Краткие сообщения

© Коллектив авторов, 2020

Хатамов Х.М.¹, Суяров А.А.¹, Киреев В.В.¹, Зиядуллаев Ш.Х.¹,
Мухторов Ш.М.¹, Алимжанова Л.И.²**Эффективность густого экстракта суммы флавоноидов
в виде мази при лечении контактного аллергического
дерматита в эксперименте**¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, 100060, г. Ташкент, Республика Узбекистан² Ташкентский институт вакцин и сывороток, 100084, г. Ташкент, Республика Узбекистан**Резюме**

Цель работы – исследование специфической активности препарата наружного действия густого экстракта суммы флавоноидов из череды.

Материал и методы. Авторами разработано новое лекарственное средство – густой экстракт суммы флавоноидов в виде мази, получаемых из череды трехраздельной (лат. *Bidens tripartita*), которое использовалось для лечения контактного аллергического дерматита, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом в эксперименте у морских свинок.

Результаты исследования показали, что 5 % мазевое лекарственное средство на основе густого экстракта суммы флавоноидов визуальнее более эффективно действовало на воспалительный процесс кожных покровов морских свинок по сравнению 1 и 3 % мазями на основе густого экстракта суммы флавоноидов, антигистаминного средства Псило-Бальзам® и глюкокортикостероидной мази Целестодерм В®.

Заключение. Изучаемые 1, 3 и 5 % мази густого экстракта суммы флавоноидов обладают выраженным действием на экспериментальный контактный дерматит у морских свинок. Наибольшим терапевтическим эффектом обладает 5 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов на местной основе при контактном аллергическом дерматите. При этом индекс уменьшения тяжести кожных проявлений (*Ind*) был наибольшим по сравнению с другими исследуемыми группами – 37,9 %.

Ключевые слова: 1 %, 3 % и 5 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов; экспериментальный контактный аллергический дерматит; 2,4-динитрохлорбензол

Статья поступила 21.11.2019. Принята в печать 16.04.2020.

Для цитирования: Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Зиядуллаев Ш.Х., Мухторов Ш.М., Алимжанова Л.И. Эффективность густого экстракта суммы флавоноидов в виде мази при лечении контактного аллергического дерматита в эксперименте. Иммунология. 2020; 41 (3): 269–273. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-269-273

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Хатамов Хайрулла Мусурмонович –
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
лаборатории иммунофармакологии,
Институт иммунологии
и геномики человека АН РУз,
Ташкент, Республика Узбекистан
E-mail: xabas@rambler.ru

Khatamov H.M.¹, Suyarov A.A.¹, Kireev V.V.¹, Ziyadullaev Sh.H.¹,
Muhtorov Sh.M.¹, Alimzhanova L.I.²**Efficiency of a dense extract of the sum of flavonoids
in the form of ointment at treatment contact allergic
dermatitis in experiment**¹ Institute of immunology and human genomic of Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 100060, Tashkent, Uzbek Republic² Tashkent Institute of Vaccines and Sera, 100084, Tashkent, Uzbek Republic**Abstract**

The aim of research is to study the specific activity of the preparation of external action of a dense extract of the sum of flavonoids from *Bidens tripartitae*.

Material and methods. The authors developed and studied a new medical product – a dense extract of the sum of flavonoids in the form of ointment obtained from *Bidens tripartita*, which was used for treatment of contact allergic dermatitis, experimentally induced in guinea pigs by 2,4-dinitrochlorobenzol.

Results of research have shown that 5 % ointment a medical product on the basis of a dense extract of the sum of flavonoids, visually operated on inflammatory process of integuments of porpoises in comparison of 1 % and 3 % with ointments on the basis of a dense extract of the sum of flavonoids, antihistamine drug Psilo-Balsam® and glucocorticoid ointments Celestoderm B® century more effectively.

Conclusions. The studied 1, 3 and 5% ointments of dense extract of the sum of flavonoids have a pronounced effect on experimental contact dermatitis in guinea pigs. The greatest therapeutic effect has a 5 % ointment of a dense extract of the sum of flavonoids on a local basis for contact allergic dermatitis. At the same time the index of reducing the severity of skin manifestations (*Ind*) was the highest compared to other investigated groups – 37.9 %.

