

ВПЛИВ ОЧИЩЕНОГО НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА У СКЛАДІ ТОПІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПСОРІАЗІ

¹ Горбач А.О. <https://orcid.org/0000-0002-2678-147X>

¹ Стан І.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>

² Луговський С.П. <https://orcid.org/0000-0002-3948-7026>

¹ Зайченко Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН, Київ, Україна

anna.gobach7@gmail.com

Актуальність. Псоріаз є хронічним автоімунним захворюванням, що значно впливає на якість життя пацієнтів та характеризується гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням процесів кератинізації. Незважаючи на широкий спектр існуючих терапевтичних підходів, багато препаратів супроводжуються побічними ефектами, що обмежує їх тривале застосування. Наявні терапевтичні підходи часто супроводжуються побічними ефектами, що обмежує їх тривале застосування. Це обґрунтовує необхідність пошуку нових топічних засобів із високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки.

Ціль: дослідити морфологічні зміни шкіри та оцінити ефективність нових топічних засобів у формі крему та мазі з очищеним нафталановим маслом (ОНМ) при локальному застосуванні у мишей із експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей (n=34). Псоріазоподібне ураження індукували шляхом щоденного нанесення 5% іміквімоду на депільовану ділянку шкіри спини протягом 9 діб. Після формування патологічних змін наносили тест-зразки: крем із 10% очищеним нафталановим маслом та мазь із 10% очищеним нафталановим маслом у комбінації з 3% саліциловою кислотою. Як препарат порівняння використовували крем із 1% гідрокортизону бутирату. Ефективність терапевтичної дії оцінювали за динамікою індексу mPASI протягом 21 доби.

Результати. Тест-зразок крему з 10% очищеним нафталановим маслом продемонстрував помірний антипсоріатичний ефект, що проявлявся зменшенням еритеми, інфільтрації та десквамації. Мазь із 10% очищеним нафталановим маслом та 3% саліциловою кислотою виявила більш виражену терапевтичну дію завдяки синергічному ефекту компонентів, що включає кератолітичну дію саліцилової кислоти та посилення проникнення активних речовин у глибокі шари шкіри. Препарат порівняння виявив меншу ефективність у порівнянні з комбінованим тест-зразком.

Висновок. Очищене нафталанове масло продемонструвало сприятливий профіль безпеки при місцевому застосуванні та здатність посилювати проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів у глибокі шари шкіри. Комбінація очищеного нафталанового масла із саліциловою кислотою забезпечує синергічний терапевтичний ефект підтверджений макро- і міуроскопічними дослідженнями стану шкіри, що відкриває перспективи використання цих речовин у складі дерматологічних препаратів для лікування псоріазу.

Ключові слова: експериментальний псоріаз, морфологічні зміни шкіри, крем, мазь, очищене нафталанове масло, комбінація саліцилової кислоти з очищеним нафталановим маслом.

Актуальність. Псоріаз є хронічним аутоімунним захворюванням шкіри, що характеризується гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням кератинізації. За даними ВООЗ, на псоріаз страждає від 2 % до 4 % населення світу, що підкреслює актуальність пошуку нових ефективних методів лікування цього захворювання [1, 2].

Сучасні підходи до терапії псоріазу включають застосування топічних кортикостероїдів, аналогів вітаміну D, ретиноїдів та імуномодуляторів. Однак, їх тривале використання часто супроводжується побічними ефектами, що є обмеженням у їх застосуванні [3, 4]. Це визначає актуальність пошуку альтернативних терапевтичних засобів для місцевого застосування при псоріазі з високою ефективністю та сприятливим профілем безпеки.

Очищене нафталанове масло (ОНМ), як новий природний продукт, отриманий з нафталанської нафти, останнім часом привертає увагу дослідників завдяки протизапальним та регенеративним властивостям [5]. Попередні дослідження показали його ефективність при різних дерматологічних захворюваннях, включаючи екзему та псоріаз. Однак, механізми дії ОНМ та його комбінації з іншими активними речовинами залишаються недостатньо вивченими.

Саліцилова кислота (СК) є місцевим кератолітичним засобом, що впродовж багатьох років використовується для місцевого лікування псоріазу. Її часто використовують у поєднанні з топічними глюкокортикоїдами та інгібіторами кальциневрину, як пенетранту для підвищення доступності активних речовин в псоріатичні бляшки [6, 7], що обґрунтовує введення СК до складу ряду дерматологічних засобів.

