

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Стан Ірина Юріївна

УДК 615.454.1.015.1.099:616.517-085-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І
ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ДЕРМАЛЬНИХ
ПРЕПАРАТІВ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____

І. Ю. Стан

Науковий керівник Зайченко Ганна Володимирівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Стан І. Ю. Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, спеціальність 226 – Фармація, промислова фармація, 22 – Охорона здоров'я, Україна, Київ, 2025 р.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фармакологічних і токсикологічних властивостей м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом (ОНМ) з метою експериментального обґрунтування доцільності створення лікарських препаратів з даною субстанцією, призначених для терапії псоріазу.

Псоріаз є поширеним системним захворюванням, яке негативно впливає на якість життя пацієнтів та має тенденцію до розвитку тяжких форм. Сучасні методи корекції даної патології не є повністю задовільними з огляду на клінічну результативність. Тривале використання топічних глюкокортикостероїдів, аналогів вітаміну D та ретиноїдів часто супроводжується побічними ефектами, що обмежує їх застосування. Таким чином, актуальним є створення нових ефективних препаратів з прийнятним профілем безпеки, при цьому перевагу доцільно надати комбінованим лікарським формам для топічного застосування, активні інгредієнти яких посилюватимуть ефект один одного, проявляючи синергізм.

Перспективним напрямком вирішення складного питання з оптимізації терапії псоріазу може бути розробка та впровадження нових лікарських препаратів для зовнішнього застосування на основі ОНМ. Дана субстанція, отримана з нафталанської нафти, згідно з даними літератури має протизапальні та регенеративні властивості, у дослідженнях продемонстрована її ефективність при таких дерматологічних захворюваннях, як екзема та псоріаз. При цьому механізм дії ОНМ та фармакологічні ефекти його комбінацій з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) залишаються недостатньо вивченими.

У зв'язку з вищевказаним, фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм з ОНМ із антипсоріатичною дією виглядає як актуальне завдання сучасної фармації та медицини.

На першому етапі було проведене скринінгове дослідження з метою обрання тест-зразку-лідера серед мазей із нафтопродуктами та саліциловою кислотою (СК). Остання часто застосовується у поєднанні з топічними глюкокортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину у якості пенетранту для полегшення накопичення АФІ у псоріатичних бляшках. СК зменшує міжклітинну когезію рогових клітин, модифікує міжклітинний матрикс, при цьому не впливаючи на проліферацію базальних кератиноцитів, а також проявляє помірний протизапальний та протисвербіжний ефекти. Здатність СК розм'якшувати роговий шар епідермісу, полегшувати відлущування і нормалізувати процеси кератинізації свідчить на користь включення даної субстанції до складу комбінованих топічних лікарських препаратів як перспективного антипсоріатичного агенту.

В умовах моделювання карагенін-індукованого набряку у щурів не було виявлено місцевоподразнювальної дії при однократному топічному застосуванні досліджуваних тест-зразків мазей із нафтопродуктами та СК. Це свідчить на користь сприятливого профілю безпеки композицій при короткотривалому нанесенні на шкіру експериментальних тварин.

Результати дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків з нафтопродуктами та СК вказали на високу аналгетичну активність. Спостерігалось суттєве підвищення порогу больової чутливості (ПБЧ) на 42,5–98,3% в обидві фази запального процесу порівняно з контролем патології, на відміну від препарату порівняння (гідрокортизону ацетат 1%), який проявив значено меншу активність. Найвищий показник аналгетичної активності продемонстрував тест-зразок, що містив 10% нафталанської нафти, на рівні 98,3%.

Тест-зразки не проявили вираженої протинабрякової активності в умовах експериментального запалення. Відмічена тенденція до послаблення набряку через 2 години після індукції запалення у групі застосування тест-зразку мазі з ОНМ 10% та СК 3% – на 1,9% у порівнянні з групою контролю патології. Натомість, у групі

нанесення мазі з нафталанською нафтою 10% спостерігали більш виражений набряк навіть порівняно з контролем патології, на 8,9% та 13,5% через 2 та 4 години, відповідно.

Тест-зразок мазі з ОНМ 10% та СК 3%, з огляду на результати даного скринінгового дослідження, був прийнятий як найбільш перспективний для проведення подальших експериментів з визначення фармакологічної активності та безпеки. Рішення засновувалося на аналізі сукупності параметрів безпеки та ефективності, а саме, на відсутності місцевоподразнювальної дії, підвищенні ПБЧ на 42,5% та 52,2% через 2 та 4 години після індукції запалення, відповідно, порівняно з контролем патології та тенденції до послаблення набряку через 2 години після введення карагеніну – на 1,9% у порівнянні з контролем патології.

У рамках наступного етапу досліджень визначали ефективність ОНМ на моделі експериментально індукованого псоріазу за морфологічними та гістологічними змінами шкіри мишей. Псоріазоподібне ураження шкіри моделювали нанесенням крему з іміквімодом у дозі 62,5 мг на поголену ділянку шкіри спини площею 6 см² щоденно протягом 9 діб.

Ефективність досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм з ОНМ 10% у рамках моделі псоріазоподібного ураження шкіри виявилася співставною з дією препарату порівняння – крему з гідрокортизону бутиратом 1%. При цьому серед тест-зразків з ОНМ більш виражену антипсоріатичну активність проявила мазь з ОНМ 10% та СК 3%, що виражалось у зниженні індексу mPASI (модифікований індекс площі та тяжкості псоріазу) на 52,4%, зменшенні еритеми, інфільтрації та десквамації у тканинах шкіри порівняно з контролем патології.

Співставність антипсоріатичного ефекту мазі з ОНМ 10% та СК 3% та крему з гідрокортизону бутиратом 1% також прослідковувалася у показнику товщини епідермісу, який на 14 та 21 добу експерименту для обох тест-зразків не відрізнявся від групи інтактного контролю. При цьому виявлена перевага комбінації ОНМ з СК за даним показником у порівнянні з кремом з ОНМ 10% – на 46,6% менша товщина епідермісу на 21 добу експерименту, що може вказувати на синергічну дію ОНМ та СК.

На моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей тест-зразки з ОНМ не проявляли аллогенної дії. Мазь з ОНМ 10% та СК 3% на 14 добу лікування виявила на 12,9% вищий ПБЧ порівняно з кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% та тенденцію до вищого значення ПБЧ порівняно з тест-зразками кремів з бетаметазону дипропіонатом 0,064%.

За додаткової індукції больової реакції карагеніном (уведення під підошовний апоневроз задньої кінцівки миші 0,1 мл 1% розчину карагеніну) у всіх групах нанесення тест-зразків з ОНМ спостерігали підвищення ПБЧ через 4 години після введення флогогену. У тест-зразків мазі з ОНМ 10% та СК 3%, кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% та кремом з ОНМ 10%, бетаметазону дипропіонатом 0,064% та сечовиною 10% також відмічали більші значення ПБЧ порівняно з групою контролю патології. Дані спостереження свідчать на користь аналгетичної дії м'яких лікарських форм з ОНМ.

Найвищу протинабрякову дію через 2 години після введення карагеніну відмічали у групі нанесення мазі з ОНМ 10% та СК 3% (показник протинабрякової активності (ПНА) 78,6%), а через 4 години – у групі застосування крему з ОНМ 10% та сечовиною 10% (ПНА 91,7%). При цьому, у групі тест-зразку мазі з ОНМ 10% та СК 3%, на відміну від інших груп нанесення тест-зразків з ОНМ, взагалі не спостерігали статистично значущого збільшення об'єму стопи тварин протягом експерименту.

Результати даного етапу експериментальних досліджень *in vivo* показали, що нові топічні лікарські форми, створені на основі ОНМ, демонструють виражену терапевтичну дію при місцевому застосуванні у мишей з експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри. Доцільним було визнане проведення подальших досліджень з визначення ефективності та безпеки мазі з ОНМ 10% та СК 3% при впливі на кератиноцити *in vitro* з метою вивчення можливих механізмів дії, прогнозування особливостей фармакодинаміки.

У ході експозиції з кератиноцитами людини лінії HaCaT та модифікованими кератиноцитами з псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P було встановлено, що останні є більш чутливі до мазі з ОНМ 10% та СК 3%. Показник

IC₅₀ (концентрація, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин) відносно HaCaT/P становив $0,13 \pm 0,01\%$ як при фарбуванні кристалічним фіолетовим, так і в умовах МТТ-тесту, тоді як для HaCaT спостерігали значення $0,39 \pm 0,01\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$, відповідно. Це свідчить як про відносну безпеку мазі з ОНМ 10% та СК 3% при впливі на нормальні кератиноцити, так і про наявність антипсоріатичної активності в умовах взаємодії з патологічно зміненими клітинами.

Встановлено, що експозиція клітин сублінії HaCaT/P з маззю з ОНМ 10% та СК 3% призводить до збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу, що дозволяє скласти уявлення про один з аспектів механізму дії даної комбінації – відтворення балансу між апоптозом і проліферацією у псоріатично змінених клітинах шкіри. На користь антипсоріатичної дії мазі з ОНМ 10% та СК 3% шляхом посилення апоптозу уражених клітин свідчило також збільшення рівня продукції активних форм кисню у клітинах HaCaT/P у 2,5 рази порівняно з контролем після експозиції клітин з досліджуваною комбінацією.

Комбінація ОНМ 10% та СК 3% також сприяла зниженню на 67,4% продукції Іл-8 клітинами з псоріазоподібним фенотипом, порівняно з контролем. Це вказує на протизапальну активність досліджуваної комбінації, яка може полягати у пригніченні нейтрофільного компоненту запалення. Водночас, не спостерігалось впливу мазі з ОНМ 10% та СК 3% на Іл-1 β який є одним з важливих медіаторів запалення при псоріазі. Отже, вдалося скласти більш точкове уявлення про механізм дії комбінації.

Результати проведених експериментальних досліджень обґрунтовують перспективність подальшого вивчення мазі з ОНМ 10% та СК 3% з метою створення оригінального лікарського препарату для терапії псоріазу.

Ключові слова: очищене нафталанове масло, саліцилова кислота, псоріаз, антипсоріатична активність, аналгетична активність, протизапальна активність, безпека, мазь, дерматологічні засоби, фармакологічна активність, крем, фармацевтична композиція, м'які лікарські форми, лікарські засоби.

Список публікацій здобувача:

1. Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
2. Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 85–93. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.11> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
3. Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
4. Дослідження анальгетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
5. Зайченко Г. В. Експериментальне моделювання псоріазоподібного ураження шкіри у інбредних мишей лінії BALB/c / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 1–2 листопада 2023 р. : матеріали. – Харків: Вид-во НФаУ. – 2023. – С. 271–273.

6. Ренесанс нафтопрепаратів, що містять очищене нафталанове масло, і обґрунтування перспективи розробки на їх основі антипсоріатичних лікарських засобів / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, Н. О. Горчакова // Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів, 13–14 червня 2024 р. : матеріали. – К., 2024. – С. 275.

7. Морфологічна оцінка терапевтичної дії нових топічних засобів з очищеним нафталановим маслом при експериментальному псоріазі / Г. В. Зайченко, С. П. Луговський, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Теорія та практика сучасної морфології : Восьма Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 6–8 листопада 2024 р. : матеріали. – Дніпро: ДДМУ. – 2024. – С. 56–57.

8. Синергізм очищеного нафталанового масла та саліцилової кислоти на моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей / І. Ю. Стан, В. Є. Щиголь, П. В. Сімонов // Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 28 лютого 2025 р. : матеріали. – К.: Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2025. – Т. 153, № 1 (спеціальний випуск). – С. 176–177.