Keywords: 1, 3 and 5 % ointment of a dense extract of the sum of flavonoids; experimental contact allergic dermatitis; 2,4-dinitrochlorobenzol

Received 21.11.2019. Accepted 16.04.2020.

For citation: Khatamov H.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Ziyadullaev Sh.H., Muhtorov Sh.M., Alimzhanova L.I. Efficiency of a dense extract of the sum of flavonoids in the form of ointment at treatment contact allergic dermatitis in experiment. *Immunologiya*. 2020; 41 (3): 269–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-269-273 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Hayrulla M. Khatamov –
PhD, Senior Researcher,
Laboratory of Immunopharmacology,
Institute of Immunology
and Human Genomic of AS RUz,
Tashkent, Uzbek Republic
E-mail: xabas@rambler.ru

Введение

Конец XX и начало XXI в. ознаменовались значительным ростом распространенности аллергической патологии среди взрослого и детского населения во всех странах мира. По последним данным, аллергические заболевания кожи в структуре дерматологической патологии занимают 20–40 %, причем эта цифра неуклонно растет [1, 2]. При лечении аллергического дерматита современная медицина использует большой арсенал синтетических лекарственных средств в виде мазей. Сам подход к расширению спектра лекарственных агентов за счет биологических активных соединений представляется чрезвычайно перспективным [3, 4].

Цель данного исследования – изучение специфической активности препарата наружного действия – густого экстракта суммы флавоноидов из травы череды трехраздельной (лат. *Bidens tripartita*) и ее сравнение с референс-препаратами – антигистаминной мазью Псило-Бальзам® и глюкокортикоидной мазью Целестодерм В®.

Материал и методы

Разработано новое лекарственное средство – густой экстракт суммы флавоноидов в виде мази из череды трехраздельной (лат. *Bidens tripartita*). Был изучен процесс получения гидрофобной основы для мазей с помощью ферментативной переэтерификации растительных масел и животных жиров из местного сырья, а также изучены ее физико-химические свойства.

С использованием суммы флавоноидов череды трехраздельной, растительных масел и животных жиров

биотехнологическим методом была получена новая мазь и разработана технология ее производства в различных процентных соотношениях. В процессе изготовления мазей сумму флавоноидов череды трехраздельной растворяли в 70 % этиловом спирте и добавляли небольшими количествами при постоянном перемешивании в мазевую основу до получения однородной массы. Получены 1, 3 и 5 % мази густого экстракта суммы флавоноидов. Цвет мази был от светло- до темно-серого. Физико-химические свойства готовой мази, а также ее дисперсность, pH, коллоидная стабильность, число кислотности, йодное число и вязкость были определены по требованиям Международной фармакопеи ВОЗ, 4-я редакция (*International pharmacopoeia* vol. 4, 2006). Содержание биологически активных веществ в составе мази определяли спектрофотометрическим методом [5, 6].

Аллергический контактный дерматит (АКД) вызывали двукратной аппликацией 5 % спиртово-ацетонного раствора 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) на взрослых морских свинках массой 300–400 г по методу Е.Я. Ивлевой и П.М. Залкан (1965) [7]. Животные содержались в стандартных условиях вивария и имели свободный доступ к пище и воде. Все манипуляции проводились согласно Хельсинкской конвенции по защите прав животных. Очаг сенсibilизации создавали на участке спины животных размером 3 × 3 см, с которого предварительно удаляли шерстный покров. На участок кожи наносили ДНХБ в дозе 0,1 мл 5 % спиртово-ацетонного раствора (2 : 1). Животным с АКД через сутки после второй аппликации аллергена наносили мазь густого экстракта суммы флавоноидов.

Данная модель соответствует аллергической реакции, 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 (гистамин, лейкотриены, цитокины и др.).