СК сприяє десквамації корнеоцитів. Вона зменшує міжклітинну когезію рогових клітин, модифікує міжклітинний матрикс і при цьому не впливає на проліферацію базальних кератиноцитів, проявляє помірну протисвербіжну та протизапальну дію. Також вона сприяє зниженню рН рогового шару в епідермісі, що обумовлює його зволоження [8, 9, 10]. У низьких концентраціях СК проявляє ефект кератопластичної дії, а у концентрації 3-6% – ефект

кератолітичної дії, що важливо при лікуванні дерматозів, які супроводжуються гіперкератозом (іхтіоз, себорейний дерматит, акне, тощо). Здатність СК розм'якшувати роговий шар шкіри, полегшувати їх відлущування і нормалізувати процеси кератинізації є вагомим аргументом щодо включення СК до складу комбінованих топічних препаратів для лікування псоріазу [11].

Ціль. Дослідити морфологічні зміни шкіри та оцінити ефективність нових топічних засобів для місцевого застосування у лікарській формі крему і мазі з ОНМ при псоріазоподібному ураженні шкіри у мишей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на 34 статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей, яких утримували в стаціонарних умовах віварію за сталої температури (20-24°C) та відносної вологості повітря (45-70%), тривалістю світлового періоду (12 год.), при вільному доступі до корму та питної води, яка відстоювалась 24 год. Експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо гуманного поводження з лабораторними хребетними тваринами (Страсбург, 1986 р.) і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Проведення досліджень схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця (протокол від 29.11.2021р. №153).

Модель псоріазоподібного ураження шкіри відтворювали шляхом нанесення 1 раз на день (впродовж 9 діб) крему з іміквімодом (IMQ) у добовій дозі 62,5 мг на попередньо депільовану ділянку шкіри спини у мишей, площею 6 см² [12]. Така модель є валідованим методом для відтворення ураження шкіри, при якому у тварин формуються близькі до псоріазу патологічні прояви, рекомендована для доклінічних досліджень перспективних антипсоріатичних засобів [13, 14].

До першої групи увійшли здорові/інтактні тварини (група інтактного контролю, ІК). Після формування псоріазоподібного ураження шкіри (9 діб нанесення іміквімоду), тварини

були рандомізовані на 4 експериментальних групи. До 2-ї групи – тварини з експериментальним псоріазоподібним ураженням шкіри без лікування (група контрольної патології, «КП»). Третя група тварин отримували тест-зразок крему з 10% ОНМ («НК»). Четверта група отримувала тест-зразок мазь з 10% ОНМ у комбінації з 3% саліциловою кислотою («НМ»). П'ята група тварин отримувала препарат порівняння («ПП») крем з гідрокортизону бутирату. Досліджувані тест-зразки кремів наносили на уражену ділянку шкіри щоденно протягом 21 доби. Оцінку ефективності ТЗ (виразність антипсоріатичної дії) проводили на 7- у, 14- ту та 21- шу добу лікування за динамікою індексу mPASI (макроскопічна оцінка стану шкіри) і мікроскопічних змін шкіри. Макроскопічні зміни вивчали за допомогою дерматоскопу для визначення наявних ознак псоріазу, таких як: гіперемія (еритема), інфільтрація шкіри, а також лущення (десквамація) епідермісу. Оцінку проводили за 4- х бальною шкалою: відсутність змін визначали, як «0 балів»; незначні зміни – «1 бал»; помірні зміни – «2 бали»; виражені зміни – «3 бали»; надмірно виражені зміни – «4 бали». Для інтегральної оцінки виявлених змін використовували показник mPASI, що є модифікацію індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI; *Psoriasis Area and Severity Index*) [15].

Морфологічні зміни шкіри досліджували методом світлової мікроскопії. Для цього після знеживлювання мишей шляхом дислокації шийних хребців забирали біоматеріал – шматочки шкіри, розміром 10x5 мм, які на 72 год. занурювали у розчині 10% нейтрального формаліну для фіксації. Після цього зразки промивали водою, зневоднювали в серії етанолу (70%, 80%, 96% і 100%), просвітлювати у ксилолі та заключали в парапласт (тип 6, Richard-Allan Scientific, США). Гістологічні зрізи (5 мкм) готували на мікротомі HM 325 (Microm, ФРН), монтували на предметні скельця (не менше 5 зрізів), після чого їх забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за методом MSB [16]. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX 54 (Японія). Виявлені зміни документували за допомогою

фотокамери Olympus C-5050 ZOOM із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft. Для кількісної оцінки виявлених змін проводили визначення показника товщини епідермісу шкіри (TE, мкм). Для цього використовували програмний продукт ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США; вільний доступ).

