

УДК 615.2:616.5-002:615.454.1

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.4.7>

ДОСЛІДЖЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ ТА ЦИНКУ

Підгайна Валентина Віталіївна,
доктор філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація,
асистент кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0003-3919-3092

Матвійчук Олена Петрівна,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики,
мікробіології та біологічної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0001-6296-5463

Тараненко Юлія Сергіївна,
інженер відділу фармацевтичної розроблення
ПАТ ХФЗ «Червона Зірка», м. Харків
ORCID: 0000-0002-0101-0513

Кухтенко Олександр Сергійович,
доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0003-4908-6717

Визначення фармакологічної активності лікарських засобів є ключовим етапом у розробленні препаратів, оскільки саме від цього залежить їх ефективність, безпеність та відповідність заявленим терапевтичним властивостям. Фармакологічна активність показує, наскільки лікарський засіб здатний впливати на конкретну біологічну мішень або усувати певну патологію. Без її визначення неможливо гарантувати, що препарат матиме заявлений терапевтичний ефект. Попередні дослідження лікарського засобу (крему «Пірисалікс») із вмістом цинку піритіонату та кори верби білої екстракту густого показали виражений протизапальний та протиалергічний ефект. Використання цього лікарського засобу для лікування дерматологічних захворювань потребує попереднього вивчення і репаративних (ранозагоювальних) властивостей.

Метою статті є вивчення ранозагоювальної властивості розробленого крему «Пірисалікс» на моделі повношарової трафаретної рани в щурів.

Як об'єкти дослідження було використано попередньо розроблений крем «Пірисалікс» із вмістом цинку піритіонату та кори верби білої екстракту густого на емульсійній основі. Експеримент проводили на білих безпородних щурах, ранозагоювальні властивості крему та препаратів-аналогів визначали за площею трафаретних ран за методом Л. Н. Попової.

За результатами проведеного експерименту визначено, що на 7 добу у тварин, яких лікували кремом «Пірисалікс», площа ран зменшилася на 19%, у групах, яких лікували препаратами порівняння – кремом «Псорікап» та цинковою маззю, – на 11 та 9% відповідно. Одночасно зі зменшенням площі ран у піддослідних тварин швидкість їх загоєння на 4 добу збільшилася у 2,25–4,75 рази порівняно з контрольною групою. Протягом лікування швидкість загоєння змінювалася залежно від стадії ранового процесу.

Згідно з отриманими даними, комбінований крем «Пірисалікс» демонструє виражену ранозагоювальну активність порівняно з препаратами, що брали участь у дослідженні. Він значно прискорює швидкість та якість рубцювання трафаретних ран.

Комбінований крем «Пірисалікс» є перспективним засобом для подальшого його вивчення в лікуванні дерматозів завдяки своїм ранозагоювальним, протизапальним та антимікробним властивостям.

Ключові слова: *креми, ранозагоювальні властивості, дерматит, цинку піритіонат, екстракт кори верби білої.*

Valentina Pidgaina, Olena Matviichuk, Yulia Taranenko, Oleksandr Kukhtenko. Study of the wound-healing properties of a cream based on white willow bark and zinc

The determination of the pharmacological activity of medicinal products is a key stage in drug development, as it directly influences their efficacy, safety, and compliance with the declared therapeutic properties. Pharmacological activity demonstrates the extent to which a drug can affect a specific biological target or address a particular pathology. Without this determination, it is impossible to ensure that the drug will exhibit the claimed therapeutic effect. Preliminary studies of the medicinal product (the cream "Pyrisalix") containing zinc pyrithione and a thick extract of white willow bark have shown pronounced anti-inflammatory and anti-allergic effects. The use of this medicinal product in the treatment of dermatological diseases necessitates prior investigation into its reparative (wound-healing) properties.

The aim of our study was to examine the wound-healing properties of the developed cream "Pyrisalix" using a full-thickness stencil wound model in rats.

The study objects included the previously developed "Pyrisalix" cream, which contains zinc pyrithione and a thick extract of white willow bark, formulated on an emulsion base. The experiment was conducted on albino non-pedigree rats, with the wound-healing properties of the cream and comparative drugs being assessed based on the area of stencil wounds using the method of L. N. Popova.

The results of the experiment revealed that, by the 7th day, the wound area in animals treated with the "Pyrisalix" cream had decreased by 19%, compared to reductions of 11% and 9% in groups treated with the comparative preparations "Psoricap" cream and zinc ointment, respectively. Simultaneously, the wound healing rate in the experimental animals increased by 2.25–4.75 times by the 4th day compared to the control group. Throughout the treatment, the healing rate varied depending on the stage of the wound healing process.