ANNOTATION

Stan I. U. Experimental study of the pharmacological and toxicological properties of new dermal combination drugs for psoriasis treatment. Qualification scientific work, manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 226 – Pharmacy, Industrial Pharmacy, 22 – Healthcare, Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to studying the pharmacological and toxicological properties of soft dosage forms containing purified naftalan oil (PNO) to provide an experimental rationale for developing medicinal products with this substance for psoriasis therapy.

Psoriasis is a widespread systemic disease that negatively affects patients' quality of life and tends to progress to severe forms. Modern methods for correcting this pathology remain unsatisfactory in terms of clinical effectiveness. The prolonged use of topical glucocorticosteroids, vitamin D analogs, and retinoids is often accompanied by side effects, limiting their application. Thus, developing new effective drugs with an acceptable safety profile remains relevant, with a preference for combined topical formulations whose active ingredients enhance each other's effects through synergy.

A promising direction in optimizing psoriasis therapy may be developing and introducing new topical drugs based on PNO. This substance, derived from naftalan oil, has demonstrated anti-inflammatory and regenerative properties in literature reports, showing efficacy in treating dermatological conditions such as eczema and psoriasis. However, the mechanism of action of PNO and its pharmacological effects in combination with other active pharmaceutical ingredients remain insufficiently studied.

Given the above, the pharmacological study of soft dosage forms with PNO exhibiting anti-psoriatic effects is a relevant task for modern pharmacy and medicine.

At the first stage, a screening study was conducted to select the leading test sample among ointments containing petroleum products and salicylic acid (SA). The latter is frequently used in combination with topical glucocorticosteroids and calcineurin inhibitors as a penetration enhancer to facilitate the accumulation of active

pharmaceutical ingredients in psoriatic plaques. SA reduces intercellular cohesion of corneocytes, modifies the intercellular matrix without affecting basal keratinocyte proliferation, and has moderate anti-inflammatory and antipruritic effects. Its ability to soften the stratum corneum, facilitate desquamation, and normalize keratinization processes supports its inclusion in combined topical formulations as a promising anti-psoriatic agent.

In carrageenan-induced edema model in rats, the tested ointment samples containing petroleum products and SA did not exhibit a local irritant effect upon single topical application, indicating a favorable safety profile for short-term skin application in experimental animals.

The study of the antinociceptive activity of test samples containing petroleum products and SA revealed significant analgesic activity, with a notable increase in pain threshold (PT) by 42.5–98.3% in both inflammatory phases compared to the pathology control. This was in contrast to the reference drug (1% hydrocortisone acetate), which showed significantly lower activity. The highest analgesic activity (98.3%) was demonstrated by the test sample containing 10% naftalan oil.

The test samples did not exhibit pronounced anti-edematous activity in experimental inflammation. However, a tendency toward edema reduction was observed two hours after inflammation induction in the group treated with the ointment containing 10% PNO and 3% SA, with a 1.9% reduction compared to the pathology control. Conversely, the group receiving the 10% naftalan oil ointment showed more pronounced edema, even exceeding the pathology control by 8.9% and 13.5% after two and four hours, respectively.

Based on the screening study results, the ointment containing 10% PNO and 3% SA was selected as the most promising for further pharmacological activity and safety experiments. The decision was based on an analysis of safety and effectiveness parameters, including the absence of a local irritant effect, PT increase by 42.5% and 52.2% two- and four-hours post-inflammation induction, respectively, and a tendency for edema reduction (1.9% decrease two hours post-carrageenan injection compared to pathology control).

At the next research stage, the effectiveness of PNO was assessed in an experimentally induced psoriasis model based on morphological and histological skin changes in mice. Psoriasis-like skin lesions were induced by applying 62.5 mg of imiquimod cream daily for nine days to a shaved 6 cm² back area.

The effectiveness of the test samples with 10% PNO soft dosage forms in the psoriasis-like skin lesion model was comparable to that of the reference drug, 1% hydrocortisone butyrate cream. Among PNO test samples, the ointment with 10% PNO and 3% SA exhibited the most pronounced anti-psoriatic activity, reducing mPASI index (the modified psoriasis area and severity index) by 52.4%, as well as decreasing erythema, infiltration, and desquamation compared to the pathology control.

The comparable anti-psoriatic effect of the ointment with 10% PNO and 3% SA and the 1% hydrocortisone butyrate cream was also evident in epidermal thickness, which, by days 14 and 21, did not differ from the intact control group for both test samples. Notably, the combination of PNO and SA showed superior effectiveness in this parameter compared to the 10% PNO cream alone, with a 46.6% thinner epidermis by day 21, suggesting a synergistic action of PNO and SA.

In the psoriasis-like skin lesion model, PNO test samples did not exert algogenic effect. By day 14 of treatment, the ointment with 10% PNO and 3% SA showed a 12.9% higher PT than the cream with 10% PNO and 10% urea and a tendency for a higher PT compared to betamethasone dipropionate 0.064% cream.

Following carrageenan-induced pain reaction (subplantar injection of 0.1 mL of 1% carrageenan solution in mice), all PNO test samples demonstrated increased PT four hours post-inflammatory agent administration. The ointment with 10% PNO and 3% SA, the cream with 10% PNO and 10% urea, and the cream with 10% PNO and 0.064% betamethasone dipropionate and 10% urea exhibited significantly higher PT values than the pathology control group, confirming their analgesic effects.

The highest anti-edematous effect two-hours post-carrageenan injection was observed in the group treated with the ointment with 10% PNO and 3% SA (anti-edematous activity index = 78.6%), while by four hours, the highest anti-edematous activity index (91.7%) was noted in the group treated with the cream with 10% PNO and

10% urea. Unlike other PNO formulations, the group treated with the ointment with 10% PNO and 3% SA did not exhibit a statistically significant increase in paw volume during the experiment.

