

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2024. Т.79, № 6. 1-88

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

79 (6)•2024

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 79, № 6

FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД–ГРУДЕНЬ
2024•Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

C O N T E N T

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Котвіцька А. А., Волкова А. В.
Аналіз нормативно-правової
бази, що регулює виконання
аптечними закладами своїх
функцій з урахуванням соціально
орієнтованих тенденцій..... 3

*Зарічна Т. П., Брагар Н. О.,
Гоцуля А. С., Британова Т. С.*
Дослідження вітчизняного
ринку лікарських засобів, які
застосовують при захворюваннях
порожнини носа 25

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Рябоконт З. А., Соловійов С. О.
Епідеміологічні основи
ефективності фармакотерапії
ВІЛ-інфекції..... 36

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І ФАРМАКОЛОГІЯ

*Гончаров І. В., Боднар Л. А.,
Литкін Д. В., Вишнеvsька Л. І.*
Експериментальне дослідження
фармакологічної активності
розробленого твердого мила для
лікування псоріазу..... 52

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Kotvitska A. A., Volkova A. V.
Analysis of the regulatory framework
governing the performance
of pharmacies' functions with
regard to socially oriented
trends..... 3

*Zarichna T. P., Brahar N. O.,
Hotsulia A. S., Brytanova T. S.*
Research of the domestic market
of medicinal products used for
diseases of the nasal
cavity..... 25

PHARMACOECONOMICS

Riabokon Z. A., Soloviov S. O.
Epidemiological foundations of
the effectiveness of HIV infection
pharmacotherapy..... 36

CLINICAL PHARMACY AND PHARMACOLOGY

*Honcharov I. V., Bodnar L. A.,
Lytkin D. V., Vyshnevskaya L. I.*
Experimental study of the
pharmacological activity of the
developed solid soap for the treatment
of psoriasis 52

<i>Горбач А. О., Зайченко Г. В.</i> Порівняльна оцінка ефективності нових тест-зразків кремів з очищеним нафталановим маслом на експериментальній моделі псоріазу	61	<i>Horbach A. O., Zaychenko G. V.</i> Comparative assessment of the effectiveness of new cream test samples with refined naftalan oil on an experimental model of psoriasis.....
<i>Цивунін В. В.</i> Вивчення впливу дарбуфелону на антиконвульсивний потенціал класичних протиепілептичних засобів	73	<i>Tsyvunin V. V.</i> Study of the effect of darbufelone on the anticonvulsant potential of classic antiepileptic drugs.....
Показчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2024 р.	84	Index of published articles of Farmatsevychnyi zhurnal in 2024

А. О. ГОРБАЧ (<https://orcid.org/0000-0002-2678-147X>),

Г. В. ЗАЙЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>), д-р мед. наук, проф.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НОВИХ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ КРЕМІВ З ОЧИЩЕНИМ НАФТАЛАНОВИМ МАСЛОМ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ПСОРІАЗУ

Ключові слова: дерматологічні засоби, крем, субстанції природного походження, нафталанове масло, дротаверин, антипсоріатична дія, фармакологічні дослідження

АНОТАЦІЯ

Псоріаз залишається актуальною проблемою сучасної дерматології, що спонукає до пошуку нових ефективних засобів лікування. Понад сто років лікарські засоби з нафталану використовують у терапії запальних захворювань шкіри. Враховуючи відомі недоліки та наявний лікувальний потенціал оновлених субстанцій з нафталанської нафти, було розроблено і досліджено нові топічні лікарські форми, дерматологічні креми з очищеним нафталановим маслом.

Мета роботи – оцінити ефективність нових тест-зразків кремів з очищеним нафталановим маслом у моноскладі та в комбінації з дротаверином, порівнюючи з топічним кортикостероїдом гідрокортизоном на експериментальній моделі псоріазу шкіри у мишей.

У статті наведено результати фармакологічного вивчення нових тест-зразків кремів на моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей лінії BALB/c, що було індуковано 9-ти денним нанесенням іміквімоду. Дослідженню піддавали креми з 10%-м очищеним нафталановим маслом; 10%-м очищеним нафталановим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином; 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином, ефективність яких порівнювали з препаратом порівняння – кремом з 1%-м гідрокортизону бутиратом. Терапевтичну ефективність кремів оцінювали за допомогою модифікованого індексу PASI на 7-й, 14-й і 21-й день лікування.

За результатами фармакологічного дослідження встановлено, що тест-зразок із 10%-м очищеним нафталановим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином продемонстрував найвищу терапевтичну ефективність серед усіх досліджуваних кремів. На 21 добу лікування індекс mPASI становив Me (25%–75%) = 2,0 (1,0–3,0) бали, тоді як тест-зразок із вазеліновим маслом у комбінації з дротаверином продемонстрував помірну дію серед досліджуваних кремів, перевищуючи активність однокомпонентного крему з 10%-м очищеним нафталановим маслом. Тест-зразок крему з 10%-м очищеним нафталановим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином виявив ефективність, близьку до препарату порівняння – крему з 1%-м гідрокортизону бутиратом.

Одержані дані відкривають перспективи для подальших поглиблених фармакологічних досліджень тест-зразка із 10%-м очищеним нафталановим маслом у комбінації з інгібітором фосфодіестерази IV типу, дротаверином, з метою вивчення його фармакодинаміки. Поєднання зазначених активних фармацевтичних інгредієнтів у цьому кремі може забезпечувати синергічний ефект, що призводить до більш ефективного зменшення проявів запалення, відновлення шкіри за експериментального псоріазу.