According to the obtained data, the combined "Pyrisalix" cream demonstrates pronounced wound-healing activity compared to the comparative preparations. It significantly accelerates the speed and quality of stencil wound scarring. The combined "Pyrisalix" cream shows promise for further study in the treatment of dermatoses due to its wound-healing, anti-inflammatory, and antimicrobial properties.

Key words: cream, wound healing properties, dermatitis, zinc pyrithione, white willow bark thick extract.

Вступ. Дерматити – це запальні захворювання шкіри різної етіології, серед яких найбільшу частку мають патології алергічної, контактної або інфекційної природи. До найбільш поширених захворювань шкіри, що класифіковані в різних розділах міжнародної класифікації хвороб МКХ-11, відносять: атопічний дерматит (хронічне запальне захворювання шкіри, яке часто починається в дитячому віці), контактний дерматит (запалення виникає внаслідок контакту шкіри з подразнюючими або алергенними речовинами) та алергічний дерматит, який виникає внаслідок імунної реакції на алерген. Основними симптомами дерматиту є почервоніння, свербіж, набряк, лущення та утворення ранок, що значно впливає на якість життя пацієнтів і потребує своєчасної діагностики та лікування [18; 20].

Сильний свербіж за дерматитів призводить до травмування шкіри та утворення ран, що часто ускладнюються вторинною бактеріальною інфекцією і сприяє порушенню біохімічних і фізіологічних реакцій в ураженій ділянці, спричиняючи інтоксикацію організму. Рановий процес – це складний клітинний механізм, що відбувається в рані для відновлення її цілісності. Вплинути на нього можна за допомогою лікарських засобів, які прискорюють загоєння [6; 17]. Крім того, своєчасне використання медикаментозної терапії допомагає уникнути ускладнень і спрощує лікування [2, с. 9; 5].

Сучасна фармакотерапія ранових процесів і дерматологічних захворювань шкіри часто включає застосування глюкокортикостероїдних

лікарських засобів, ретиноїдів [10; 19], але їх тривале використання може призвести до побічних ефектів [3; 13]. Тому пошук ефективних засобів на основі натуральних, природнього походження активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) є актуальним питанням для фармації. Одним із таких засобів є крем на основі кори верби білої екстракту і цинку піритіонату, під умовною назвою «Пірисалікс» [8].

Густий екстракт кори верби білої містить біологічно активні речовини саліцилати, які нормалізують обмін речовин на рівні клітин, проявляють протизапальні, антисептичні та антиагрегаційні властивості. Ці сполуки активно застосовуються в народній медицині для лікування шкірних захворювань завдяки їхній здатності знижувати запалення і сприяти загоєнню. Саліцилати також покращують мікроциркуляцію в шкірі, що сприяє швидшому відновленню [12; 14].

Цинк є важливим мікроелементом, який відіграє ключову роль у процесах регенерації шкіри. Він має антимікробні властивості, що допомагають запобігати інфекціям, знижує запалення, що особливо важливо за дерматитів і сприяє синтезу колагену та еластину [4].

Запропоновані як дієві речовини АФІ прогнозовано володіють вираженим репаративним та протизапальним ефектом, який можна підсилити за допомогою синергізму субстанцій та доданих ексципієнтів.

Тому **метою роботи** стало вивчення ранозагоювальної властивості розробленого крему «Піри-

салікс» на моделі повношарової трафаретної рани в щурів [9].

Методи дослідження. Рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри розміром 1×1 см², тварин наркотизували за допомогою тіопенталу 40 мг/кг у рамках гуманного поводження з тваринами [11, с. 7].

Фармакологічні дослідження проводили на білих безпородних щурах на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації, у віварії Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ. Тварин утримували в окремому приміщенні з регульованими параметрами мікроклімату: температура повітря 18–22 °С, відносна вологість 50–65%, світловий режим «12 годин день/ніч», пластикові клітки з індивідуальною вентиляцією. Щоденно проводилась стерилізація лабораторії за допомогою УФ-опромінювання. Тварини мали вільний доступ до води (попередньо відстояної водопровідної води з поїлок). Догляд за тваринами проводили згідно зі стандартними операційними процедурами Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ. Усі етапи дослідження проводились відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» (Протокол Комісії з біоетики № 2 від 4 листопада 2019 року) [15]. Перед експериментом тварини акліматизувалися протягом 7 днів. У період акліматизації кожен тварину щоденно оглядали (оцінювали поведінку та загальний фізичний стан), спостерігали за можливими причинами захворюваності або смертності.

