. Рижено

Надійшла до редакції 20.01.2017 р.