A. O. HORBACH (<https://orcid.org/0000-0002-2678-147X>),
G. V. ZAYCHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF NEW CREAM TEST SAMPLES WITH REFINED NAFTALAN OIL ON AN EXPERIMENTAL MODEL OF PSORIASIS

Key words: dermatological agents, cream, natural-origin substances, Naftalan oil, drotaverine, antipsoriatic activity, pharmacological studies

ABSTRACT

Psoriasis remains a significant challenge in modern dermatology, necessitating the development of new effective treatments. For over a century, Naftalan-based medicinal products have been utilized in the treatment of inflammatory skin diseases. Considering the known limitations and the therapeutic potential of refined Naftalan oil (RNO), new topical pharmaceutical forms – dermatological creams – were developed and investigated.

The aim of the work – to evaluate the efficacy of new test samples (TS) of creams containing refined Naftalan oil in mono-formulation and in combination with drotaverine compared to a topical corticosteroid, hydrocortisone, on an experimental model of psoriatic skin lesions in mice.

This study presents the pharmacological evaluation of new TS creams on a model of imiquimod-induced psoriasisform skin lesions in BALB/c mice, induced through a 9-day topical application of IMQ. The creams under investigation included: 10% RNO; 10% RNO combined with 2% drotaverine; and 10% vaseline oil combined with 2% drotaverine. Their efficacy was compared to a reference preparation – a cream containing 1% hydrocortisone butyrate. Therapeutic efficacy was assessed using the modified PASI index on days 7, 14, and 21 of treatment.

The pharmacological study results demonstrated that the TS containing 10% RNO combined with 2% drotaverine showed the highest therapeutic efficacy among the tested creams. On day 21 of treatment, the modified PASI index was $Me (25\%–75\%) = 2.0 (1.0–3.0)$, whereas the TS with vaseline oil combined with drotaverine exhibited moderate efficacy, outperforming the monocomponent cream with 10% RNO. The TS with 10% RNO combined with 2% drotaverine showed efficacy comparable to the reference preparation – a cream with hydrocortisone butyrate.

The obtained data highlight the potential for further in-depth pharmacological studies of TS with 10% RNO combined with the phosphodiesterase type IV inhibitor, drotaverine, to investigate its pharmacodynamics. The combination of these active pharmaceutical ingredients in this cream may provide a synergistic effect, leading to more effective reduction of inflammation and skin restoration in experimental psoriasis.

Вступ

Псоріаз є одним із найпоширеніших хронічних запальних дерматологічних захворювань, що характеризується порушеннями процесів кератинізації, гіперпроліферацією кератиноцитів і вираженим запальним інфільтратом у шкірі. За інформацією Міжнародної федерації асоціацій псоріазу (International Federation of Psoriasis Associations), рівень поширеності цього захворювання у світі варіює залежно від регіону та становить від 1,2% до 5%, із середнім показником близько 3% серед загальної популяції. В Україні, за оцінками, поширеність цього захворювання є подібною до глобальних показників, що свідчить про актуальність пошуку ефективних терапевтичних стратегій для його лікування [1–3].

Етіопатогенез псоріазу є складним і багатофакторним. Основою захворювання є порушення взаємодії між імунною системою та епідермісом. Імуномедіатор-

на гіперактивність, що включає надмірне продукування прозапальних цитокінів, таких як IL-17, IL-23 і TNF α , є ключовим механізмом, який призводить до патологічних змін у шкірі [4, 5].

Сучасні підходи до лікування псоріазу базуються на тяжкості захворювання, його клінічних формах і наявності супутніх патологій. Для пацієнтів із легкими та помірними формами псоріазу зазвичай використовують топічні препарати, серед яких найпоширенішими є кортикостероїди, аналоги вітаміну D, саліцилова кислота та інгібітори кальциневрину. У важких випадках застосовують системні методи лікування, включаючи метотрексат, циклоспорин, ретиноїди та біологічні препарати, що блокують ключові прозапальні цитокіни. Біологічна терапія, орієнтована на IL-17, IL-23 і TNF α , стала революційним кроком у лікуванні важких форм псоріазу, проте висока вартість і ризики довгострокових ускладнень обмежують її застосування [4, 6].

Незважаючи на наявність широкого спектра терапевтичних засобів для лікування псоріазу, питання розвитку побічних ефектів, резистентності до лікування та довгострокової безпеки залишається відкритим. Це зумовлює необхідність створення нових препаратів із високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки, які можна було б застосовувати як у монотерапії, так і в комбінації з іншими засобами. Одним із перспективних напрямів є вивчення природних сполук, таких як очищене нафталанове масло (ОНМ), яке завдяки своїм протизапальним, кератолітичним і регенеративним властивостям може стати основою для створення інноваційних топічних препаратів для лікування псоріазу.

У патогенезі псоріатичного ураження шкіри значну роль відіграє активація циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) – внутрішньоклітинного вторинного месенджера, що призводить до запальної реакції [7, 8]. Фосфодіестераза 4 типу (ФДЕ4) як нерцепторний внутрішньоклітинний ензим присутня в різних типах клітин, включаючи кератиноцити, нейтрофіли, клітини Лангерганса та Т-лімфоцити, відіграє ключову роль у модуляції запалення та підтримці цілісності епітелію шкіри [8]. Терапевтичний потенціал інгібіторів ФДЕ4 за бляшкового псоріазу ґрунтується на їх здатності впливати на внутрішньоклітинні процеси в кератиноцитах. У пацієнтів із псоріазом спостерігають підвищену активність ФДЕ4 у циркулюючих лейкоцитах, що корелює зі збільшенням продукції прозапальних медіаторів та зниженням рівня протизапального IL-10, частково через посилену гідролізацію цАМФ [9].