На другу добу після моделювання трафаретних ран тварин рандомізували по групах за величиною площі рани і розпочинали лікування.

У дослідях використовували 24 щури масою 250–300 г, які було розподілено на 4 групи по 6 тварин у кожній: I – контрольна патологія; II – група порівняння – тварини, яких лікували «Цинковою маззю» [1]; III – тварини, яких лікували кремом «Пірисалікс» [8]; IV – група порівняння – тварини, яких лікували кремом «Псорікап» [1].

Досліджувані препарати крем «Пірисалікс», препарати порівняння крем «Псорікап» (ВАТ «Київмедпрепарат») і мазь із цинком 10% (ПАТ «Лубнифарм») наносили один раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі 20 мг/см² до повного загоєння [16].

Ранозагоювальні властивості препаратів оцінювали за: площею трафаретних ран за методом Л. Н. Попової; коефіцієнтом швидкості загоєння; відсотком щурів із загоєними ранами в порівнянні з контрольною групою. Ефективність препаратів вивчали з 1-ої по 24-ту добу лікування. Спостереження проводили до повного рубцювання ран [9].

Динаміку загоєння ран оцінювали за наявності набряку та гіперемії. Вплив на загальнотрофічні процеси вивчали за зміною маси тіла тварин у динаміці – 1, 7, 14, 21 доба (таблиця 1).

Результати дослідження. Рановий процес характеризується поступовим переходом від деструктивних процесів до репаративних. Його можна розділити на кілька послідовних фаз: гідrataції, яка включає набряк і очищення рани від мертвих тканин, та дегідrataції, що охоплює репарацію і гранулювання.

Процес загоєння рани завжди супроводжується природною запальною реакцією, яка проявляється гіперемією та набряком і зазвичай триває 2–3 доби [7]. У 4 з 6 тварин контрольної групи на 3-й день спостерігалось активне виділення ексудату і розвиток інфекції.

Однак, починаючи з 8-го дня, макроскопічні ознаки запалення поступово зменшувалися. Згодом рани вкривалися товстими кірками ексудату темно-коричневого кольору.

У тварин, яких лікували досліджуваними засобами, на 2–3 добу запалення було менше, ніж у групі контрольної патології, відділення ексудату з рани було у 1 з 6 тварин. На 3–4 добу спостерігали зменшення гіперемії, набряку та утворення грануляційної тканини. На 8–9 день відбувалося відходження кірок, під якими була видна грануляційна тканина рожевого кольору без ознак кровотечі.

Дослідження показало, що на 7-му добу у тварин, яких лікували комбінованим кремом «Пірисалікс», площа ран зменшилася на 19%, у групах, яких лікували препаратами порівняння – кремом «Псорікап» та цинковою маззю, – на 11 та 9% відповідно. Одночасно зі зменшенням площі ран у піддослідних тварин швидкість їх загоєння на 4-ту добу збільшилася у 2,25–4,75 рази порівняно з контрольною групою. Протягом лікування швидкість загоєння змінювалася залежно від стадії ранового процесу.

Слід зазначити, що активні репаративні процеси, стимульовані досліджуваними засобами для зовнішнього застосування, сприяли швидшому рубцюванню відкритих трафаретних ран, починаючи з 4-ої доби лікування, порівняно з тваринами контрольної групи.

На 13-ту добу експерименту рубцювання ран у результаті лікування комбінованим кремом «Пірисалікс» відбулося у 2 тварини з 6, на 19-ту добу спостерігали 100% рубцювання, а в групах тварин, яких лікували препаратами порівняння – кремом «Псорікап» та цинковою маззю, – на 20-ту і 21-шу добу відповідно. У групі контрольної патології рубцювання ран відбувалося з 20-ої по 23-тю добу досліду (рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка планіметричних показників у щурів із трафаретними ранами під час лікування $n=6$, ($M \pm m$)

