

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

УДК 615,838,97,03:616,5-092,9

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.21>**Гуца Сергій Геннадійович,**

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач відділу фундаментальних досліджень,
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
gushchasergey11@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>
м. Одеса, Україна

Насібуллін Борис Абдулайович,

доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник
відділу фундаментальних досліджень,
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
mrik@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-3963-2374>
м. Одеса, Україна

Польщакова Тетяна Володимирівна,

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лікар фізіотерапевт
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
tatyana.pva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4403-6334>
м. Одеса, Україна

Дослідження ефективності застосування мінеральної води з підвищеним вмістом біологічно активних компонентів при експериментальному дерматозі

Вступ. Широке розповсюдження atopічного дерматиту та наявність ускладнень при застосуванні медикаментозних засобів у існуючих протоколах його лікування потребує необхідність проведення досліджень патогенетично обумовлених немедикаментозних засобів терапії. Додавання до лікувального комплексу методів бальнеотерапії може підвищити ефективність лікування та знизити прояви чи наслідки ускладнень медикаментозного навантаження. **Мета.** У білих щурів з відтвореною моделлю дерматозу оцінювали наявність коригуючої дії природної мінеральної води (МВ) з підвищеним вмістом сірководню та бору. В роботі використано морфологічні, імунологічні та статистичні методи. Модель дерматозу відтворювали послідовними аплікаціями ксилолу та параформальдегіду на голену ділянку шкіри щура. Лікувальний курс складався з 6 процедур (аплікації проводили через добу, тривалість кожної аплікації складала 20 хвилин). **Результати.** Після проведення курсу аплікацій з МВ мікроскопічно встановлено зникнення проявів запалення власно у шкірі щурів та активація відновлення епідермісу. При аналізі гематологічних показників встановлено відновлення відсотку лімфоцитів, ацидофілів, нейтрофілів та моноцитів, процесів фагоцитозу та нормалізацію клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Також визначено позитивні зміни з боку інших досліджених систем метаболізму. Відновлюється активність процесів енергозалежного трансмембранного транспорту, нормалізується баланс у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, знижується вміст серомукоїдів та нормалізується вміст загального білку та білковий спектр крові. **Висновки.** Отже, визначено обмеження розвитку патологічного процесу та зниження ступеню алергізації організму, що свідчить про наявність значного коригуючого впливу застосованої у дослідженні МВ і її високу біологічну активність.

Ключові слова: дерматоз, структурний стан шкіри, показники метаболізму, мінеральна вода, бор, сірководень.

Gushcha Sergey Gennadiyovych, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Fundamental Research SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», gushchasergey11@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>, Odesa, Ukraine

Nasibullin Boris Abdulaovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Fundamental Research SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

Polshchakova Tetiana Volodymyrivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Physiotherapist SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», tatyana.pva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4403-6334>, Odesa, Ukraine

Study of the effectiveness of the use of mineral water with a high content of biologically active components in experimental dermatosis

Introduction. The widespread occurrence of atopic dermatitis and the presence of complications in the use of medical drugs in the existing protocols for its treatment requires the study of pathogenetically determined non-medical therapies. The addition of balneotherapy methods to the treatment complex can increase the effectiveness of treatment and reduce the manifestations or consequences of complications of the drug load. **Purpose.** The presence of corrective effect of natural mineral water (NMW) with high content of hydrogen sulfide and boron was evaluated in white rats with reproduced model of dermatosis. Morphological, immunological and statistical methods were used in the work. The model of dermatosis was reproduced by sequential applications of xylene and paraformaldehyde on the shaved skin of the rat. The treatment course included 6 procedures (applications were performed every other day, the duration of each application was 20 minutes). **Results.** After a course of applications with MW, microscopic examination revealed the removal of inflammation in the skin and activation of epidermal regeneration. The analysis of hematological parameters revealed the recovery of the percentage of lymphocytes, acidophils, neutrophils and monocytes, phagocytosis processes and normalization of the cellular and humoral components of the immune system. Positive changes in other investigated metabolic systems were also determined. The activity of the processes of energy-dependent transmembrane transport was restored, the balance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection was normalized, the content of seromucoids was reduced and the content of total protein and protein spectrum of blood was normalized. **Conclusions.** Thus, the limitation of the development of the pathological process and the reduction of the level of allergization of the organism were determined, which indicates the presence of a significant corrective effect of the MW used in the study, and its high biological activity.