Інгібування ФДЕ4 призводить до накопичення цАМФ, що діє як вторинний месенджер, активує протеїнкіназу А. Це, в свою чергу, ініціює каскад фосфорилування, що завершується дезактивацією NF- κ B (нуклеарного фактора каппа В) та пригніченням синтезу прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-12, IL-17, IL-22 та IL-23 [8]. Навпаки, зниження рівня цАМФ сприяє посиленню транскрипції численних цитокінів, інтенсифікуючи запальні процеси [10].

Розроблення інгібіторів ФДЕ4 місцевої дії з обмеженою трансдермальною біодоступністю представляє особливий інтерес, оскільки системне застосування препаратів цього класу часто супроводжується побічними ефектами, зокре-

ма шлунково-кишковим дискомфортом та головним болем. Перспективним напрямом є розроблення низькомолекулярних інгібіторів ФДЕ4, які забезпечують оптимальне проникнення в шари шкіри за мінімальної системної абсорбції, що підтверджується дослідженнями безпеки. Наразі здійснюють клінічні дослідження різних топічних інгібіторів ФДЕ4, що відкриває нові можливості для лікування псоріазу з потенційно кращим профілем безпеки порівнюючи з системними препаратами [7].

Дротаверин – неселективний інгібітор ФДЕ4, відомий своєю спазмолітичною дією, також демонструє власні протизапальні властивості, що робить його потенційно цікавим активним фармацевтичним інгредієнтом у топічних лікарських засобах для застосування у разі псоріазу.

Мета роботи – оцінити ефективність нових тест-зразків кремів з очищеним нафталановим маслом у моноскладі та в комбінації з дротаверином, порівнюючи з топічним кортикостероїдом гідрокортизоном на експериментальній моделі псоріазу шкіри умишей.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження здійснювали на 46 статевозрілих мишах лінії *BALB/c* обох статей. Дослідження робили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Виконання експериментів було схвалено комісією з біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця (протокол від 29.11.2021 р. № 153).

Для індукції псоріазоподібного ураження шкіри застосовували щоденне нанесення офіційного крему з 5%-м іміквімодом (IMQ) (Кераворт®, Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Індія). Ця експериментальна модель, індукована IMQ у мишей, широко визнана у доклінічних дослідженнях вивчення ефективності нових антипсоріатичних засобів [11–14]. Модель відтворює ключові патофізіологічні та гістологічні особливості псоріазу у людей, що робить її цінним інструментом для вивчення ефективності потенційних терапевтичних агентів.

На початковому етапі було зроблено порівняльний аналіз двох дозових режимів IMQ: 42,0 мг та 62,5 мг на тварину. Препарат наносили на 6 см² попередньо поголеної ділянки шкіри спини мишей щоденно впродовж 9 діб. Для оцінювання розвитку псоріазоподібного ураження шкіри у тварин щоденно визначали наявність трьох основних показників за допомогою модифікованого індексу PASI (mPASI): гіперемія (еритема), ущільнення (потовщення, інфільтрація) та лущення (десквамація) на ураженій ділянці шкіри. Кожен із показників оцінювали за шкалою від 0 до 4 балів, де 0 – відсутність ознак, 4 – максимальна вираженість. Сумарний бал mPASI розраховували від 0 до 12 балів.

Оцінювання антипсоріатичної дії досліджуваних тест-зразків (ТЗ) кремів здійснювали за редукцією основних патологічних проявів експериментальної патології за індексом mPASI.

Досліджувані ТЗ: крем із 10%-м ОНМ; крем із 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином; крем із 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином. Ці ТЗ кремів мають амфіфільні властивості. Як препарат порівняння (ПП) використовували крем із 1%-м гідрокортизону бутиратом (ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”», Україна).

Після формування псоріазоподібного ураження шкіри (9 діб нанесення ІМQ), тварин було рандомізовано на 6 експериментальних груп для оцінки ефективності кожного з ТЗ та ПП. До першої групи увійшли здорові/інтактні тварини (група інтактного контролю, ІК). До 2-ї групи – тварини з експериментальним псоріазоподібним ураженням шкіри без лікування (група контрольної патології, КП). Третя група тварин отримували ТЗ крему з 10%-м ОНМ (експериментальна група ОНМ). Четверта група отримувала ТЗ крему з 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином (експериментальна група ОНМ+Д). П’ята група – ТЗ крему з 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином (експериментальна група ВМ+Д). Шоста група тварин отримувала ПП (експериментальна група ПП). Досліджувані ТЗ кремів наносили на уражену ділянку шкіри щоденно впродовж 21 доби. Оцінювання ефективності ТЗ (виразність антипсоріатичної дії) здійснювали на 7-му, 14-ту та 21-шу добу лікування за динамікою індексу mPASI (макроскопічна оцінка стану шкіри за допомогою дерматоскопа) і мікроскопічних змін шкіри.