Доба досліджу	Показники	КП	Цинк	Крем «Пірисалікс»	Крем «Псорікап»
Вихідні дані	$S_{\text{вихід}}$, мм ²	128,83±6,39	126,50±5,50	123,00±7,55	128,00±3,53
4 доба	S , мм ²	123,33±6,28	114,83±5,10	99,17±5,00 T*/T**	113,33±4,22
	V, ум.од.	0,04	0,09	0,19	0,11
7 доба	S , мм ²	114,00±7,20	91,67±3,59	76,67±3,90 */**/*	94,50±5,21
	V, ум.од.	0,12	0,28	0,38	0,26
10 доба	S , мм ²	102,0±6,17	60,50±7,17 *	47,67±5,41 */T**/ α	66,33±7,37
	V, ум.од.	0,21	0,52	0,61	0,48
13 доба	S , мм ²	86,83±7,70	25,50±6,18 *	18,00±6,60 */**/ α	40,83±5,72
	V, ум.од.	0,33	0,80	0,85	0,67
16 доба	S , мм ²	74,67±7,73	9,67±3,45 *	1,83±1,33 */**/T***	15,83±4,89
	V, ум.од.	0,42	0,92	0,99	0,83
19 доба	S , мм ²	62,50±7,98	4,00±1,55 *	0,00±0,00 */T**/T***	5,33±2,03
	V, ум.од.	0,51	0,97	1,00	0,93
20 доба	S , мм ²	16,83±6,05	0,83±0,54 *	-	0,83±0,83
	V, ум.од.	87	0,99	-	0,98
21 доба	S , мм ²	7,67±4,01	0,00±0,00	-	1,00±1,00
	V, ум.од.	0,94	1,00	-	0,99
22 доба	S , мм ²	1,83±1,32	-	-	0,00±0,00
	V, ум.од.	0,99	-	-	1,00
23 доба	S , мм ²	0,00±0,00	-	-	-
	V, ум.од.	1,00	-	-	-
24 доба	S , мм ²	-	-	-	-
	V, ум.од.	-	-	-	-

Примітки:

- * – значення достовірні відносно групи контролю (критерій Манна-Уїтні),
- ** – значення достовірні відносно препарату порівняння крему «Псорікап» (критерій Манна-Уїтні),
- *** – значення достовірні відносно препарату порівняння 10% цинкової мазі (критерій Манна-Уїтні),
- α – значення достовірні відносно групи верби (критерій Манна-Уїтні),
- S (мм²) – площа трафаретних ран;
- V – швидкість загоєння трафаретних ран, (ум.од.);
- n – кількість тварин у кожній групі.

Аналіз динаміки планіметричних показників між дослідними групами показав, що скорочення площі ран під впливом комбінованого крему «Пірисалікс» відбувалося ефективніше, ніж у групах, які отримували препарати порівняння. Швидкість загоєння ран у разі використання цього крему на 4, 7 і 10 добу перевищувала показники крему «Псорікап» у 2,1, 1,4 та 1,3 раза, а цинкової мазі – у 1,7, 1,5 та 1,2 раза відповідно. Повне (100%) рубцювання ран у групі з кремом «Пірисалікс» відбулося на 2 доби раніше, ніж у групі, що отримувала цинкову мазь, на 3 доби раніше порівняно з кремом «Псорікап», і на 4 доби раніше, ніж у контрольній групі.

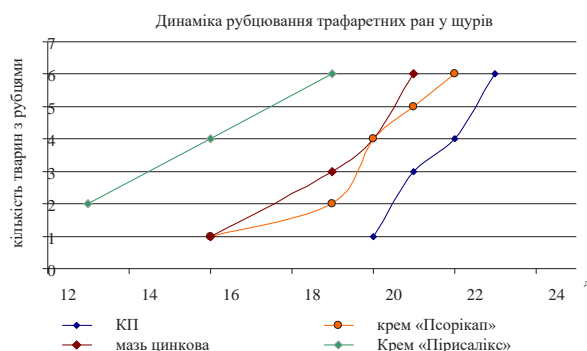


Рис. 1. Динаміка рубцювання трафаретних ран у щурів

Висновки. Таким чином, проведені дослідження показали, що комбінований крем «Пірисалікс», який містить такі активні компоненти, як кора верби білої та цинк, демонструє виражену ранозагоювальну активність порівняно з монотерапією цинком і кремом «Псорікап». Він значно

прискорює швидкість та якість рубцювання трафаретних ран.