Key words: dermatosis, structural condition of the skin, metabolic parameters, mineral water, boron, hydrogen sulfide.

Вступ. На сьогоднішній день проблема запально-алергійних захворювань взагалі і, зокрема, шкіри набуває актуальності, що у значному ступені обумовлено розладом в діяльності основних функціональних систем організму завдяки негативному впливу чинників зовнішнього середовища [1, 2]. Серед алергійно-запальних уражень шкіри особливу увагу привертає атопічний дерматит (АД), який набуває ваги як медико-соціальна проблема [3, 4]. АД є багатофакторним хронічним запально-алергічним захворюванням шкіри, він характеризується складним патогенезом, виникає у результаті складних взаємодій між генетичними факторами і факторами навколишнього середовища [5, 6]. Для лікування АД застосовують широке коло лікарських засобів, але вони не завжди ефективні, так як слабо пов'язані з патогенезом і дуже часто сприяють розвитку ускладнень – пригніченню функцій адаптивних систем організму [7, 8]. Тому, на певних етапах терапії та реабілітації пацієнтів з АД доцільним є застосування немедикаментозних методів лікування. Серед них особливе місце займає бальнеотерапія [9, 10]. Мінеральні води (МВ) завдяки наявності у своєму складі великого різноманіття біологічно активних компонентів, макро- та мікроелементів, з успіхом коригують прояви патологічних процесів [11, 12, 13]. Виявити лікувальні властивості таких МВ можливо тільки дослідивши їх вплив безпосередньо на організм людини. Але, враховуючи етичні аспекти, в сучасній теоретичній медицині на перше місце виходять дослідження на тваринах [14, 15, 16].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування мінеральної води з підвищеним вмістом біологічно активних компонентів у щурів з моделлю дерматозу.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження було проведено на 30 клінічно здорових білих щурах – самцях вагою 180 – 200 гр. Під час експерименту тварини знаходились в експериментально-біологічній клініці (віварії) ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» м. Одеса при постійному харчовому, питному та світловому режимі. Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих методичних рекомендацій та правових документів [17, 18].

У відповідності до завдань дослідження тварин було розділено на 3 групи. 1 група – інтактні щури (група контролю – 8 тварин), 2 група – 11 тварин з моделлю дерматозу та 3 група (11 щурів), яким на 4 добу (після відтворення патології) починали проводити курс аплікацій з МВ. Модель дерматозу відтворювали послідовними аплікаціями спочатку ксилолу (від 5 до 7 сек, шкіра повинна почервоніти), а потім параформальдегіду (від 5 до 7 сек) на голену ділянку шкіри щура, нижче області ребер розміром 20,0 mm × 20,0 mm [19]. Модель відтворювали один раз на добу три дні поспіль. Лікувальний курс складався з 6 процедур. Аплікації проводили через добу, тривалість кожної аплікації складала 20 хвилин. Дослідження тривали 14 діб.

Комплексну оцінку стану функціональних систем організму здійснювали із застосуванням морфологічних досліджень шкіри, біохімічних досліджень – стану метаболізму та клініко-лабораторних досліджень – стану крові.

Клініко-лабораторними дослідженнями визначали реакцію з боку периферійної крові на розвиток патологічного процесу за змінами кількості лейкоцитів та по співвідношенню елементів формули крові. Стан імунної системи оцінювали по змінах її клітинної та гуморальної ланок. Реакція з боку клітинної ланки імунного захисту оцінювалась за визначенням кількості загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: ТФР- та ТФЧ-лімфоцити. Активність фагоцитарного процесу оцінювалась за визначенням кількості активних фагоцитів, їх поглинальної функції (фагоцитарний індекс – ФІ), метаболічної функції у нітросинійтетразольованому тесті (НСТ-тесті) – спонтанному та стимульованому. Вивчення стану гуморальної ланки імунітету проводили за визначенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та герерофільних антитіл (ГА).