Отримані показники опрацьовували методами статистичного аналізу за допомогою програми «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) при рівні значимості $\alpha=0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що при відтворенні моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей найбільш виражені зміни шкіри (еритема, інфільтрація, десквамація), що характеризують розвиток патології спостерігались на 9- у добу (рис. 1 а). На це також вказував показник mPASI, який на 9- у добу експерименту дорівнював значення Me (25%–75%) в групі 7,0 (6,0–8,0) балів. Надалі, в динаміці експерименту спостерігали зменшення проявів тріади симптомів (еритема, інфільтрація, десквамація), про що свідчив лінійний характер зниження показника mPASI, який на завершальному етапі дослідження дорівнював значення Me (25%–75%) в групі 3,0 (2,0–3,0) бали.

Результати оцінки терапевтичної ефективності ТЗ, проведену за даними аналізу змін показника mPASI за допомогою методу ANOVA показали, що всі використані в експерименті ТЗ у мишей з експериментальним псоріазом проявляють виражений ефект їх терапевтичної дії, який характеризувався зниженням показника mPASI.

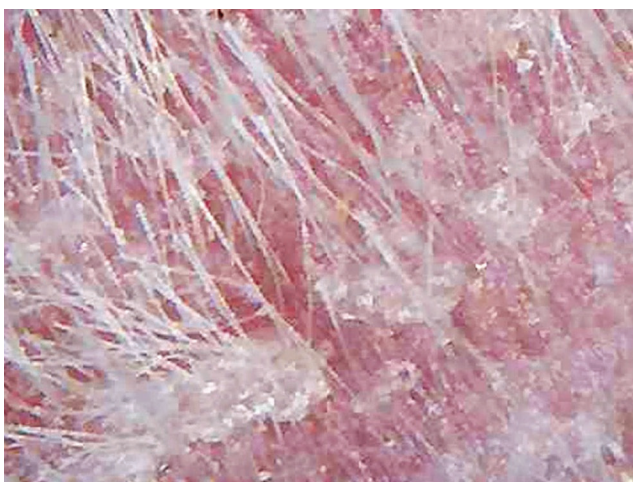
Встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект у тварин з псоріазоподібним ураженням шкіри проявляв ТЗ «НМ». За ефектом зниження показника mPASI набувало значимих відмінностей при його застосуванні на

7- у добу експерименту порівняно із ТЗ «НК» і «ПП» ($p=0,0001$ і $p=0,0001$ відповідно), а на 14- у та 21- у добу порівняно із ТЗ «НК» ($p=0,0047$ і $p=0,0013$ відповідно). За даними аналізу 2-х факторної лінійної моделі ефективності впливу ТЗ (за показником mPASI) в динаміці експерименту набувають значення не тільки вміст активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин ТЗ ($F=17,86$; $p<0,0001$), але й тривалість лікування ними ($F=81,25$; $p<0,0001$; рис. 1 б). Серед усіх врахованих і не врахованих в експерименті факторів, здатних призводити до зниження показника mPASI сумарний питомий внесок складу ТЗ у зміни mPASI дорівнює 37% ($\eta^2=0,3706$). Разом із цим, сумарний питомий внесок фактору, що характеризує тривалість застосування цих ТЗ для лікування псоріазоподібного ураження шкіри у мишей становить 72% ($\eta^2=0,7281$).

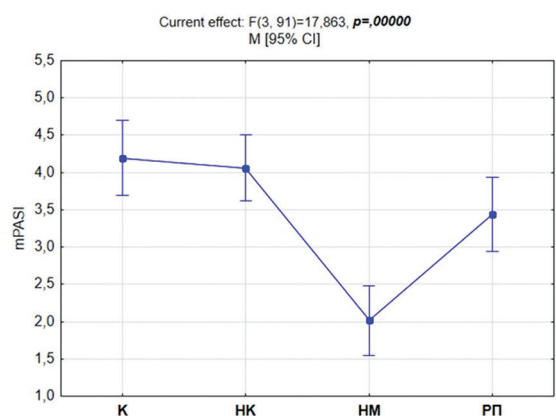
Результати гістологічних досліджень шкіри мишей показали, що вплив ІМҚ на 9- у добу експерименту викликає широкий спектр змін, які відбуваються в епідермісі, дермі та гіподермі. При дії ІМҚ спостерігали значне потовщення епідермісу, внаслідок акантозу та гіперкератозу. В базальному шарі епідермісу нерідко відмічали вакуольну дистрофію кератиноцитів, а також поодинокі фігури мітозу, що вказує