The results of *in vivo* experimental studies demonstrated that the new topical formulations based on PNO exhibit pronounced therapeutic effects in mice with experimentally induced psoriasis-like skin lesions. Further studies on the effectiveness and safety of the ointment with 10% PNO and 3% SA, particularly its effects on keratinocytes *in vitro*, were deemed appropriate for exploring possible mechanisms of action and predict pharmacodynamic features.

Exposure of HaCaT human keratinocytes and psoriasis-like phenotype keratinocytes of HaCaT/P subline to the ointment with 10% PNO and 3% SA revealed that the latter cells were more sensitive. The IC₅₀ value (concentration causing cytotoxicity in 50% of cells) was $0.13 \pm 0.01\%$ for HaCaT/P cells in both crystal violet staining and MTT assay conditions and $0.39 \pm 0.01\%$ and $0.41 \pm 0.02\%$ for HaCaT cells, respectively, indicating the ointment's relative safety for normal keratinocytes and its anti-psoriatic activity against pathologically altered cells.

It was found that the exposure of HaCaT/P subline cells to the ointment with 10% PNO and 3% SA led to an increase in the percentage of cells at all stages of apoptosis. This allows for an understanding of one aspect of the mechanism of action of this combination – restoring the balance between apoptosis and proliferation in psoriatic skin cells. The antipsoriatic effect of the ointment with 10% PNO and 3% SA via enhanced apoptosis of affected cells was further supported by a 2.5-fold increase in the production of reactive oxygen species in HaCaT/P cells compared to the control after exposure to the tested combination.

The combination of 10% PNO and 3% SA also contributed to a 67.4% reduction in IL-8 production by cells with a psoriatic-like phenotype compared to the control. This indicates the anti-inflammatory activity of the tested combination, which may involve the suppression of the neutrophilic component of inflammation. At the same time, no effect of the ointment with 10% PNO and 3% SA on IL-1 β , one of the key mediators of

inflammation in psoriasis, was observed. Therefore, a more precise understanding of the mechanism of action of the combination was achieved.

The results of the experimental studies conducted justify the prospect of further investigation of the ointment with 10% PNO and 3% SA with the aim of developing an original medicinal product for psoriasis treatment.

Keywords: purified naftalan oil, salicylic acid, psoriasis, anti-psoriatic activity, analgesic activity, anti-inflammatory activity, safety, ointment, dermatological products, pharmacological activity, cream, pharmaceutical composition, soft dosage forms, medications.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ПСОРІАЗ ЯК МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНЕ СИСТЕМНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ (огляд літератури).....	23
1.1 Псоріаз: епідеміологія та особливості етіопатогенетичних механізмів захворювання.....	23
1.2 Клінічні прояви псоріазу залежно від тяжкості перебігу патології.....	31
1.3 Сучасні підходи до фармакокорекції дерматологічних захворювань, що супроводжуються підвищеною десквамацією.....	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	48
РОЗДІЛ 3. СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ МАЗЕЙ З ОЧИЩЕНИМ НАФТАЛАНОВИМ МАСЛОМ ТА САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ.....	65
3.1 Дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків мазей з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою в умовах моделі карагенін-індукованого набряку.....	66
3.2 Визначення протинабрякової активності тест-зразків мазей з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою в умовах моделі карагенін-індукованого набряку.....	68
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЧИЩЕНОГО НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНОГО ПСОРІАЗУ.....	72
4.1 Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних лікарських форм на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі.....	72
4.2 Дослідження аналгетичної та протинабрякової активності очищеного нафталанового масла на моделі псоріазу.....	77

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ КОМБІНАЦІЇ НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА З САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ У КЛІТИННИХ ТЕСТ-СИСТЕМАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ПСОРИАЗУ.....	86
5.1 Життєздатність кератиноцитів людини лінії HaCaT та кератиноцитів із псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P після їх експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою.....	86
5.2 Дослідження рівня апоптозу та продукції активних форм кисню в клітинах сублінії HaCaT/P з псоріазоподібними характеристиками при застосуванні комбінації очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою.....	90
5.3 Оцінка продукції інтерлейкіну 8 та інтерлейкіну 1 β клітинами сублінії модифікованих кератиноцитів людини HaCaT/P після їх експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою.....	93
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	97
ВИСНОВКИ.....	107
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	110
ДОДАТКИ.....	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

АФК – активні форми кисню;

БД – бетаметазону дипропіонат;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

ОНМ – очищене нафталанове масло;

ОНМ-БД – очищене нафталанове масло 10% та бетаметазону дипропіонат 0,064%;

ОНМ-БД-С – очищене нафталанове масло 10%, бетаметазону дипропіонат 0,064% та сечовина 10%;

ОНМ-С – очищене нафталанове масло 10% та сечовина 10%;

ОНМ-СК – очищене нафталанове масло 10% та саліцилова кислота 3%;

ПБЧ – поріг больової чутливості;

ПНА – протинабрякова активність;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

РНК – рибонуклеїнова кислота;

СК – саліцилова кислота;

ТЕ – товщина епідермісу;

ТКС – топічний кортикостероїд;

HLA – система лейкоцитарних антигенів людини;

IC₅₀ – концентрація, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин;

mPASI – модифікований індекс площі та тяжкості псоріазу.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Псоріаз є поширеним системним захворюванням, яке негативно впливає на якість життя пацієнтів та має тенденцію до розвитку тяжких форм. Сучасні методи корекції даної патології не є повністю задовільними з огляду на клінічну результативність. Актуальним є створення нових ефективних препаратів з прийнятним профілем безпеки, при цьому перевагу доцільно надавати комбінованим лікарським формам для топічного застосування [66, 174, 176].

Перспективним напрямком вирішення складного питання з оптимізації терапії псоріазу може бути розробка та впровадження нових лікарських препаратів для зовнішнього застосування на основі очищеного нафталанового масла (ОНМ).