Для оцінки стану системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ) біохімічними методами в сироватці крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність каталази. Визначали стан системи енергозалежного трансмембранного транспорту в гомогенаті печінки за активністю Ca^{2+} -АТФ-ази та Na^+/K^+ -АТФ-ази. Також визначали вміст серомукоїдів, загального білку та його фракцій.

Для морфологічних досліджень вилучали шматочок шкіри площею 1 см² з зони ураження. Після фіксації його проводили крізь спирт зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін шкіри. Тварин з експерименту для отримання біологічного матеріалу виводили методом декапітації під ефірним наркозом.

Методичні прийоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, затверджено наказом МОЗ України № 692 від 28.09.2009 [20]. Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів (1 контрольна група).

У застосованій в дослідженнях МВ визначено біологічно активні компоненти та сполуки, що нормуються в бальнеології і додають водам специфічні властивості. Це сірководень та ортоборна кислота, їх виявлено в концентраціях вище бальнеологічної норми [21]. МВ свердловини № 31-П села Брусниця (Вижницького району Чернивецької області України) за своїми фізико-хімічними характеристиками є сульфідною борною маломінералізованою гідрокарбонатно-хлоридною натрієвою. Загальна мінералізація МВ складає 4,72 г/л, вміст хлоридів складає – 1,790 г/л, вміст гідрокарбонатів – 1,173 г/л, вміст натрію та калію – 1,614 г/л. Вміст бору у вигляді ортоборної кислоти складає 66,98 мг/л (при бальнеологічній нормі понад 35,0 мг/л), вміст сірководню (H₂S) – 206,43 мг/л (при бальнеологічній нормі понад 10,0 mg/l для сульфідних вод при зовнішньому застосуванні) [21].

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінку стану щурів, яким відтворювали модель дер-

матозу, починали з клініко-лабораторних досліджень та досліджень метаболізму. Дані щодо гематологічних показників щурів з моделлю дерматозу наведено в таблиці 1. Реакція периферійної крові характеризується перерозподілом формених елементів крові, який суттєво відрізняється від даних контролю. Має місце достовірне підвищення відсотку нейтрофілів на 36 %, а ацидофілів – на 157 % (що свідчить про розвиток алергійної реакції). Це відбувається на тлі достовірного зниження кількості лімфоцитів на 9 % та моноцитів – на 25 %. Кількість лейкоцитів та рівень ШОЕ не зазнають достовірних змін.

Дослідження показників імунної системи у щурів з моделлю дерматозу виявили пригнічення показників, що характеризують клітинну ланку імунітету (табл. 1). Відсоток загальних Т-лімфоцитів достовірно знизився на 14 % ($p < 0,01$), крім того, спостерігається пригнічення процесів фагоцитозу.

Фагоцитарний індекс, показники поглинальної функції та спонтанного НСТ-тесту, що характеризує метаболічну функцію фагоцитів, достовірно нижче, ніж в контролі. З боку показників гуморальної ланки імунної відповіді встановлено зростання вмісту гетерофільних антитіл на 47 % та ЦІК на 34 %.

Розвиток моделі дерматозу у щурів характеризується негативними змінами з боку досліджених показників метаболізму (таблиця 2).

Встановлено порушення балансу у системі ПОЛ/АОС, про що свідчить збільшення вмісту МДА на 50 % та зниження активності каталази на 15 %, що може сприяти пошкодженню клітинних мембран. Визначено достовірне підвищення вмісту серомукоеїдів на 50 %, що свідчить про розвиток запальних процесів. При цьому, спостерігаються достовірні зміни у білковому спектрі крові щурів: вміст загального білку та альбуміну зменшується на 11 % та 58 %, вміст α -1, α -2 глобулінів та γ -глобуліну (білків запалення) збільшується на 54 %, 47 % та 26 % відповідно, що свідчить про пригнічення

Таблиця 1

Гематологічні показники щурів з дерматозом та щурів з дерматозом, що отримували аплікації з МВ