Морфологічні зміни шкіри вивчали з використанням світлової мікроскопії. Після гуманного знеживлення мишей (шляхом дислокації шийних хребців) у дослідних тварин вилучали біоматеріал – зразки шкіри розміром 10×5 мм. Зразки занурювали на 72 год у 10%-й нейтральний формалін для фіксації. Далі матеріал промивали у воді, зневоднювали за допомогою етанолу в зростаючих концентраціях (70%, 80%, 96% та 100%), просвітлювали у ксилолі та укладали в парапласт (тип 6, Richard-AllanScientific, США). Гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм виготовляли на мікротомі HM 325 (Microm, Німеччина), після чого монтували на предметні скельця (не менше 5 зрізів для кожного зразка) і забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за методикою MSB [15]. Для вивчення гістологічних препаратів застосовували світловий мікроскоп Olympus BX 54 (Японія). Одержані дані фіксували за допомогою фотокамери Olympus C-5050 ZOOM із використанням програмного забезпечення Olympus DP-Soft. Кількісну оцінку морфологічних змін виконували шляхом вимірювання товщини епідермісу (TE, мм) за допомогою програмного забезпечення Image J 1.45S (National Institutes of Health, США), доступного у вільному доступі.

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали з використанням програмного пакета IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США), «Statistica 13» (TIBCO Software Inc.; SN AXA905I924220FAACD-N) та її модулів (Basic Statistics, ANOVA). Статистичні гіпотези щодо встановлення відмінностей між групами перевіряли за допомогою критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні (U) за рів-

ня значимості $\alpha = 0,05$ [16]. Додатково для оброблення даних і створення графіків застосовували програмне забезпечення Microsoft Excel.

Результати дослідження та обговорення

На початковому етапі дослідження було зроблено порівняння двох різних режимів нанесення ІМҚ для індукції псоріазоподібного ураження шкіри. Необхідність цього етапу була зумовлена тим, що в сучасних публікаціях наводять різні підходи до дозування під час моделювання цієї експериментальної патології у тварин [11, 12, 13, 14]. Застосування дози 62,5 мг продемонструвало більш виражені клінічні ознаки псоріазоподібного ураження шкіри, а також стабільність відтворення моделі порівняно з дозою 42,0 мг. Це підтверджується швидким зростанням індексу mPASI, який на 9-ту добу становив Me (25%–75%) = 7,0 (6,0–8,0) балів у групі мишей, яким наносили флогоген дозою 62,5 мг, порівняно з 4,0 (3,0–4,0) балами у групі тварин, що отримували 42,0 мг ІМҚ (рис. 1).

Ці результати узгоджуються з даними інших дослідників, які віддавали перевагу дозі 62,5 мг/кг ІМҚ для моделювання псоріазоподібного ураження у мишей. Загальна маса ІМҚ, яку наносили щодня на кожну тварину, становила 3,125 мг, що було емпірично визначено як доза для подальших експериментальних досліджень.

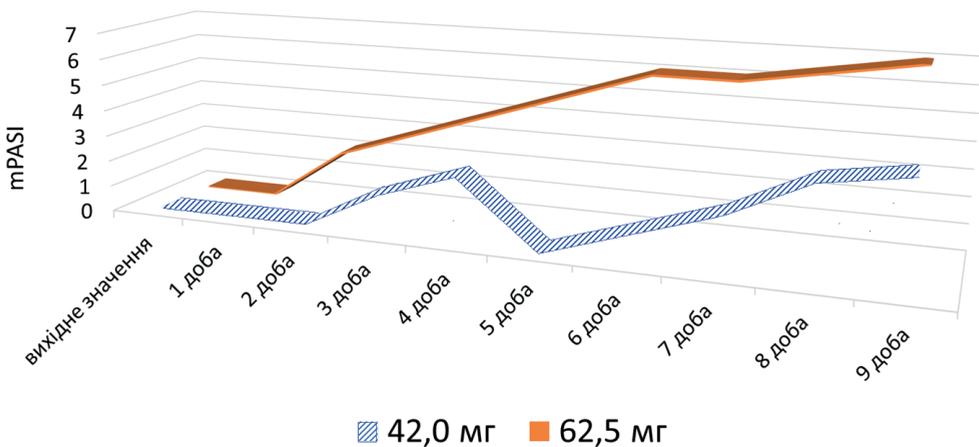


Рис. 1. Динаміка індексу mPASI у мишей за застосування різних доз ІМҚ (42,0 мг і 62,5 мг) для моделювання псоріазоподібного ураження шкіри

На наступному етапі дослідження було виконано оцінку терапевтичної ефективності досліджуваних ТЗ кремів та ПП на моделі ІМҚ-індукованого псоріазоподібного ураження шкіри у тварин.

В експериментальній групі КП, де лікування не проводили, було відмічено тенденцію до поступового зниження індексу mPASI, однак патологічні ознаки ураження шкіри зберігалися впродовж усього періоду спостереження. На 21-шу добу спостереження індекс mPASI у групі КП становив Me (25%–75%) = 3,0

(1,0–3,0) бали. Аналіз динаміки індексу mPASI серед груп, які отримували різні ТЗ, упродовж періоду лікування виявив диференційовану ефективність (рис. 2).

Тест-зразок з монокомпонентним кремом, що містив лише 10% ОНМ, продемонстрував найслабшу терапевтичну ефективність упродовж усього терміну спостереження. На 21-шу добу лікування індекс mPASI у цій групі становив $Me (25\%–75\%) = 2,0$ (1,0–3,0) бали, що може свідчити про недостатню концентрацію ОНМ, зокрема вмісту гопанів і стеранів у ньому, або особливості його фармакологічної дії за топічного застосування.