У зв'язку з вищевказаним, фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм з ОНМ із антипсоріатичною дією є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця відповідно до плану наукових досліджень за темою «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер держреєстрації 0123U101124). Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей мазей з ОНМ і саліциловою кислотою (СК) як обґрунтування доцільності розробки нових дермальних препаратів комбінованого складу для топічного лікування псоріазу.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

1. Провести скринінгове дослідження з пошуку оптимального складу мазі з ОНМ з огляду на аналгетичний та протинабряковий ефекти.

2. Оцінити за показниками макро- та мікроскопічного стану шкіри ефективність мазі з ОНМ і СК при псоріазоподібному ураженні шкіри у мишей.

3. Дослідити аналгетичну та протинабрякову активність тест-зразків м'яких лікарських форм з ОНМ на моделі псоріазоподібного ураження шкіри та за додаткової індукції запалення карагеніном.

4. Порівняти ефективність тест-зразка-лідера ОНМ з СК з кортикостероїдом гідрокортизону бутиратом топічної дії при псоріазоподібному ураженні шкіри у мишей

5. Вивчити окремі параметри безпеки та елементи механізму антипсоріатичної дії комбінації ОНМ з СК у клітинних тест-системах при експериментальному моделюванні псоріазу *in vitro*.

Об'єкт дослідження: фармакокорекція псоріазу.

Предмет дослідження: фармакологічні властивості ОНМ за умов експериментальних моделей псоріазоподібного ураження шкіри *in vitro* та *in vivo*; антипсоріатична, аналгетична, протинабрякова дія.

Методи дослідження. Фармакологічні (моделювання псоріазоподібного ураження шкіри під дією іміквімоду, моделювання карагенін-індукованого набряку, вимірювання порогу больової чутливості (ПБЧ), оцінка набряку за допомогою плетизмометра, визначення рівня апоптозу методом проточної цитометрії); імунологічні (оцінка рівня продукції Іл-8 та Іл-1 β клітинами); клінічні (визначення інтенсивності шкірних проявів псоріазу); токсикологічні (встановлення ІС₅₀ при фарбуванні клітин кристалічним фіолетовим та в умовах МТТ-тесту, визначення рівня продукції активних форм кисню (АФК) клітинами), гістологічні (дослідження морфологічного стану шкіри), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування мазі з комбінацією ОНМ та СК для терапії псоріазу.

Отримано нові дані щодо вибору оптимального тест-зразку м'якої лікарської форми з прийнятним профілем безпеки та аналгетичною і протинабряковою активністю для подальших досліджень як антипсоріатичного агенту. Так, у

скринінговому дослідженні, в умовах моделювання карагенін-індукованого набряку у щурів, тест-зразком-лідером обрана мазь з ОНМ 10% та СК 3% за комбінацією параметрів безпеки та ефективності, а саме, відсутністю місцевоподразнювальної дії, підвищенням ПБЧ на 42,5% та 52,2% через 2 та 4 години після індукції запалення, відповідно, порівняно з контролем патології та тенденцією до послаблення набряку через 2 години після введення карагеніну – на 1,9% у порівнянні з контролем патології.

Встановлено антипсоріатичний ефект мазі з ОНМ 10% та СК 3% в умовах моделі псоріазоподібного ураження шкіри мишей, який був співставний з дією препарату порівняння кремом з гідрокортизону бутиратом 1% та виражався у зниженні модифікованого індексу площі та тяжкості псоріазу (mPASI) на 52,4%, зменшенні еритеми, інфільтрації та десквамації у тканинах шкіри порівняно з контролем патології, а також відновленні товщини епідермісу (TE) до значень інтактного контролю. При цьому виявлена перевага комбінації за даним показником у порівнянні з кремом з ОНМ 10% – на 46,6% менша товщина епідермісу на 21 добу експерименту, що може вказувати на синергічну дію ОНМ та СК.

Вперше доведено, що в умовах моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей тест-зразки з ОНМ не проявляли аллогенної дії. Мазь з ОНМ 10% та СК 3% на 14 добу лікування виявила на 12,9% вищий вплив на ПБЧ порівняно з кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% та тенденцію до вищого значення ПБЧ порівняно з тест-зразками кремів з бетаметазону дипропіонатом 0,064%. За додаткової індукції больової реакції карагеніном у групі нанесення мазі з ОНМ 10% та СК 3% відмічали на 11,9% більший ПБЧ порівняно з групою контролю патології через 4 години експерименту. Для даного досліджуваного тест-зразка також характерною була найвища проти набрякова активність через 2 години після введення карагеніну, що становила 78,6%.

Вперше вивчено безпеку та антипсоріатичну ефективність мазі з ОНМ 10% та СК 3% у ході експозиції з кератиноцитами людини лінії HaCaT та модифікованими кератиноцитами з псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P, що підтверджувалося значеннями показника IC_{50} $0,39 \pm 0,01\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$

відносно нормальних клітин та $0,13 \pm 0,01\%$ відносно патологічно змінених. Антипсоріатична дія тест-зразка також підтверджена за наступним впливом на кератиноцити сублінії HaCaT/P: кратне збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу, посилення продукції АФК у 2,5 рази, а також зниження продукції Іл-8 на 67,4% порівняно з контролем.

Вперше досліджено молекулярний механізм дії комбінації ОНМ з СК, зокрема їх синергістичний вплив на процеси запалення (поєднання антипростагландинової дії поєднання саліцилату і антилейкотрієнової дії ОНМ).

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Отримані в дисертаційній роботі експериментальні дані доводять наявність антипсоріатичної та аналгетичної фармакологічної активності у ОНМ за умов псоріазу, що поряд із низькою токсичністю обумовлює перспективність досліджуваної субстанції при подальшій розробці лікарських препаратів для зовнішнього застосування для терапії псоріазу.