Показники	Показники		
	1 група (M ₁ ± m ₁)	2 група (M ₂ ± m ₂)	3 група (M ₃ ± m ₃)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,50 ± 0,21	5,44 ± 0,70	5,60 ± 0,13
Лімфоцити, %	81,20 ± 0,80	74,00 ± 0,89*	78,83 ± 1,05
Нейтрофіли, %	12,79 ± 0,64	17,40 ± 1,15*	16,50 ± 1,18*
Ацидофіли, %	2,25 ± 0,23	5,80 ± 1,32*	1,67 ± 0,24
Моноцити, %	3,72 ± 0,21	2,80 ± 0,43*	3,44 ± 0,19
ШОЕ, mm/h	1,54 ± 0,08	1,70 ± 0,12	1,50 ± 0,18
Т-лімфоцити загальні, %	47,21 ± 0,55	40,64 ± 1,20*	43,30 ± 0,60*
Фагоцитоз, число активних фагоцитів, %	39,90 ± 0,51	39,40 ± 0,48	39,75 ± 0,33
Фагоцитарний індекс I	2,10 ± 0,03	1,96 ± 0,04*	1,97 ± 0,06*
НСТ-тест, mg: спонтанний	0,039 ± 0,001	0,035 ± 0,001*	0,039 ± 0,001
стимульований	0,090 ± 0,002	0,085 ± 0,002*	0,090 ± 0,002
ЦІК, mg/ml	5,70 ± 0,20	7,66 ± 0,37*	5,84 ± 0,23
Гетерофільні антитіла, ум. од	5,87 ± 0,33	8,63 ± 0,95*	5,81 ± 0,28

Примітка. * – достовірні зміни ($p < 0,05$) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп

Метаболічні показники щурів з дерматозом та щурів з дерматозом, що отримували аплікації з МВ

Показники	Групи		
	1 група (M ₁ ± m ₁)	2 група (M ₂ ± m ₂)	3 група (M ₃ ± m ₃)
МДА, нмоль/(хв·мг)	5,94 ± 0,21	7,21 ± 0,35*	6,22 ± 0,32
Кагалаза, %	76,7 ± 1,12	66,20 ± 0,31*	75,25 ± 0,93
Загальний білок, г/л	68,70 ± 0,74	61,50 ± 0,93*	66,48 ± 0,82
Альбумін, г/л	25,80 ± 1,08	11,00 ± 0,32*	25,04 ± 0,33
α-1 Глобулін, г/л	8,28 ± 1,86	12,80 ± 0,80*	8,34 ± 0,17
α-2 Глобулін, г/л	10,70 ± 0,62	15,75 ± 0,75*	10,40 ± 0,58
β- Глобулін, г/л	11,80 ± 0,54	8,00 ± 0,71*	11,32 ± 0,63
γ- Глобулін, г/л	11,10 ± 0,73	14,00 ± 0,41*	10,39 ± 0,49
Серумокоїди, ум. од.	0,204 ± 0,009	0,260 ± 0,010*	0,247 ± 0,011*
Ca ²⁺ -АТФ-аза, мг Р/г тканини	9,11 ± 0,93	7,12 ± 0,15*	8,94 ± 0,78
Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-аза, мг Р/г тканини	6,40 ± 0,17	2,98 ± 0,19*	5,71 ± 0,26

Примітка. * – достовірні зміни (p < 0,05) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп

та перебудову білоксинтезуючої функції організму. Спостерігається порушення у системі енергозалежного трансмембранного транспорту, на що вказує зниження активності Ca²⁺-АТФ-ази на 22 % та Na⁺/K⁺-АТФ-ази – на 54 % у тканинах печінки.

При макроскопічному огляді ділянки ураження у щурів 2 групи встановлено наступне: шкіра почервоніла, набрякла, з'явилися струпи. Мікроскопічні дослідження цієї зони ураження: власно шкіру формують пучки фіброзних волокон та пучки міоцитів звичайного вигляду, які розташовані неупорядковано. Структурні компоненти набрякло розпоручені. Має місце їхня лімфоїдна інфільтрація. Судини повнокровні, піпки власно шкіри згладжені. В епідермісі базальний шар представлений неупорядковано розташованими клітинами з округлими ядрами різних розмірів. У шипуватому шарі визначаються розріджено розташовані клітини з овальними світло забарвленими ядрами. Зернистий та кератиновий шари не розрізняються, виглядають як тонкий гомогенний дещо набряклий шар. Зверху уражена ділянка прикрита гомогенними еозинофільними пластинами.