високу проліферативну активність базальних кератиноцитів. У верхніх, прилеглих до епідермісу ділянках дерми часто спостерігали дрібні вогнища крововиливів та діapedез еритроцитів, а також зони дифузної інфільтрації лейкоцитами, лімфоцитами і макрофагоцитами (рис. 2 а). У більш глибоких шарах дерми та в гіподермі спостерігали значне розширення та повнокров'я капілярів, нерідко з утворенням дрібних вогнищ периваскулярного набряку, що супроводжувалось набряком, набуханням і дезорганізацією колагенових волокон сполучної тканини. В глибоких шарах дерми, особливо по периферії кровоносних судин спостерігали дрібні вогнища запальної лімфоцитарної інфільтрації. В окремих ділянках дерми відмічали гіперплазію та гіпертрофію фіброblastів, а іноді невеликі вогнища фіброзу, представлені скупченнями фіброblastів і пучками тонких, новоутворених колагенових волокон. На фоні таких змін у дермі спостерігали атрофію голокринових залоз і волосяних фолікулів. Такі гістологічні зміни шкіри мишей при дії ІМҚ є переконливим свідченням розвитку у мишей псоріазоподібного ураження шкіри (дерматоз).

При застосуванні ТЗ «НК» і «НМ» у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри в динаміці експерименту відмічали поступове від-



а



б

Рис. 1. а) – макроскопічні зміни шкіри мишей на 9- у добу відтворення моделі псоріазоподібного ураження шкіри (mPASI = 8,0);

б) – 2-х факторна лінійна модель оцінки ефектів впливу ТЗ за змінами показника mPASI в динаміці експерименту (К – контроль, НК – група «НК», НМ – група «НМ», РП – референтний препарат, група «ПП»).

новлення характерної для епідермісу структури, який стратифікований на шари. При цьому часто відмічали варіації товщини епідермісу в різних ділянках шкіри. В окремих ділянках спостерігали його потовщення, як правило, за рахунок збільшення кількості рядів клітин у базальному шарі епідермісу (до 2-х, а іноді 3-х рядів), де часто відмічали фігури мітозу (рис. 2 б), а також у шарі шипуватих клітин (до 3-4-х рядів). В інших ділянках шкіри спостерігали епідерміс, представлений 1-м рядом клітин базальних кератиноцитів та 2-3-а рядами клітин шипуватих клітин, а також 1-м рядом клітин зернистого шару, який був вкритий тонкими роговими лусочками (рис. 2 в).

Слід відмітити, що при застосуванні на моделі псоріазоподібного ураження шкіри ми-

шей референтного препарату (група «ПП») впродовж всього експерименту виявляли ділянки епідермісу з атрофічними змінами. Це проявлялось зменшенням, порівняно з контролем кількості рядів клітин у базальному шарі епідермісу, а також в шарі шипуватих клітин. В базальному шарі епідермісу рідко виявляли фігури мітозу, натомість в дермі шкіри часто спостерігали дрібні вогнища крововиливу та її набряку (рис. 2 г), що супроводжувалось набряком, набуханням і розшаруванням колагенових волокон.

Для оцінки терапевтичної ефективності ТЗ було проведено аналіз змін показника ТЕ, який показав, що при моделюванні псоріазоподібного ураження шкіри у мишей на 9-у добу експерименту середнє значення Ме (25%-