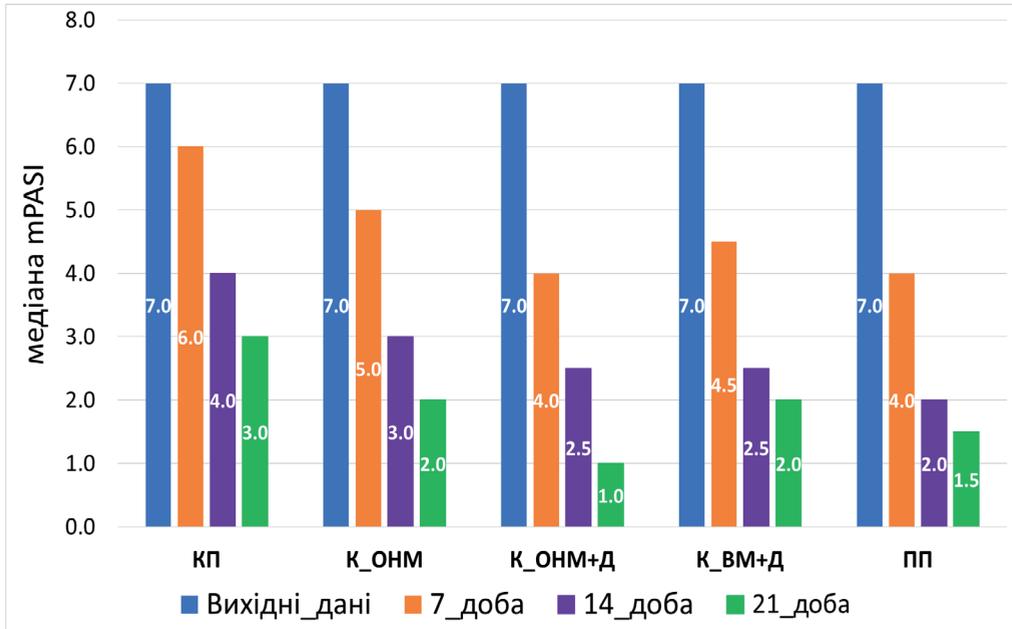


Рис. 2. Порівняння антипсоріатичної ефективності досліджуваних ТЗ кремів: КП – контрольна патологія; К_ОНМ – ТЗ крему з 10%-м ОНМ; К_ОНМ+Д – ТЗ крему з 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином; К_ВМ+Д – ТЗ крему з 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином; ПП – препарат порівняння (крем з 1%-м гідрокортизону бутиратом)

Тест-зразок крему з 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином продемонстрував помірну ефективність, що перевищувала дію ТЗ із 10%-м ОНМ, починаючи з 7-ї доби лікування. Дротаверин, відомий як інгібітор ФДЕ, може також виявляти локальний протизапальний ефект, сприяючи зменшенню еритеми та інфільтрації. Це дає можливість припустити можливу роль дротаверину у зменшенні проявів псоріазоподібного ураження шкіри.

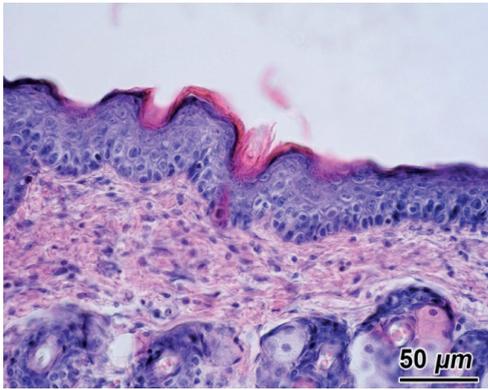
Найбільш виражену терапевтичну ефективність було зафіксовано у ТЗ крему з 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином. Уже на 7-му добу лікування спостерігали суттєве зниження індексу mPASI, яке зберігалось впродовж усього періоду спостереження. Наприкінці 21-ї доби експерименту індекс mPASI у цій групі становив $Me (25\%–75\%) = 1,0$ (0,0–1,0) бал, що є найкращим показником серед усіх досліджуваних груп. Статистично значуще зниження показника mPASI на 21-шу добу у ТЗ, що містив 10%-й ОНМ у комбінації з 2%-м дротаве-

рином, було виявлено порівняно з групами, що отримували ТЗ із 10%-м ОНМ та ТЗ із 10%-м вазеліновим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином ($p = 0,01012$ і $p = 0,00252$ відповідно). Аналіз двофакторної лінійної моделі впливу ТЗ на динаміку показника mPASI підтвердив, що як склад активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин ($F = 4,666$; $p < 0,00152$), так і тривалість лікування ($F = 141,26$; $p < 0,0001$) мають суттєвий вплив на терапевтичну ефективність. Сумарний питомий внесок складу ТЗ у зміну показника mPASI становив 12% ($\eta\text{-squared} = 0,1290$), тоді як тривалості застосування ТЗ для лікування псоріазоподібного ураження шкіри у мишей становив 77% ($\eta\text{-squared} = 0,7708$).