Проведений курс аплікацій з МВ щурам з моделлю дерматозу здійснює позитивний вплив на розвиток патологічного процесу та суттєво знижує ступень алергізації організму (таблиця 1). Про це свідчить відновлення відсотку ацидофілів, моноцитів, лімфоцитів та наявність ознак нормалізації відсотку нейтрофілів та Т-загальних лімфоцитів. З боку процесів фагоцитозу встановлено, що відсоток активних фагоцитів периферійної крові та їх метаболічна функція (показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту) не відрізняються від показників 1 групи контролю. Показники гуморальної ланки імунної відповіді – ЦІК та ГА – відновлюються і також достовірно не відрізняються від показників групи контролю.

У щурів, що отримували лікувальний курс з МВ, визначено покращення показників, які характеризують стан метаболізму. Спостерігається достовірне зростання активності каталази та зниження вмісту МДА до рівня контрольних показників (p > 0,5). Нормалізується вміст загального білку та його фракцій, про що свід-

чить відсутність достовірних змін у порівнянні з відповідними показниками групи контролю. Відновлюється активність Ca²⁺-АТФ-ази та Na⁺/K⁺-АТФ-ази. При цьому вміст серумокоїдів хоча і знижується, але достовірно відрізняється від даних контрольної групи, тобто остаточні прояви запальних процесів залишаються.

У щурів 3 групи, які отримували процедури з МВ на тлі дерматозу, макроскопічно зона ураження – рожево-сіруватого кольору, пальпаторно дещо напружена, струпи поодинокі невеликі і спостерігаються тільки у деяких тварин. Мікроскопічно у щурів цієї групи візуально добре обособлюється епідерміс і власно шкіра. У власно шкірі пучки фіброзних волокон розташовані майже упорядковано, між ними – невеликі ділянки набрякло блідо-еозинофільної власно речовини. Лімфоїдна інфільтрація не спостерігається. Судини підвищеного кровонаповнення. Піхви волосся з потовщеними стінками. Потовщення обумовлене збільшенням розмірів клітин, що складають внутрішній та зовнішній шари піхви.

В епідермісі чітко визначений базальний шар, який складають неупорядковано розташовані базаліоцити з побільшеними темними ядрами. Шипуватий та гранулярний шари тонкі і візуально поєднані. Кератиновий шар складають щільно упаковані луски.

Результати проведених досліджень довели значний коригуючий вплив процедур з МВ на перебіг експериментального дерматозу. Слід підкреслити, що позитивний вплив спостерігався не тільки безпосередньо в зоні ураження шкіри, але й на стані функціональних систем периферійної крові та метаболізму. На наш погляд, власно вплив на функціональні системи організму щурів обумовлює позитивні зміни в зоні ураження шкіри, встановлені позитивні зміни обумовлені скоріш за все високим вмістом сірководню (H₂S) в застосованій МВ. На місцевому рівні в зоні ураження шкіри всмоктування H₂S з МВ при проведенні процедури викликає розширення судин, аналгезію, кератолітичний ефект, пригнічення інтенсивності алергічних реакцій. Всі ці ефекти створюють умови для більш інтенсивної репарації ушкодженої шкіри і зменшення запальних реакцій. В плані системної дії H₂S відомо, що, потрапляючи

до кров'яного річища і будучи сигнальною молекулою, він забезпечує цитопротекторний вплив, покращення кровообігу і відповідно – киснево-субстратне забезпечення тканин, а також покращує перебіг метаболічних, в тому числі, й білоксинтезуючих процесів [22, 23, 24].

До складу МВ входить отроборна кислота, яка володіє модулюючою дією на перебіг імунних процесів, що в умовах аутоімунної патології може сприяти пригніченню аутоімунних негараздів в організмі і нормалізації імунних процесів [25].