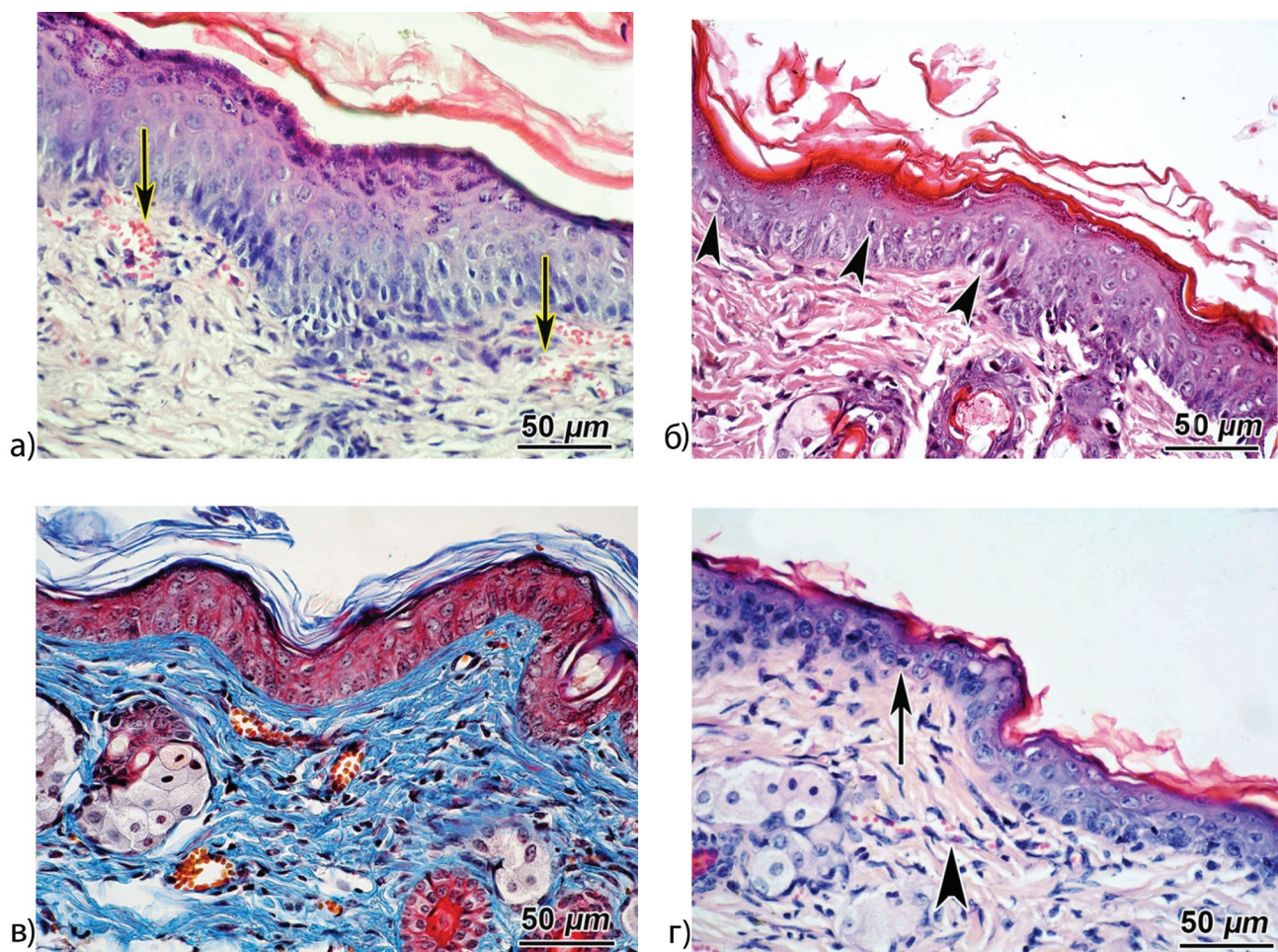


Рис. 2. Гістологічні зміни шкіри мишей: а) – група «КП», 9-а доба псоріазоподібного ураження шкіри. Крововилив під епідермісом (▼); б) – група «НК», 14-а доба, фігури мітозу (▲); в) – група «НМ», 14-а доба; г) – група «ПП», 14-а доба, крововилив в дермі (▲), поодинокі мітози в тонкому базальному шарі епідермісу (↑). Гематоксилін-еозин (а, б, в), метод MSB (г).

75%) дорівнювало $68,5 \cdot 10^{-3}$ мм (55,5–76,1), що значимо відрізняло цю групу мишей від контролю ($24,0 \cdot 10^{-3}$ мм (21,0–28,0); $p < 0,0001$). У динаміці експерименту було відмічено зменшення показника ТЕ, який на 14- у та 21- у добу експерименту не виявляв значимих відмінностей від контролю ($p > 0,05$), що свідчило про розвиток в епідермісі структурних перебудов, спрямованих на відновлення структурно-функціональної цілісності органу.