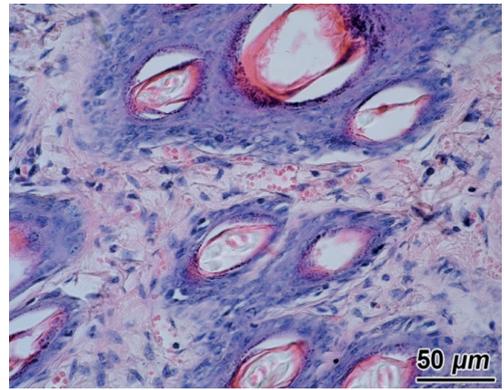
На 21-шу добу лікування псоріазоподібного ураження шкіри мишей кремом із 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином гістологічний аналіз показав відновлення нормальної структури епідермісу. Епідерміс мав стратифіковану будову з чітко вираженими шарами: 1–2 ряди базальних кератиноцитів, 3–4 ряди клітин шипуватого шару, 1–2 ряди клітин зернистого шару, який був вкритий тонким роговим шаром, сформованим із рогових лусочок. У дермі між набряклими та розпушеними колагеновими волокнами спостерігали дифузно розташовані фіброласти і лімфоцити (рис. 3, а). Розширені просвіти кровоносних капілярів у дермі, що знаходилися безпосередньо під епідермісом, були заповнені помірною кількістю еритроцитів та рідкою частиною крові (рис. 3, б). У базальному шарі епідермісу виявлялися клітини з гіперхромними ядрами та світлим ободком цитоплазми, а також поодинокі клітини з фігурами мітозу (рис. 3, в). Водночас роговий шар епідермісу був відсутній унаслідок злушення рогових клітин, а в глибоких шарах дерми спостерігали гіпертрофію голокринових залоз (рис. 3, г). Одержані результати свідчили про активні процеси регенерації епідермісу та відновлення його структури під впливом ТЗ із 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином.

Аналіз змін показника ТЕ при оцінці фармакологічної дії ТЗ показав, що найбільш значимих змін цей показник зазнавав у мишей групи, яким наносили ТЗ із 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином. На 21-шу добу експерименту значення Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $36,7 \cdot 10^{-3}$ мм (31,4–43,4), що значимо ($p < 0,0001$) відрізняло цей ТЗ від контролю, а також від ТЗ із монокомпонентним 10%-м ОНМ, де Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $45,5 \cdot 10^{-3}$ мм (37,1–59,7) відповідно ($p < 0,0001$). Також експериментальна група мишей ОНМ+Д за показником ТЕ значимо відрізнялась від групи мишей ПП, у яких значення Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $31,1 \cdot 10^{-3}$ мм (22,7–38,0) відповідно ($p < 0,0001$).

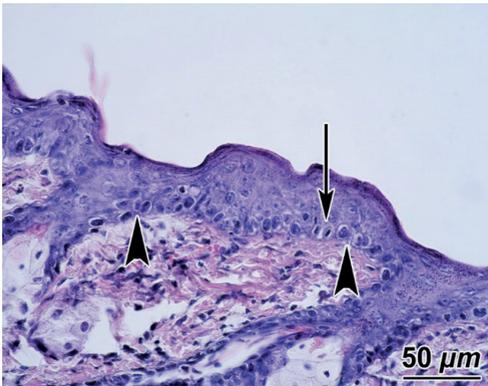
Ефективність крему з 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином була зіставною з дією ПП (крем 1%-й гідрокортизону бутират) на 14-ту добу лікування і навіть перевищувала його ефективність на 21-шу добу. Це спостереження є особливо важливим, оскільки ПП є стандартним топічним кортикостероїдом, широко використовуваним для лікування псоріазу. Одержані результати свідчать про потенційні переваги комбінованого складу ТЗ із 10%-м ОНМ та 2%-м дротаверином, зокрема щодо його безпечності у разі тривалого застосування.



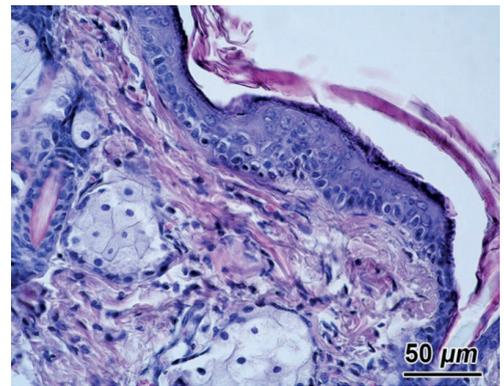
a



б



в



г

Рис. 3. Гістологічні зміни шкіри мишей на 21-шу добу лікування псоріазу тест-зразком із 10%-м очищеним нафталановим маслом у комбінації з 2%-м дротаверином:

a – епідерміс звичайної будови, стратифікований на шари. Помірна інфільтрація дерми; *б* – помітно розширені просвіти кровоносних капілярів під шаром епідермісу заповнені помірною кількістю еритроцитів і рідкою частиною крові; *в* – базальний шар кератиноцитів із поодинокими клітинами з гіперхромними ядрами (▲), і фігурами мітозу (↓); *г* – злущення рогових клітин (лусочок) із поверхні епідермісу та гіпертрофія голокринових залоз, розташованих у глибоких шарах дерми. Гематоксилін і еозин

Синергічний ефект ТЗ комбінації 10% ОНМ і 2% дротаверину, імовірно, зумовлений взаємодією компонентів, які впливають на різні патогенетичні ланки псоріазу. Очищене нафталанове масло, багате на нафтові вуглеводні та біологічно активні компоненти, може виявляти протизапальну, антипроліферативну та регенеративну дію. Дротаверин, окрім своїх спазмолітичних властивостей, може додатково пригнічувати запальні процеси та поліпшувати мікроциркуляцію в уражених ділянках шкіри.