Таким чином, можна вважати, що саме особливості хімічного складу МВ (наявність тих чи інших газів, макро- та мікроелементів і біологічно активних компонентів та їх співвідношення) обумовлюють її вплив на ланки патогенезу експериментального дерматозу. Це підтверджується результатами проведених нами раніше досліджень щодо визначення лікувальних властивостей іншого представника природних лікувальних засобів (ПЛР), а саме – сапропелю, який відноситься до лікувальних пелоїдів і характеризується відповідно

іншим фізико-хімічний складом [26, 27, 28]. Під впливом обох представників ПЛР, і сульфідної борної гідрокарбонатно-хлоридної натрієвої МВ, і сапропелю, характер позитивних змін був односпрямованим, кожний з застосованих ПЛР має свої особливості коригуючого впливу, але МВ чинить більш потужну дію.

Висновки. 1. Застосування курсу процедур з МВ чинить нормалізуючий вплив на стан функціональних систем організму щурів з моделлю дерматозу, про що свідчить нормалізація складу периферійної крові, відновлення процесів фагоцитозу, практично повне відновлення відсотку загальних Т-лимфоцитів і нейтрофілів, вмісту гетерофільних антитіл та ЦІК. Відновлюється баланс у системі ПОЛ/АОЗ та активність процесів енергозалежного трансмембранного транспорту, нормалізується вміст загального білку та білковий спектр крові.

2. Мікроскопічно спостерігається картина посиленої репарації епідермісу при наявності остаточних проявів запалення у власно шкірі.

Перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. Враховуючи отримані експериментальні дані, наступним є проведення подальших клінічних випробувань даної МВ на базі ТОВ «Санаторно-оздоровчий комплекс «Брусниця» (с. Брусниця, Вижницький район Чернівецької області, України).

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Гуца С.Г. – ідея роботи, розробка концепції дослідження, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів;

Насібуллін Б.А. – загальне керівництво роботи, мета, аналіз та узагальнення отриманих результатів;

Польщакова Т.В. – підготовка тексту статті, редагування тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Möbus L, Weidinger S, Emmert H. Epigenetic factors involved in the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (4): 1049-1060. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.015.
- Sawada Y, Saito-Sasaki N, Mashima E, Nakamura M. Daily Lifestyle and Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 May 14; 22 (10): 5204. DOI: 10.3390/ijms22105204.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1). DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- Sizon OO, Stepanenko VI Diagnosis and treatment of atopic psoriasis taking into account the data on the pathogenesis and features of the clinical course of dermatosis. *Ukrainian Journal of Dermatology Venereology Cosmetology*. 2016; 2 (61). [in Ukrainian].
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16; 22 (8): 4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.
- Wollenberg A, Renz H, Simon H. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 178: 207-218. DOI: 10.1159/000497383.
- Soloshenko EM. Regarding the problem of official statistical accounting of patients with common dermatoses with side effects of drugs. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017; 7-8 (104-105): 52-58. [in Ukrainian].
- Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G. et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7(1): 1-23. DOI: 10.1007/s13555-016-0170-1.
- Gangadharan G. Non-pharmacological interventions in the management of atopic dermatitis. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2021; 3(2): 130-135. DOI: 10.25259/JSSTD_12_2021.
- Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, Annunziata MC, Napolitano M, Patruno C, et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med*. 2020; 9, 3047.
- Matsumoto S. Evaluation of the Role of Balneotherapy in Rehabilitation Medicine. *Journal of Nippon Medical School*. 2018; 85(4): 196-203. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2018_85-30.
- Polshchakova TV, Gushcha SG, Bezv LV, Plakida AL. The use of radon baths in the rehabilitation of patients with osteochondrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26(17): 6107-6109. DOI: 10.26355/eurrev_202209_29627.
- Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 6;19(6):1687. DOI: 10.3390/ijms19061687.