Комбінований крем «Пірисалікс» є перспективним засобом для подальшого його вивчення в лікуванні дерматозів завдяки своїм ранозагоювальним, протизапальним та антимікробним властивостям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 19.11.2024).
2. Дерматологія і венерологія : навч.-метод. посіб. / В.Г. Кравченко та ін. Київ : Вид-во Людмила, 2020. 296 с.
3. Єрмоленко Т., Файзуллін О., Дорошенко О. Топічні глюкокортикоїди в дерматологічній практиці: проблема ефективності та безпеки. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2023. Т. 92. № 1. С. 51–59. DOI: 10.35339/ekm.2023.92.1.ifd
4. Фармакологічні властивості препаратів цинку. *Укр. журн. медицини, біології та спорту* / Г.В. Зайченко та ін. 2021. Т. 6. № 3 (31). С. 37–44. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.037>
5. Аналіз асортименту та доступності лікарських засобів, які використовуються для лікування atopічного дерматиту в Україні. *Фармацевтичний журнал* / О.М. Заліська та ін. 2022. Т. 77. № 2. С. 25–37.
6. Sepp, J.; Koshovy, O.; Jakstas, V.; Žvikas, V.; Botsula, I.; Kireyev, I.; Tsemenko, K.; Kukhtenko, O.; Kogermann, K.; Heinämäki, J.; et al. Phytochemical, Technological, and Pharmacological Study on the Galenic Dry Extracts Prepared from German Chamomile (*Matricaria Chamomilla* L.) Flowers. *Plants* 2024, 13, 350. <https://doi.org/10.3390/plants13030350>
7. Підгайна В.В. Вивчення фармакологічної активності крему з екстрактом кори верби білої на моделі контактного неалергічного дерматиту. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 84–91.
8. Підгайна В.В., Малоштан Л.М., Кухтенко О.С. Експериментальне обґрунтування складу діючих речовин крему для лікування алергічних дерматитів. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13911>
9. Ткачова О.В. Фармакологічне вивчення нових лікарських препаратів, створених на основі природних субстанцій і призначених для місцевого лікування ранового процесу : автореф. дис. д-ра фармац. наук : 14 03.05. Харків, 2014. 45 с.
10. Штримайтіс О.В., Кухтенко О.С. Аспекти застосування ретиноїдів у фармацевтичній практиці. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8. № 3. С. 53–59. <https://doi.org/10.24959/sphhscj.22.261>
11. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. / Л.В. Яковлева та ін. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.
12. Aleman R. S., Marcia J., Duque-Soto C., Lozano-Sánchez J. Effect of Microwave and Ultrasound-Assisted Extraction on the Phytochemical and In Vitro Biological Properties of Willow (*Salix alba*) Bark Aqueous and Ethanolic Extracts. *Plants*. 2023. Vol. 12 (13). P. 2533.
13. Aung T., Aung S. T. Selection of an effective topical corticosteroid. *Australian Journal of General Practice*. 2021. Vol. 50 (9). P. 651-5. DOI: 10.31128/AJGP-07-20-5507
14. Borodina N. V., Kovalyov V. N., Koshovy O. N., Stremoukhov A. A. (2018) The study of *Salix myrsinifolia* Salisb. leaves by the GC/MS method. The 9th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice, dedicated to the 100 th years anniversary of independent Lithuania's pharmacy. 9 November, 2018. Kaunas, 105.
15. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). OJEU, L276, 33–79.
16. Koshova OІu., Myrhorod V.S., Bashura O.H., Bobro S.H., Yeromin O.P. Farmakolohichne doslidzhennia kombinovanoho heliu na osnovi ekstraktiv likarskykh roslyn dlia likuvannia dermatoziv. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2021; (3): 57–63. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>
17. Kovalenko V. M. Compendium 2019 – medicinal products. Kyiv : MORION, 2019. P. 2480.
18. Luger, T., Romero, W.A., Gruben, D. et al. (2022) Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12, 949–969. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00700-6>
19. Shtrimaitis, O., Kukhtenko O., Sadovnyk, O., Kukhtenko, H. (2023). The pharmaceutical market of medicines containing retinoids for the treatment of psoriasis in Ukraine, Poland and Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1(41)), 50–57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274776>
20. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. (2018). Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 4(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>

REFERENCES

1. Derjavnij reestr likarskih zasobiv Ukraine. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 19.11.2024).
2. Dermatology and Venereology: Educational and Methodological Guide / V. G. Kravchenko et al. Kyiv: Lyudmyla Publishing House, 2020. 296 p.