Важливо зазначити, що ефективність ТЗ із 10%-м ОНМ у комбінації з 2%-м дротаверином зростала поступово впродовж курсу лікування, досягаючи максимуму наприкінці 21-ї доби. Це може свідчити про кумулятивний ефект компо-

ментів та їхню здатність впливати на розвиток хронічного запального процесу шкіри, що може стати важливим фактором фармакологічної корекції псоріазу.

Одержані результати підкреслюють перспективність подальшого вивчення комбінації ОНМ із дротаверином як нових компонентів для розроблення топічного лікарського засобу з оригінальним механізмом дії для лікування псоріазу.

Висновки

1. Експериментальна модель псоріазоподібного ураження шкіри, індукована топічним нанесенням 5%-го іміквімоду в дозі 62,5 мг на 6 см² шкіри мишей лінії *BALB/c*, є ефективним інструментом для доклінічного оцінювання антипсоріатичних засобів. Ця модель дає змогу відтворити ключові патофізіологічні та гістологічні прояви псоріазу.

2. Серед досліджуваних тест-зразків найвищу терапевтичну ефективність продемонстрував тест-зразок крему, що містив 10% очищеного нафталанового масла у комбінації з 2%-м дротаверином. Його застосування вже через 7 діб лікування забезпечило значне зниження індексу mPASI, а через 21 добу ефективність цього крему перевищила показники лікувальної дії препарату порівняння – 1%-го гідрокортизону бутирату. Ефективність цього тест-зразка крему було підтверджено макро- і мікроскопічними дослідженнями, що продемонстрували редукцію ознак патології і поліпшення морфологічної структури шкіри у мишей із псоріазоподібним ураженням.

3. Одержані експериментальні дані підкреслюють здатність очищеного нафталанового масла як допоміжної речовини в комбінації з активним фармацевтичним інгредієнтом, таким як дротаверин, посилювати його фармакологічну активність.

4. Синергетична дія, що була виявлена, обґрунтовує перспективність подальшого фармакологічного вивчення очищеного нафталанового масла у комбінації з дротаверином як нового топічного лікарського засобу для лікування псоріазу.

Фінансування. Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Заявляємо про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цього дослідження.

Список використаної літератури

1. *Damiani G., Bragazzi N. L., Karimkhani Aksut C. et al.* The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights from the Global Burden of Disease 2019 Study // *Front. Med.* – 2021. – V. 8. – P. 743180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>

2. *Кравченко В. Г., Ємченко Я. О., Кравченко А. В. та ін.* Псоріаз: сучасний стан захворюваності та організаційні заходи // *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.* – 2022. – № 3–4 (86–87). – С. 42. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-42>

3. *Котвіцька А. А., Карло В. В.* Дослідження показників поширеності псоріазу в країнах світу та Україні // *Запорозж. мед. журн.* – 2013. – № 3. – С. 38–42. – URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1079>

4. Orsmond A., Bereza-Malcolm L., Lynch T. et al. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22, N 19. – P. 10841. <https://doi.org/10.3390/ijms221910841>
5. Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review // *JAMA.* – 2020. – V. 323, N 19. – P. 1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
6. Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, N 20. – P. 7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>
7. Gao J. C., Wu A. G., Contento M. N. et al. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* – 2022. – V. 15. – P. 395–402. <https://doi.org/10.2147/CCID.S266036>
8. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 83, N 12. – P. 1583–1590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
9. Li H., Zuo J., Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases // *Frontiers in Pharmacology.* – 2018. – V. 9. – P. 1048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
10. Francis S. H., Houslay M. D., Conti M. Phosphodiesterase inhibitors: factors that influence potency, selectivity, and action // *Handbook Exp. Pharmacol.* – 2011. – V. 204. – P. 47–84. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17969-3_2
11. Gangwar R. S., Gudjonsson J. E., Ward N. L. Mouse Models of Psoriasis: A Comprehensive Review // *The Journal of Investigative Dermatology.* – 2022. – V. 142 (3 Pt B). – P. 884–897. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.06.019>
12. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis // *J. Immunol. (Baltimore, Md.: 1950).* – 2009. – V. 182, N 9. – P. 5836–5845. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802999>
13. Hawkes J. E., Gudjonsson J. E., Ward N. L. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal // *J. Invest. Dermatol.* – 2017. – V. 137, N 3. – P. 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.024>
14. Schön M. P., Manzke V., Erpenbeck L. Animal models of psoriasis-highlights and drawbacks // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – V. 147, N 2. – P. 439–455. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.034>
15. Багрії М. М., Діброва В. А. Методики морфологічних досліджень: монографія. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_2016_10_1_20
16. Lang T. A., Secic M. How to report statistics in medicine: Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers (2nd ed.) // ACP Press. – 2006. – P. 490. – URL: https://www.google.com.ua/books/edition/How_to_Report_Statistics_in_Medicine/kBUBR1hAWG4C?hl=uk&gbpv=1&dq=inauthor:%22Thomas+Allen+Lang%22&printsec=frontcover