При АКД ткани повреждаются в результате инфильтрации Т-лимфоцитами и продуктами активированных макрофагов (гидролитические ферменты, провоспалительные цитокины и пр.). ДНХБ – это сильный аллерген, имеющий высокую проникающую способность при нанесении на кожу и провоцирующий у экспериментальных животных развитие выраженной воспалительной реакции аллергического характера, которая по клиническим признакам является аналогом аллергического дерматита у человека.

Для эксперимента использовали 36 морских свинок массой 300–400 г. Экспериментальных животных разделили на 6 групп по 6 животных. Животным каждой группы наносили различные дозы мази: 1-я группа – интактный контроль; 2-я группа – 1 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов; 3-я группа – 3 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов; 4-я группа – 5 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов; 5-я группа – Псило-Бальзам®; 6-я группа – мазь Целестодерм В®. За развитием дерматита наблюдали в динамике на 1, 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки эксперимента. Тяжесть воспалительных проявлений кожи оценивали в баллах по И.В. Кутузову (1996): 0 баллов – отсутствие реакции; 0,5 балла – проявление изолированных красных пятен; 1 балл – диффузно-умеренная гиперемия; 2 балл – четкая гиперемия и отечность; 3 балла – резкое покраснение и значительный отек; 4 балла – образование геморрагических корок; 5 баллов – образование обширных язв.

Индекс уменьшения тяжести кожных проявлений (*Ind*) рассчитывали по отношению к контрольной группе животных по формуле в процентах:

$$Ind = 100 (Sk - So) / Sk,$$

где *Sk* – суммы баллов в контрольной группе; *So* – сумма баллов в опытной группе [3, 5].

Одновременно регистрировали кожную температуру морских свинок с аллергическим дерматитом с помощью электронного термометра и величину кожной складки с помощью микрометра. Животным с АКД через сутки после второй аппликации аллергена (на 3-и сутки эксперимента) наносили мазь 1 раз в сутки течение 11 сут.

Характер изменения кожных покровов оценивали на 1, 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки после последней аппликации аллергена. О тяжести развития АКД судили по общему состоянию и поведению животных.

1. Тяжесть аллергического процесса (частота реакции воспаления, ее титр и генерализация реакции воспаления у леченных животных в сравнении с соот-

ветствующими показателями у животных контрольной группы).

2. Интенсивность воспалительной реакции (отек, гиперемия, инфильтрация кожи).

3. Оценка тяжести местных кожных проявлений: толщина кожной складки и температура.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования (см. табл.) показали образование на 1-е сутки у животных контрольной группы изолированных красных пятен, а у некоторых – диффузной умеренной гиперемии, оцениваемой в среднем в $0,6 \pm 0,1$ балла. К 3-м суткам эксперимента наблюдали резкое покраснение, значительный отек, образование геморрагической корки, которые оценивали в $4,6 \pm 0,2$ балла. Состояние животных на 5-е сутки было почти таким же, как и на 3-и сутки, и оценивалось в $4,3 \pm 0,3$ балла. Такое состояние держалось до 7, 10 и 13-х суток наблюдения и оценивалось соответственно в $4,4 \pm 0,4$, $4 \pm 0,4$ и $4,0 \pm 0,4$ балла. Общая сумма баллов этой группы составила 21,9 (см. табл.).

В 1-е сутки эксперимента у 2-й группы животных на кожных покровах наблюдали изолированные красные пятна и некоторую диффузную умеренную гиперемию, оцениваемую в $0,6 \pm 0,1$ балла. К 3-м суткам наблюдались резкое покраснение и значительный отек, геморрагические корки и обширные язвы, оцениваемые в $4,2 \pm 0,3$ балла. На 5-е сутки на кожных покровах животных появились резкое покраснение и значительный отек, геморрагические корки и образование обширных язв, оцениваемые в $4,6 \pm 0,3$ балла. К 7-м суткам эксперимента отек остался, покраснение уменьшилось, отпала геморрагическая корка и началось восстановление кожного покрова, которое оценивалось в $4,0 \pm 0,2$ балла. К 9-м суткам наблюдения у животных уменьшились покраснение и отек по сравнению с группой контроля, показатели тяжести воспалительных проявлений оценивались в $2,9 \pm 0,2^*$ балла (снижение по сравнению с показателями в контрольной группе было достоверным). На 11-е сутки эксперимента остались лишь изолированные красные пятна, диффузно-умеренная гиперемия и у некоторых животных – четкая гиперемия и отечность. Оценка тяжести воспалительных проявлений составила $1,9 \pm 0,2^*$ балла, общая сумма баллов составила 18,2 и *Ind* – 16,9 %.