Практичне значення отриманих результатів доводять наявність антипсоріатичної та аналгетичної фармакологічної активності у ОНМ за умов псоріазу, що поряд із низькою токсичністю обумовлює перспективність досліджуваної субстанції при подальшій розробці лікарських препаратів для зовнішнього застосування для терапії псоріазу. Комбінація ОНМ із саліциловою кислотою виявляє високу ефективність антипсоріатичної дії, відкриває перспективи для розробки з використанням ОНМ лінійки нових антипсоріатичних лікарських засобів топічної дії вітчизняного виробництва для імпортозаміщення в даній фармакотерапевтичній групі. Отримані результати можуть бути використані для формування досьє потенційного лікарського засобу, як підґрунтя доклінічного вивчення, розробки програми подальших клінічних випробувань, складання проекту інструкції для медичного застосування.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр наступних закладів вищої освіти: кафедра фармакогнозії з медичної ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 3 від 13 лютого 2025 р.), кафедра

військової фармації Української військово-медичної академії (протокол № 4 від 14 лютого 2025 р.), кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету (протокол № 3 від 14 лютого 2025 р.), кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 14 від 20 лютого 2025 р.), кафедра фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від 14 березня 2025 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Спільно з науковим керівником були сформовані мета, задачі дисертаційної роботи та розроблені методичні підходи проведення експериментальних досліджень. Особисто автором виконано інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, проаналізовано та узагальнено доступні дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми.

Дисертант особисто виконав переважну більшість експериментальної роботи, самостійно провів аналіз отриманих результатів, їх статистичну обробку, систематизацію та оформлення у дисертаційну роботу. Тест-зразки м'яких лікарських форм надані Науково-технологічним комплексом «Інститут монокристалів» Національної академії наук України (м. Харків) (автор: М. О. Ляпунов). Гістологічні дослідження проведено за консультативної підтримки співробітників Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України» (м. Київ).

Усі розділи дисертації написані власноруч. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень, взято участь у аналізі та узагальненні отриманих даних та написанні статей. В опублікованих у співавторстві наукових працях дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на всеукраїнських наукових конференціях з міжнародною участю. Дисертант брав участь у наступних заходах: Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та

перспективи : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 1–2 листопада 2023 р.); Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів (м. Київ, 13–14 червня 2024 р.); Теорія та практика сучасної морфології : Восьма Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Дніпро, 6–8 листопада 2024 р.); Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених : наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 28 лютого 2025 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 141 сторінці та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи» та 3 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (всього 229 літературних посилань, з яких 17 – кирилицею та 212 – латиницею), додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 93 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПСОРІАЗ ЯК МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНЕ СИСТЕМНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ (огляд літератури)

1.1 Псоріаз: епідеміологія та особливості етіопатогенетичних механізмів захворювання

Особливістю ХХІ століття є суттєва зміна структури захворюваності людини, в тому числі захворювань шкіри. Дерматологія включає понад тисячу різних захворювань шкіри, з поміж них одне з провідних місць займає псоріаз, а на його частку припадає від 0,4 до 8% [15, 16, 160]. За приблизними розрахунками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я у світі нараховується до 200 мільйонів хворих на псоріаз, і кількість їх постійно зростає, в розвинених країнах від псоріазу страждає 1,5–2% населення [16, 55]. Серед населення планети псоріаз зустрічається у 0,1–7% випадків, при цьому в 3/4 випадків захворювання виникає в дитинстві або юності [123, 124], 1/4 – у зрілому або похилому віці незалежно від статі. В Україні псоріаз діагностовано у приблизно 1,5 млн пацієнтів [5, 72, 78, 106, 131, 148, 173].

Псоріаз (лускатий лишай) – хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, що характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням кератинізації, запальною реакцією в дермі [6, 9, 43]. При псоріазі уражається не тільки шкіра, а й суглоби, внутрішні органи, у зв'язку з чим останнім часом все частіше використовується термін «псоріатична хвороба». Пильна увага до цього захворювання обумовлена не лише високою питомою вагою серед дерматозів, а й збільшенням захворюваності, почастищенням тяжких форм, нерідким поєднанням з іншими імуніопосередкованими хворобами (атеросклероз, ожиріння), торпідністю до терапії, зниженням рівня соціальної адаптації, професійної активності та якості життя пацієнтів [15, 73, 178, 179].

Причина захворювання залишається до кінця нез'ясованою, проте існує кілька концепцій генезу псоріазу [179]. Ріст захворюваності зумовлений підвищенням навантаження на організм екологічними факторами, що порушують

захисно-пристосувальні механізми і призводять до структурних і функціональних розладів, насамперед нейроендокринної та імунної систем. Серед тригерних чинників, що сприяють маніфестації та рецидивуванню псоріазу, відмічають психоемоційні (насамперед, хронічний стрес), бактеріально-вірусні, грибові, токсичні, медикаментозні фактори, вагітність та вживання алкоголю [136, 147, 185, 207, 208].

Низка наукових досліджень підтверджують, що псоріаз часто супроводжує грибкова (кандидоз) та/або бактеріальна (епідермальний та золотистий стафілокок, гемолітичний стрептокок) інфекція [17]. У свою чергу, деякі вчені відносять ці інфекції до пускових факторів розвитку псоріазу, тоді як інші фахівці вважають цей факт наслідком вторинного приєднання інфекції, оскільки за певних умов мікрофлора набуває агресивних властивостей, індукуючи десквамацію епідермісу та запальну реакцію шкіри [6, 30, 42, 43, 87, 108, 115, 117, 131].

Крім того, факторами ризику, що сприяють рецидивуванню псоріазу, є кишковий дисбіоз і пов'язані з ним порушення травного тракту, інтоксикація та підвищена резорбція суперантигенів [80, 133, 147, 158].

Відомі випадки розвитку псоріазу після гострих гарячкових захворювань (поліартриту, грипу, скарлатини тощо). Особлива роль належить хронічному тонзиліту, тонзилофарингіту, ларингіту [61, 89, 158].