3. Yermolenko T., Fayzullin O., Doroshenko O. Topichni hliukokortykoidy v dermatolohichnii praktytsti: problema efektyvnosti ta bezpeky. Eksperymentalna i klinichna medytsyna. 2023. T. 92, № 1. S. 51-59. DOI:10.35339/ekm.2023.92.1.ifd
4. Zaichenko H. V., Gorchakova N. O., Shumeiko O. V. and others (2021). Pharmacological properties of zinc preparations. Ukr. journal medicine, biology and sports, 3 (31),37-44. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.037>
5. Zaliska O. M., Maksymovych N. M., Zabolotna Z. O., Zaliskyi B. M. Analiz asortymentu ta dostupnosti likarskykh zasobiv, yaki vykorystovuiutsia dlia likuvannya atopychnoho dermatytu v Ukraini. Farmatsevychnyi zhurnal. 2022. T. 77, № 2. S. 25–37.
6. Sepp, J.; Koshovyi, O.; Jakstas, V.; Žvikas, V.; Botsula, I.; Kireyev, I.; Tsemenko, K.; Kukhtenko, O.; Kogermann, K.; Heinämäki, J.; et al. Phytochemical, Technological, and Pharmacological Study on the Galenic Dry Extracts Prepared from German Chamomile (*Matricaria Chamomilla* L.) Flowers. *Plants* 2024, 13, 350. <https://doi.org/10.3390/plants13030350>.
7. Pidgaina V.V. Vivchenya farmakologichnoi aktivnosti kremu z ekstraktom kori verby byloi na modeli kontaktnogo nealergichnogo dermatity. Visnik farmacii.2023. № 2 (106). C. 84-91.
8. Pidgaina V.V., Maloshtan L.M., Kukhtenko O.S. Eksperementalne obgruntuvanya skladu diyuchih rechvin kremu dly likuvanya alergichnih dermatitiiv. Farmaceutichnyi chasopus. 2023. № 1. C. 24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13911>.
9. Tkachova O. V. Farmakolohichne vyvchennia novykh likarskykh preparativ, stvorenykh na osnovi pryrodnykh substansii i pryznachenykh dlia mistsevoho likuvannya ranovoho protsesu: avtoref. dys. d-ra farmats. nauk: 14 03.05. Kharkiv, 2014. 45 s.
10. Shtrimaitis, O.V., Kukhtenko O.S., Aspekti zastosuvaniya retinoidiv u farmaceutichnyi praktici//Socialna farmaciya v ohoroni zdorovya – 2022. – T. 8, № 3 – C. 53-59. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261>.
11. Yakovlieva L. V., Tkachova O. V., Butko Ya. O., Laryanovska Yu. B. Eksperementalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannya ran: metodychni rekomendatsii. Kharkiv: Vyd-vo NFau, 2013. 52 s.
12. Aleman R. S., Marcia J., Duque-Soto C., Lozano-Sánchez J. Effect of Microwave and Ultrasound-Assisted Extraction on the Phytochemical and In Vitro Biological Properties of Willow (*Salix alba*) Bark Aqueous and Ethanolic Extracts. *Plants*. 2023. Vol. 12 (13). P. 2533.
13. Aung T., Aung S. T. Selection of an effective topical corticosteroid. *Australian Journal of General Practice*. 2021. Vol. 50 (9). P. 651-5. DOI: 10.31128/AJGP-07-20-5507.
14. Borodina N. V., Kovalyov V. N., Koshovyi O. N., Stremoukhov A. A. (2018) The study of *Salix myrsinifolia* Salisb. leaves by the GC/MS method. The 9th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice, dedicated to the 100 th years anniversary of independent Lithuania's pharmacy. 9 November, 2018. Kaunas, 105.
15. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). OJEU, L276, 33–79
16. Koshova OIu, Myrhorod VS, Bashura OH, Bobro SH, Yeromin OP. Farmakolohichne doslidzhennia kombinovanoho heliu na osnovi ekstraktiv likarskykh roslyn dlia likuvannya dermatoziv. Farmatsevychnyi chasopys. 2021; (3): 57–63. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>.
17. Kovalenko V. M. Compendium 2019 – medicinal products. Kyiv : MORION, 2019. P. 2480.
18. Luger, T., Romero, W.A., Gruben, D. et al. (2022) Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*,12, 949–969. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00700-6>
19. Shtrimaitis, O., Kukhtenko, O., Sadovnyk, O., & Kukhtenko, H. (2023). The pharmaceutical market of medicines containing retinoids for the treatment of psoriasis in Ukraine, Poland and Kazakhstan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1(41), 50–57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274776>.
20. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. (2018). Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 4(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>