В 1-е сутки эксперимента в 3-й группе животных изменения кожных покровов были такими же, как и в предыдущих группах, и оценивались в $0,6 \pm 0,1$ балла. К 3-м суткам наблюдения возникали резкое покраснение, отек, геморрагические корки, у некоторых животных наблюдались обширные язвы. Степень тяжести кожных проявлений оценивалась в $4,6 \pm 0,3$ балла. На 5-е сутки эксперимента воспалительный процесс начал уменьшаться, степень тяжести кожных проявлений составила $4,0 \pm 0$ балла. К 7-м суткам эксперимента процесс воспаления продолжал достоверно уменьшаться по сравнению с контрольной группой, при этом степень тяжести кожных проявлений составила $3,2 \pm 0,2^*$ балла.

Изменение тяжести кожных процессов в баллах при лечении экспериментального кожного дерматита

Группа (n = 6)	Тяжесть кожных процессов в баллах, сут исследования ($M \pm m$)						Сумма баллов	Ind, %
	1	3	5	7	9	11		
1-я (контроль)	0,6 ± 0,1	4,6 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4 ± 0,4	4,0 ± 0,4	21,9	
2-я – 1 % мазь суммы флавоноидов	0,6 ± 0,1	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,0 ± 0,2	2,9 ± 0,2*	1,9 ± 0,2*	18,2	16,9
3-я – 3 % мазь суммы флавоноидов	0,6 ± 0,1	4,6 ± 0,3	4,0 ± 0	3,2 ± 0,2*	2,5 ± 0,1*	1,5 ± 0,1*	16,4	25,1
4-я – 5 % мазь суммы флавоноидов	0,6 ± 0,1	4,6 ± 0,3	3,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	1,5 ± 0,2*	0,36 ± 0,2*	13,6	37,9
5-я – Псило-Бальзам®	0,7 ± 0,1	4,8 ± 0,2	5 ± 0	4,4 ± 0,2	3,2 ± 0,2*	2,3 ± 0,2*	20,4	6,84
6-я – мазь Целестодерм В®	0,7 ± 0,1	4,7 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,2 ± 0,2*	2,4 ± 0,2*	1,5 ± 0,3*	17,0	22,4

Примечание. Здесь и по всему тексту: * – $p \leq 0,005$ достоверно по сравнению с контрольной группой.

С этого дня эксперимента показатели продолжали достоверно уменьшаться по сравнению с группой контроля соответственно (9-й день – $2,5 \pm 0,1^*$ балла, 11-день – $1,5 \pm 0,1^*$ балла). Общая сумма баллов была равна 16,4, а Ind составил 25,1 %.

У животных 4-й группы в 1-е сутки эксперимента на кожных покровах наблюдались изолированные красные пятна и некоторая диффузная умеренная гиперемия, которая оценивалась в $0,6 \pm 0,1$ балла. К 3-м суткам эксперимента наблюдали отек, геморрагические корки и образование обширных язв, которые оценивали в $4,6 \pm 0,3$ балла. К 5-м суткам исчезли геморрагические корки, остались только гиперемия, отек и резкое покраснение, они оценивались в $3,8 \pm 0,1^*$ балла. С этих суток показатели достоверно уменьшались по сравнению с группой контроля. К 7-м суткам у 1 животного была отмечена умеренная гиперемия, а у 5 – четко выраженные гиперемия и отечность, которые оценивали в $2,8 \pm 0,1^*$ балла. К 9-м суткам у 1 животного не было кожной реакции, у 1 животного наблюдались изолированные красные пятна, а у 4 животных – умеренная гиперемия, оцениваемые в среднем в $1,5 \pm 0,2^*$ балла.