Аналіз змін показника ТЕ в динаміці впливу ТЗ, які були використані в експерименті для оцінки їх терапевтичної ефективності показав, що найбільш значимих змін цей показник зазнавав у мишей групи «НК». На 14- у та 21- у добу експерименту значення Ме (25%–75%) показника ТЕ у мишей групи «НК» дорівнювало $55,0 \cdot 10^{-3}$ мм (42,5–60,5) і $46,4 \cdot 10^{-3}$ мм (41,1–62,6) відповідно, що значимо ($p < 0,0001$) відрізняло групу «НК» від контролю, а також від групи «НМ», де Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $28,2 \cdot 10^{-3}$ мм (25,0–34,0) і $24,8 \cdot 10^{-3}$ мм (20,1–31,0) відповідно ($p < 0,0001$). Також група мишей «НК» за показником ТЕ значимо відрізнялась від групи мишей «ПП», у яких значення Ме (25%–75%) показника ТЕ дорівнювало $30,9 \cdot 10^{-3}$ мм (28,0–36,0) і $31,1 \cdot 10^{-3}$ мм (22,7–38,0) відповідно ($p < 0,0001$).

Результати оцінки терапевтичної ефективності ТЗ за даними аналізу лінійної моделі 2-Way ANOVA, що визначає залежність зміни показника ТЕ від ТЗ та тривалості їх застосу-

вання у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри виявили значимі відмінності між групами, зокрема, мишей групи «НМ» у порівнянні з «НК» і «ПП» ($F=72,7$; $p < 0,0001$; рис. 3 а, б). При цьому встановлено, що серед усіх врахованих і не врахованих в експерименті факторів, здатних впливати на зміни показника ТЕ найбільш значиме місце посідає ТЗ, сумарний питомий внесок якого у зміни ТЕ становить 46,5% ($\eta^2=0,465$). Натомість тривалість застосування ТЗ, використаних в експерименті не мала значимого впливу на зміни показника ТЕ ($F=0,9$; $p=0,326$; $\eta^2=0,005$).

Таким чином, ІМQ-індукована експериментальна модель псоріазоподібного ураження шкіри у мишей лінії BALB/c, продемонструвала високу ефективність у відтворенні ключових патофізіологічних та морфологічних гістологічних ознак псоріазу, характерних для людського організму.

Це підтверджує її валідність як надійного інструменту для доклінічного оцінювання ефективності нових топічних препаратів, що розробляються для лікування псоріазу. При цьому адаптований нами до експериментальних досліджень індекс mPASI виявився зручним і зрозумілим для оцінки формування патології у тварин і ефективності потенціальних лікарських засобів.

За результатами проведених досліджень ТЗ крему з 10% ОНМ (експериментальна група «НК») продемонстрував помірну антипсоріа-