Як правило, тяжкість перебігу та частота рецидивів у хворих на псоріаз пов'язані з ендокринними та метаболічними порушеннями, тобто у пацієнтів із коморбідною патологією. Серед найбільш поширених: загальний дефіцит мелатоніну, пов'язаний з порушенням добового патерну його секреції; підвищений рівень соматотропіну та інсуліноподібного фактору росту-1 у крові, високий рівень продукції інсуліну при зниженні чутливості тканин до нього, оскільки дані гормони виступають факторами росту багатьох тканин, у тому числі й для кератиноцитів [4, 15, 30, 42, 47, 96, 108, 119, 136, 142].

Порівняльний аналіз виявив широку поширеність та більш тяжкі форми псоріазу серед жінок репродуктивного та раннього менопаузального періоду. На додаток до цього була відзначена можлива повна тимчасова ремісія в період

вагітності з наступним рецидивом після пологів. У зв'язку з цим було висунуто припущення щодо ролі статевих гормонів у розвитку даного захворювання [158].

У деяких хворих псоріаз асоційований з аутоімунним тиреоїдитом або з субклінічним або клінічно вираженим зниженням функції щитоподібної залози (гіпотиреозом), недостатністю кори надниркових залоз (хвороба Аддісона), ревматичними захворюваннями [158, 160, 163, 164, 179, 185]

Псоріаз належить до системних захворювань, що включають комплекс взаємообумовлених патогенетичних ланок: метаболічних, імунологічних, нейроендокринних, генетичних порушень, однак основну роль у виникненні та перебігу псоріазу відводять теорії імунологічних порушень [16, 28, 30, 77, 92, 95, 133, 136].

Більшість робіт, що ґрунтуються на результатах клінічних спостережень, свідчать про розвиток дерматозу після стресових ситуацій. Згідно з гіпотезою, під впливом екзо- та ендогенних подразників з нервової тканини вивільняються нейропептиди, які активують імунокомпетентні клітини (макрофаги, лімфоцити, клітини Лангерганса) та медіатори запалення та ініціюють ланцюг імунних та метаболічних процесів (вивільнення гістаміну, гепарину, лейкотрієнів, простагландину D₂, протеїназ), що призводить до збільшення проникності судин та вазодилатації, сприяючи розвитку ізоморфної реакції [205]. При цьому на клітинах епідермісу в осередках ураження збільшується кількість рецепторів неврального фактору росту. Чим триваліший і сильніший за впливом подразник, тим масивніше вивільнення нейропептидів з термінальних нервових закінчень, аж до розвитку дифузного шкірного ураження [25, 56, 81, 91, 120, 170, 171].

Згідно з гіпотезою генетичної схильності, псоріаз є первинним захворюванням шкіри, при якому порушується нормальний процес дозрівання та диференціювання клітин шкіри і спостерігається надмірний ріст та розмноження (проліферація) цих клітин. При цьому порушення функції епідермісу є первинним. Аутоімунна агресія Т-лімфоцитів та макрофагів проти клітин шкіри, їх інвазія в товщу шкіри та надмірна проліферація, в свою чергу, є вторинною, як реакція

організму на надмірне розмноження «неправильних», незрілих, патологічно змінених кератиноцитів [27, 34, 45, 51, 59, 77, 81].

Дані генетичних досліджень, що дозволяють визначити молекулярні механізми та сигнальні каскадні реакції, вказують на достовірні та багаторазово підтверджені позитивні асоціації псоріазу з антигенами сублокусів системи лейкоцитарних антигенів людини (HLA). Класичний геномний аналіз дозволив ідентифікувати 9 генних локусів на хромосомах, що отримали назву «гени схильності до псоріазу» (PSORS) та номери від 1 до 9 [20]. Нині, окрім цього, виділено два типи маніфестних форм псоріазу: перший тип – з позитивним кореляційним зв'язком з антигенами B13, B17 і Cw6 (у 75% таких хворих захворювання маніфестує в молодому віці до 25 років), та другий тип, при якому хвороба виникає значно пізніше, відсутній зв'язок із системою HLA та сімейним анамнезом, цей тип псоріазу особливо резистентний до лікування [45, 172, 180, 209].

Інша гіпотеза передбачає, що псоріаз є імунопатологічним або аутоімунним захворюванням, при якому надмірний ріст і розмноження (проліферація) клітин шкіри вторинні по відношенню до різних медіаторів запалення, лімфокінів і цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи, та/або по відношенню до аутоімунного ушкодження клітин шкіри, що викликає вторинну регенеративну реакцію (рис. 1.1) [28, 30, 42, 51, 56, 69, 75, 87, 98, 115].

Вже на ранньому субклінічному етапі в результаті дефекту епідермальних структур спостерігається активація імунокомпетентних клітин, підвищення секреції біологічно активних речовин і поява імунопатологічних комплексів. Виявляють відкладення в ураженій шкірі (у паракератотичному роговому шарі, вздовж базальної мембрани, в надсосочковій зоні епідермісу), що відображають взаємодію антигенів рогового шару, антикорнеальних антитіл, імуноглобуліну класу G та комплементу. При дії тригерних факторів у найбільш вразливих ділянках шкіри відбувається первинна обробка антигену в епідермісі клітинами Лангерганса (внутрішньоепідермальні макрофаги), які в результаті міграційної здатності передають інформацію, презентуючи «псоріатичний антиген» Т-хелперам «skin

homing lymphocytes» та активуючи їх за участю головного комплексу гістосумісності [21, 27, 28, 34, 51, 56, 77, 81, 87, 92, 95, 159].