К 11-м суткам эксперимента у 4 животных не обнаруживалось реакции кожных покровов, которые полностью восстановились, у 1 животного наблюдались изолированные красные пятна и у 1 – диффузная гиперемия, степень тяжести кожных проявлений составила $0,36 \pm 0,2^*$ балла. Общая сумма баллов была 13,6, а Ind составил 37,9 %.

В 5-й группе животных в 1-е сутки эксперимента наблюдались изолированные красные пятна и гиперемия, степень тяжести кожных проявлений составила $0,7 \pm 0,1$ балла. На 3-и сутки развилась четкая гиперемия и отечность, резкое покраснение, отек, геморрагические корки и обширные язвы, оцениваемые в $4,8 \pm 0,2$ балла. К 5-м суткам наблюдения у всех животных отмечались отек, геморрагические корки и обширные язвы, оценка которых составила $5,0 \pm 0$ балла. К 7-м суткам начало уменьшаться воспаление кожных покровов, но наблюдались умеренная гиперемия, отек, геморрагические корки и маленькие язвы, степень тяжести кожных проявлений составила $4,4 \pm 0,2$ балла.

К 9-м суткам воспалительный процесс продолжал уменьшаться, но были выявлены резкая гиперемия, отек, геморрагические корки, степень тяжести кожных проявлений составила $3,2 \pm 0,2^*$ балла. С этих суток показатели данной группы продолжали достоверно уменьшаться по сравнению с группой контроля, степень тяжести кожных проявлений составила $2,5 \pm 0,1^*$ балла. К 11-м суткам наблюдения у 2 животных сохранялась диффузная гиперемия, у 2 – четкая гиперемия и отек, у 2 – резкое покраснение и значительный отек, показатели степени тяжести кожных проявлений оценивали в $2,3 \pm 0,2^*$ балла. Общая сумма баллов составила 20,4, а Ind – 6,84 %.

В кожных покровах в 6-й группе животных в 1-е сутки наблюдения, как и в других группах животных, обнаруживались изолированные красные пятна и гиперемия, степень тяжести кожных проявлений была оценена в $0,7 \pm 0,1$ балла. К 3-м суткам выявлялись четкая гиперемия и отечность, резкое покраснение, отек, геморрагические корки и обширные язвы, оцениваемые в $4,7 \pm 0,2$ балла. К 5-м суткам эксперимента состояние было почти аналогичным наблюдаемому на 3-и сутки, сумма баллов составила $4,5 \pm 0,2$. К 7-м суткам воспаление начало уменьшаться, на кожных покровах сохранялись покраснение, отек, геморрагические корки, степень тяжести кожных проявлений составляла $3,2 \pm 0,2^*$ балла. С этих суток в этой группе показатели были достоверно снижены по сравнению с группой контроля. На 9-е сутки наблюдались покраснение, отек продолжал уменьшаться, степень тяжести кожных проявлений была оценена в $2,4 \pm 0,2^*$ балла. На 11-е сутки у 1 животного не обнаружено реакции кожных покровов, у 3 наблюдалась диффузная гиперемия, у 2 – четкая гиперемия и отечность, оцениваемые в $1,5 \pm 0,3^*$ балла. Общая сумма баллов составила 17,0, а Ind – 22,4 %.

Как показали результаты экспериментального исследования, на кожных покровах в 1-й группе (группа контроля) в 1-е сутки наблюдались легкие симптомы АКД, к 3-м суткам развилось резкое повреждение кожных покровов, а к 5-м суткам появилось небольшое улучшение, но это состояние сохранялось до конца эксперимента. В 1-е сутки во 2-й группе животных отмечены легкие симптомы АКД, а на 3-и и 5-е сутки эксперимента разви-

валось резкое повреждение кожных покровов, к 7-м суткам наблюдалось небольшое улучшение, только с 9-х суток показатели воспаления начали достоверно уменьшаться по сравнению с контрольной группой, *Ind* был равен 16,9 %. В 1-е сутки в 3-й группе животных, как и в других экспериментальных группах, отмечались легкие симптомы АКД, к 3-м суткам развивались резкие кожные проявления, к 5-м суткам симптомы повреждения уменьшались, а с 7-х суток показатели кожных проявлений стали достоверно улучшаться по сравнению с группой контроля, *Ind* составил 25,1 %. В 4-й группе животных в 1-е сутки выявлены легкие симптомы АКД, с 3-х суток – резкое ухудшение кожных проявлений, а с 5-х суток они стали достоверно уменьшаться, *Ind* составил 37,9 %.