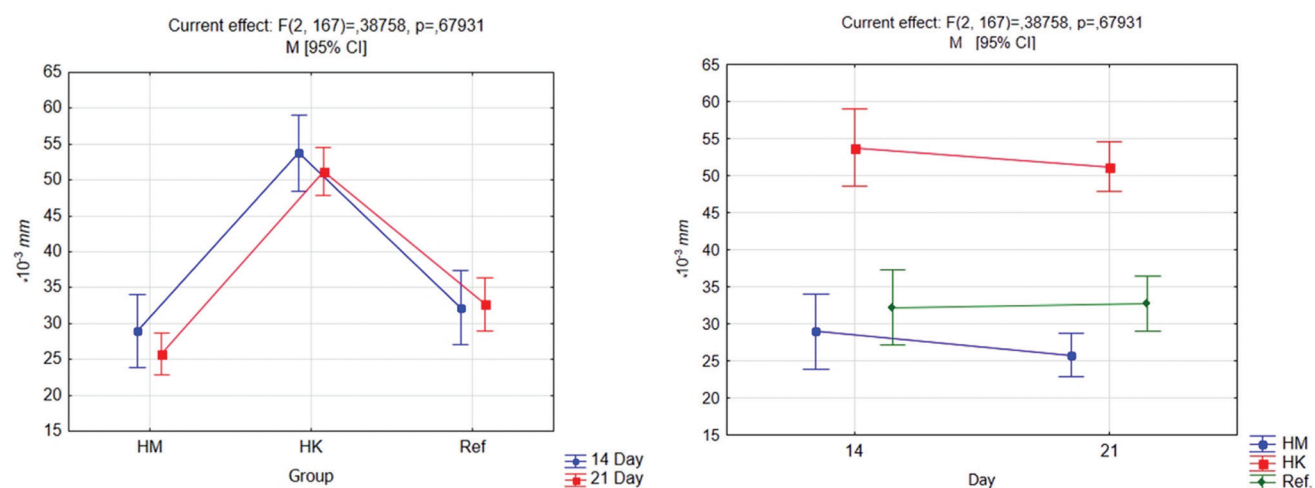


Рис. 3. Лінійна модель 2-Way ANOVA, що характеризує зміни показник ТЕ: а) – залежно від складу ТЗ; б) – залежно від тривалості впливу ТЗ

тичну активність, що виражалася у зниженні індексу mPASI на 14-ту та 21-шу добу лікування. Спостерігалось поступове зменшення клінічних проявів псоріазоподібного ураження шкіри у тварин: еритеми, інфільтрації та десквамації. Експериментальні дослідження підтвердили, що ОНМ сприяє покращенню проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у глибокі шари шкіри, що пов'язано з його властивістю діяти як природний пенетрант, підсилюючи трансдермальну доставку активних фармацевтичних інгредієнтів.

Застосування тест-зразка мазі, що містить 10% ОНМ у комбінації з 3% СК (експериментальна група «НМ»), забезпечувало синергічний терапевтичний ефект. Саліцилова кислота завдяки своїй кератолітичній дії, сприяла зменшенню гіперкератозу та покращенню проникнення активних компонентів. Встановлено, що цей ТЗ є перспективним для лікування псоріазу завдяки його здатності знижувати вираженість основних симптомів захворювання (еритеми, інфільтрації та лущення), що підтверджено динамікою зниження індексу mPASI.

Препарат порівняння (крем з 1% гідрокортизону бутиратом; експериментальна група «ПП») продемонстрував очікувану антипсоріатичну дію. Однак за динамікою зниження індексу mPASI, він поступався ТЗ, що містить комбінацію 10% очищеного нафталанового масла і 3% саліцилової кислоти.

Очищене нафталанове масло характеризувалося сприятливим профілем безпеки, що підтверджено відсутністю місцево-подразнювальної дії та негативного впливу на загальний стан тварин при тривалому застосуванні. Це відкриває перспективи для його подальшого використання як допоміжної речовини у складі дерматологічних засобів для лікування псоріазу та інших дерматологічних захворювань, що супроводжуються порушенням процесів кератинізації. Важливо, що ОНМ не знижує активність, а навпаки підсилює ефект комбінації, зокрема з СК, завдяки підвищенню її біодоступності в різні шари шкіри.

ВИСНОВКИ

Результати проведених експериментальних досліджень показали, що нові топічні лікарські форми, створені на основі очищеного нафталанового масла (ОНМ), у формі крему та мазі, демонструють виражену терапевтичну дію при місцевому застосуванні у мишей з експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри. Ефективність досліджуваних тест-зразків з 10% ОНМ співставна з дією препарату порівняння – мазі з 1% гідрокортизоном бутиратом.

Тест-зразок крему з 10% очищеним нафталановим маслом (ОНМ) виявив помірну антипсоріатичну активність, що проявлялася зниженням індексу mPASI, поступовим зменшенням еритеми, інфільтрації та десквамації.

Мазь із 10% ОНМ у комбінації з 3% саліциловою кислотою продемонструвала виражений терапевтичний ефект завдяки синергічній дії компонентів. Саліцилова кислота виявила кератолітичний ефект, сприяючи зменшенню гіперкератозу та підвищенню проникності активних речовин у глибокі шари шкіри.