References

1. Damiani G., Bragazzi N. L., Karimkhani Aksut C. et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights from the Global Burden of Disease 2019 Study // *Front. Med.* – 2021. – V. 8. – P. 743180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>
2. Kravchenko V. H., Yemchenko Ya. O., Kravchenko A. V. *ta in*. Psoriaz: suchasnyi stan zakhvoriuvanosti ta orhanizatsiini zakhody // *Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii.* – 2022. – № 3–4 (86–87). – S. 42. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-42>
3. Kotvitska A. A., Karlo V. V. Doslidzhennia pokaznykiv poshyrenosti psoriazu v krainakh svitu ta Ukraini // *Zaporozh. med. zhurn.* – 2013. – № 3. – S. 38–42. – URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1079>
4. Orsmond A., Bereza-Malcolm L., Lynch T. et al. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22, N 19. – P. 10841. <https://doi.org/10.3390/ijms221910841>
5. Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review // *JAMA.* – 2020. – V. 323, N 19. – P. 1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
6. Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, N 20. – P. 7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>

7. Gao J. C., Wu A. G., Contento M. N. et al. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2022. – V. 15. – P. 395–402. <https://doi.org/10.2147/CCID.S266036>
8. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 83, N 12. – P. 1583–1590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
9. Li H., Zuo J., Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – V. 9. – P. 1048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
10. Francis S. H., Houslay M. D., Conti M. Phosphodiesterase inhibitors: factors that influence potency, selectivity, and action // *Handbook Exp. Pharmacol.* – 2011. – V. 204. – P. 47–84. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17969-3_2
11. Gangwar R. S., Gudjonsson J. E., Ward N. L. Mouse Models of Psoriasis: A Comprehensive Review // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2022. – V. 142 (3 Pt B). – P. 884–897. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.06.019>
12. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis // *J. Immunol. (Baltimore, Md.: 1950)*. – 2009. – V. 182, N 9. – P. 5836–5845. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802999>
13. Hawkes J. E., Gudjonsson J. E., Ward N. L. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal // *J. Invest. Dermatol.* – 2017. – V. 137, N 3. – P. 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.024>
14. Schön M. P., Manzke V., Erpenbeck L. Animal models of psoriasis-highlights and drawbacks // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – V. 147, N 2. – P. 439–455. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.034>
15. Bahrii M. M., Dibrova V. A. Metodyky morfolohichnykh doslidzhen: monohrafiia. – Vinnytsia: Nova knyha, 2016. – 328 s. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_2016_10_1_20
16. Lang T. A., Secic M. How to report statistics in medicine: Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers (2nd ed.) // ACP Press. – 2006. – P. 490. – URL: https://www.google.com.ua/books/edition/How_to_Report_Statistics_in_Medicine/kBUBRh1AWG4C?hl=uk&gbpv=1&dq=inauthor:%22Thomas+Allen+Lang%22&printsec=frontcover

Надійшла до редакції 1 листопада 2024 р.
Прийнято до друку 13 грудня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: anna.gorbach7@gmail.com
(Горбач А. О.)

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДАРБУФЕЛОНУ НА АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛАСИЧНИХ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ**Ключові слова:** дарбуфелон, протіепілептичні засоби, ад'ювант, протисудомна дія, пентилентетразолові судоми**АНОТАЦІЯ**

Можливим шляхом поліпшення контролю поліфармакорезистентної епілепсії можна вважати застосування як додатка до класичних протіепілептичних засобів препаратів з інших фармакологічних груп. Одним із перспективних таких препаратів можна вважати протизапальний засіб із унікальним механізмом дії – подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ дарбуфелон, для якого *per se* раніше було встановлено виразний антиконвульсивний ефект.

Метою роботи було дослідження впливу подвійного інгібітора ЦОГ-2/5-ЛОГ дарбуфелону на антиконвульсивний потенціал класичних протіепілептичних засобів: вальпроату натрію та карбамазепіну.

Дослідження здійснювали з використанням 64 білих мишей. Гострі судоми моделювали за допомогою одноразового введення антагоніста ГАМК_A-рецепторів пентилентетразолу. Класичні протіепілептичні засоби вводили внутрішньошлунково в ED₅₀ та ½ ED₅₀ за 30 хв до пентилентетразолу: вальпроат натрію – у дозах 300 та 150 мг/кг відповідно, карбамазепін – у дозах 100 та 50 мг/кг відповідно; дарбуфелон вводили у раніше визначеній ефективній антиконвульсантній дозі 100 мг/кг. Пентилентетразол вводили в дозі 80 мг/кг підшкірно.

Встановлено, що комбінація дарбуфелону з вальпроатом натрію в ½ ED₅₀ забезпечувала виразний захисний вплив на моделі пентилентетразолових судом, що верифіковано за подовженням латентного періоду перших нападів, зменшенням кількості та тяжкості судом. Окрім того, комбінація дарбуфелону з вальпроатом натрію в ½ ED₅₀ забезпечувала захист мишей від загибелі на рівні вальпроату в умовно ефективній дозі, що значно перевищувало ефективність монотерапії вальпроатом в ½ ED₅₀ та дарбуфелоном *per se*. Дарбуфелон позитивно модулював також дію карбамазепіну в ½ ED₅₀, не лише зменшуючи летальність (на рівні карбамазепіну в умовно ефективній дозі), але й убезпечуючи мишей від тяжких тонічних пароксизмів, пролонгуючи латентний період перших нападів та час життя тварин.

Таким чином, на моделі гострих пентилентетразолових судом встановлено, що дарбуфелон не лише має власні антиконвульсивні властивості, але й здатний посилювати протисудомний потенціал вальпроату натрію та карбамазепіну в субефективних дозах. Одержані результати дають підставу вважати дарбуфелон ефективним ад'ювантним протисудомним засобом, що забезпечує протективну дію за умов експериментального еквіваленту рефрактерної епілепсії.