■ Литература

1. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Монахов К.Н., Заславский Д.В., Мениева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015.
2. Kalsy J., Puri K.J. Erythoderma in children: clinico-etiological study from Punja Indian. J. Pediatr. Dermatol. 2013; 14 (1): 9–12.
3. Суяров А.А., Жапаров О.К., Хатамов Х.М., Батырбеков А.А. Перспективы использования «Аллергодаф», полученного из череды трехраздельной, в качестве противоаллергического средства. Методические рекомендации. Ташкент, 2018.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Хабриев Р.У. (ред.). Москва, 2005: 832 с.

■ References

1. Proshutinskaya D.V., Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Monakhov K.N., Zaslavskiy D.V., Meneeva A.A. Federal clinical recommendations for the management of patients with atopic dermatitis. Russian Society of Dermatovenereologists and cosmetologists. Moscow, 2015. (in Russian)
2. Kalsy J., Puri K.J. Erythoderma in children: Clinico-etiological study from Punja Indian. J. Pediatr. Dermatol. 2013; 14 (1): 9–12.
3. Suyarov A.A., Zhaparov O.K., Khatamov Kh.M., Bатырбеков A.A. Prospects of using «Allergodaf», obtained from the three-part series, as an anti-allergic agent. Methodical recommendation. Tashkent, 2018. (in Russian)
4. Manual on Experimental (Preclinical). Study of New Pharmacological Substances. In: Khabriev R.U. (ed.). Moscow, 2005: 832 p. (in Russian)

Выводы

Проведенные исследования густого экстракта суммы флавоноидов в виде мази на местной основе позволили сделать следующие выводы.

1. Изученные 1, 3 и 5 % мази густого экстракта суммы флавоноидов для наружного применения основе обладают выраженным действием на экспериментальный контактный дерматит у морских свинок.

2. Наибольшим терапевтическим эффектом обладает 5 % мазь густого экстракта суммы флавоноидов для наружного применения при аллергическом контактном дерматите. При этом индекс уменьшения тяжести кожных проявлений (*Ind*) был наибольшим по сравнению с другими исследуемыми группами – 37,9 %.

5. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Джурабаев Д.Т., Зиявутдинов Ж.Ф., Тураев А.С. Исследование специфической активности противоаллергенного препарата наружного действия «Флудигель». Фармацевтический журнал Узбекистана. 2016; 2: 40–4.
6. Фозилжоннова М.Ш., Пулатова Ф.О., Тожиева О.Ж., Комилов Х.М. Получение гидрофобной основы для производства мазей из местного сырья. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2017; 3: 212–5.
7. Залкан П.М., Иевлиева Е.А. Влияние синтетических моющих веществ на реактивность кожи у морских свинок. В кн.: Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. Москва, 1965: 106–13.

5. Filatova A.V., Vypova N.L., Dzhurabaev D.T., Ziyavutdinov Zh.F., Turaev A.S. The study of the specific activity of anti-Allergy drug external action «Fluegel». Farmatsevticheskiy zhurnal Uzbekistana. 2016; 2: 40–4. (in Russian)
6. Fozilzhonova M.Sh., Pulatova F.O., Tozhieva O.Zh., Komilov Kh.M. Getting hidrofob-term framework for the production of ointments from local raw materials. Infektsiya, immunitet i farmakologiya. 2017; 3: 212–5. (in Russian)
7. Zalkan P.M., Ievlieva E.A. Effect of synthetic washing substances on skin reactivity in Guinea pigs. In: Actual Issues of Professional Dermatology. Moscow, 1965: 106–13. (in Russian)