Отримані в ході проведених досліджень результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення очищеного нафталанового масла, як нової допоміжної речовини у складі топічних засобів для лікування псоріазу та інших дерматологічних захворювань, що супроводжуються гіперкератозом. Комбінація ОНМ із саліциловою кислотою є особливо перспективною завдяки синергічному ефекту цих компонентів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Damiani G, Bragazzi NL, 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 (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:743180. DOI: 10.3389/fmed.2021.743180.
2. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2022 Jun 10;13:880201. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880201.
 3. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00032. DOI: 10.2340/00015555-3386..
 4. Ramic L, Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Jun;21(6):631-642. DOI: 10.1111/ddg.15042.
 5. Adigozalova VA. Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan Journal of Physiology*. 2023;38(1):48–56. DOI: <https://doi.org/10.59883/ajp.52>
 6. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017 Jul-Aug;8(4):235-245. DOI: 10.4103/2229-5178.209622.
 7. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Jan;38(1):16-24. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x.
 8. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD009687. DOI: 10.1002/14651858.CD009687.pub2.
 9. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):262-6. DOI: 10.2340/00015555-0642.
 10. van de Kerkhof PC, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):495-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01198.x.
 11. Zaychenko G, Gorchakova N, Horbach A, Stan I, Simonov P. Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2024;3:52–61. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52>
 12. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009 May 1;182(9):5836-45. DOI: 10.4049/jimmunol.0802999.
 13. van der Fits L, Mourits S, Voerman et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009 May 1;182(9):5836-45. DOI: 10.4049/jimmunol.0802999.
 14. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *J Invest Dermatol*. 2017 Mar;137(3):546-549. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.024.
 15. Zaichenko G, Horbach A, Stan I. [Experimental modeling of psoriasis-like skin lesions in inbred BALB/c mice]. In: Continuous Professional Development of Pharmaceutical Workers: Current State, Issues, and Prospects; November 1–2, 2023; Kharkiv. p. 271–3. [in Ukrainian].
 16. Bagrii MM, Dibrova VA, et al.; Edited by Bagrii MM, Dibrova VA. *Metodyky Morfolohichnykh Doslidzhen: Monohrafiia [Morphological Research Methods: A Monograph]*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. [in Ukrainian]
 17. Lang TA, Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers*. 2nd ed. Philadelphia (PA): ACP Press; 2006. 490 p.

Article history:

Received: 17.12.2024

Revision requested: 21.12.2024

Revision received: 15.01.2025

Accepted: 25.03.2025

Published: 30.03.2025

THE EFFECT OF REFINED NAFTALAN OIL IN TOPICAL FORMULATIONS ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN SKIN WITH EXPERIMENTAL PSORIASIS

¹ *Horbach A. O.,* ¹ *Stan I. U.,* ² *Luhovskyi S. P.,* ¹ *Zaychenko G. V.*

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine:
Kyiv, Ukraine*

anna.gobach7@gmail.com

Background. Psoriasis is a chronic autoimmune disease that significantly impairs the quality of life of patients and is characterized by epidermal hyperproliferation, inflammatory infiltration, and disrupted keratinization processes. Despite the wide range of existing therapeutic approaches, many drugs are associated with adverse effects that limit their long-term use. This substantiates the need for developing new topical agents with high efficacy and a favorable safety profile.

Aim: to investigate morphological changes in the skin and assess the efficacy of novel topical formulations containing refined Naftalan oil (RNO) in cream and ointment forms in a mouse model of experimentally induced psoriatic skin lesions.

Materials and methods. The study was conducted on adult BALB/c mice of both sexes (n=34). Psoriatic lesions were induced by daily application of 5% imiquimod to a depilated area of the back skin over 9 days. After the development of pathological changes, the following test samples were applied: a cream containing 10% refined Naftalan oil and an ointment with 10% refined Naftalan oil combined with 3% salicylic acid. A cream containing 1% hydrocortisone butyrate was used as a reference preparation. Therapeutic efficacy was evaluated by monitoring the dynamics of the mPASI index over 21 days.

Results. The test sample of cream containing 10% refined Naftalan oil demonstrated a moderate antipsoriatic effect, manifested by reductions in erythema, infiltration, and desquamation. The ointment containing 10% refined Naftalan oil and 3% salicylic acid exhibited a more pronounced therapeutic effect due to the synergistic action of its components, which includes the keratolytic action of salicylic acid and enhanced penetration of active substances into deeper skin layers. The reference preparation showed lower efficacy compared to the combined test sample.

Conclusion. Refined Naftalan oil demonstrated a favorable safety profile for topical use and the ability to enhance the penetration of active pharmaceutical ingredients into deeper layers of the skin. The combination of refined Naftalan oil with salicylic acid provides a synergistic therapeutic effect, confirmed by macro- and microscopic evaluations of skin condition, which opens up prospects for the use of these substances in dermatological preparations for psoriasis treatment.

Key words: experimental psoriasis, morphological skin changes, cream, ointment, refined Naftalan oil, combination of salicylic acid with refined Naftalan oil.