14. Kabene S, Baadel S. Bioethics: a look at animal testing in medicine and cosmetics in the UK. *J Med Ethics Hist Med*. 2019 Nov 12; 12: 15. DOI: 10.18502/jmehm.v12i15.1875.
15. Babov K, Gushcha S, Koieva K, Strus O, Nasibullin Boris, Dmitrieva G, Arabadji M, Plakida A. Comparative assessment of biological activity of peloids of Ukraine of different genesis. *Balneo Research Journal*. 2020; 11 (4): 467–471. DOI: 10.12680/balneo.2020.380.
16. Akdis CA, Bousquet J, Grattan CE, Eigenmann PA, Hoffmann-Sommergruber K, Agache I,utel M. Highlights and recent developments in skin allergy and related diseases in EAACI journals. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9, 60.
17. 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 (Text with EEA relevance). 20.10.2010. *Official Journal of the European Communities*. L 276/33- L 276/79.
18. Nakaz Ministerstva osviti i nauki, molodi ta sportu Ukraïni vid 01.03.2012 № 249 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja naukovimi ustanovami doslidiv, eksperimentiv na tvarinah» [Order of Ministry of Education and Science, Youth and Sport of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012.]. [in Ukrainian].
19. Nasibullin BA, Hushcha SH, Babov KD, Trubka IO, Oleshko OIa, Bakholdina OI. Posibnyk pro vidtvorenniu eksperymentalnykh modelei rozpovsiudzhennykh nozlohichnykh form ta yikh veryfikatsiia [A guide to the reproduction of experimental models of common nosological forms and their verification]. Odesa. 2018; 82 s. [in Ukrainian].
20. Nakaz Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy vid 28.09.2009 r. № 692 «Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii z metodiv doslidzen biolohichnoi dii pryrodnykh likuvalnykh resursiv ta preformovanykh likuvalnykh zasobiv» [On approval of the recommendations of the research methods of biological effects of natural medical resources and preformed medicines: of Ministry of Health of Ukraine № 692]. [in Ukrainian].
21. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov"ya Ukrayiny vid 06.09.2003 r. № 243 «Pro zatverdzhennya Poryadku zdiysnennya medyko-biolohichnoyi otsinky yakosti ta tsinnosti pryrodnykh likuval'nykh resursiv, vyznachennya metodiv yikh vykorystannya» (zarejestrovano v Ministerstvi yustytysi Ukrayiny 29.08.2003 r. № 752/8073) [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/06/2003 No. 243 "On approval of the Procedure for carrying out medico-biological assessment of the quality and value of natural medicinal resources, determination of methods of their use" (registered in the Ministry of Justice of Ukraine on 08/29/2003 No. 752/ 8073)]. [in Ukrainian].
22. Rodrigues L, Ekundi-Valentim E, Florenzano J, Cerqueira AR, Soares AG, Schmidt TP, Santos KT, Teixeira SA. et al. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharmacol Res*. 2017 Jan; 115: 255-266. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.006.
23. Chen HJ, Ngowi EE, Qian L, Li T, Qin YZ, Zhou JJ. et al. Role of Hydrogen Sulfide in the Endocrine System. *Front. Endocrinol*. 2021; 12: 704620. DOI: 10.3389/fendo.2021.704620.
24. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *Journal of Molecular Biology*. 2017; 429 (4): 543-561. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.015.
25. Romero-Aguilar KS, Arciniega-Martínez IM, Farfán-García ED, Campos-Rodríguez R, Reséndiz-Albor AA, Soriano-Ursúa MA. Effects of boron-containing compounds on immune responses: review and patenting trends. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2019; 29 (5): 339-351. DOI: 10.1080/13543776.2019.1612368.
26. Gushcha SG, Strus OE, Nasibullin BA, Volyanskaya VS, Polshchakova TV, Badiuk NS. Study of the effectiveness of sapropel influence on experimental dermatosis. *PhOL–PharmacologyOnLine*. 2021; 2: 761-767.
27. Pavlovska I, Klavina A, Auce A, Vanadzins I, Silova A, Komarovska L, Silamikele B, Dobkevica L, Paegle L. Assessment of sapropel use for pharmaceutical products according to legislation, pollution parameters, and concentration of biologically active substances. *Sci Rep*. 2020 Dec 9; 10(1): 21527. DOI: 10.1038/s41598-020-78498-6.
28. Strus O, Babov K, Gushcha S, Polovko N, Nasibullin B, Polshchakova T. Toxicological and Biological Assessment of the Effect of Sapropel of the Prybych Lake during Cutaneous Application in Rats. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 Sep 10; 8(A):633-638. DOI:10.3889/oamjms.2020.4743.