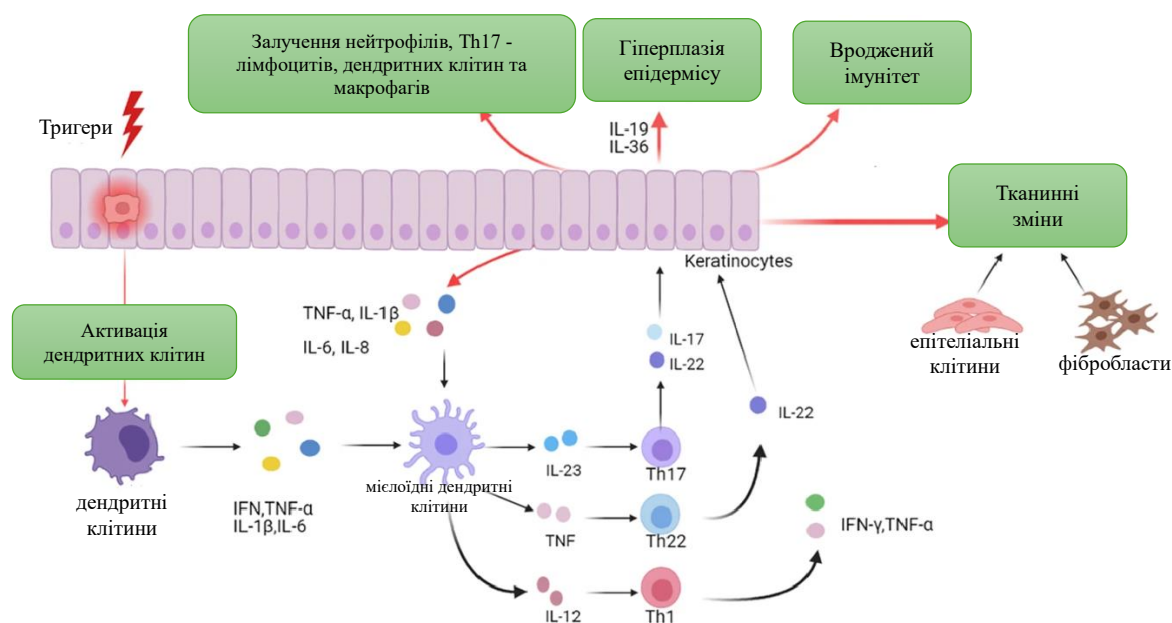


Рисунок 1.1 – Патогенетичні механізми розвитку псоріазу згідно з імунологічною гіпотезою [23]

При цьому антигенпрезентуючі клітини (дермальні дендритні клітини), активність і кількість яких підвищена у верхніх шарах дерми, слугують своєрідним містком між системами вродженого та набутого імунітету. Вони стимулюють проліферацію цитотоксичних Т-клітин-кілерів і Т-хелперів першого типу (домінуючої субпопуляції Т-клітин у псоріатичних бляшках), що секретують різні хімічні сигнали, зокрема наступні цитокіни, що викликають запалення: фактор некрозу пухлини ФНП- α , інтерлейкіни Іл-1 β , Іл-6, Іл-22, інтерферон- γ , та інтерлейкін Іл-22, який веде до посиленої проліферації кератиноцитів та порушення їх нормального дозрівання та диференціювання. У ролі антигенного стимулу, що викликає запалення, ангіогенез і проліферацію імунокомпетентних клітин, виступає дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) зруйнованих кератиноцитів. Реагуючи на цитокіни, що виділяються дендритними та Т-клітинами, кератиноцити також починають продукувати ряд цитокінів, зокрема Іл-1, Іл-6 та ФНП- α , які, у свою чергу, викликають хемотаксис нових імунних клітин у місці запалення, їх

підвищену проліферацію, подальший розвиток та посилення запальної реакції. Доведено, що рівень ФНП- α та збільшення числа рецепторів до нього корелює з активністю псоріазу. При псоріазі, на відміну від червоного плоского лишая, підвищена продукція цитокінів найвиразніше спостерігається в «епіцентрі» зони запального осередку і не завжди відповідає змінам у периферичній крові. Незрілі неактивні внаслідок апоптозу кератиноцити вивільняють ще більше ДНК, яка, у свою чергу, є додатковим антигенним стимулом для дендритних клітин. Виникає так зване «порочне коло» [2, 42, 56, 72, 77, 81, 87, 92, 95, 117, 120, 125, 164, 168, 201].

Одним із найважливіших прозапальних цитокінів, який бере участь у розвитку псоріазу та в багатьох етапах імунної відповіді, є Іл-17А (прототипний ліганд), який діє на різні типи клітин, включаючи ендотеліальні клітини, фібробласти, хондроцити, синовіальні клітини, моноцити і епітеліальні клітини, в тому числі кератиноцити. Іл-17А впливає безпосередньо на кератиноцити та стимулює секрецію ряду молекул, рівень яких піднімається у вогнищі псоріазу, зокрема, цитокінів, антимікробних пептидів і хемокінів, які залучають нейтрофіли, макрофаги і лімфоцити до запального процесу. За умов розвитку алергічної відповіді Іл-17А викликає активацію Т-лімфоцитів [77, 92, 93, 117, 125, 168, 201].

Вважається, що причиною розвитку каскадних імунopatологічних реакцій є дефект регуляторних Т-клітин-супресорів і порушення секреції або активності регуляторного протизапального цитокіну Іл-10 [77, 81, 87, 117, 125, 159].

Опасисті клітини відносять до системи вродженого імунітету; вони інфільтрують шкіру у вогнищі запалення на ранніх термінах формування псоріатичних бляшок та продукують прозапальні фактори, що включають Іл-8, Іл-22 та Іл-17. В дослідженнях була доведена здатність опасистих клітин експресувати мРНК, які кодують Іл-17 та Іл-22, а також вивільняти вказані цитокіни в процесі формування позаклітинних пасток або при дегрануляції, у випадку з Іл-17 під впливом Іл-23. Роль опасистих клітин в експресії Іл-17 вкрай суперечлива і погано вивчена. За результатами одних досліджень, опасисті клітини є основним джерелом Іл-22 в осередках ураження, тоді як Іл-17 більшою мірою експресується Т-

клітинами. Згідно з результатами, отриманими іншими групами вчених, опасисті клітини є одним з основних джерел Іл-17 в осередках ураження при псоріазі, так само як і в шкірі здорових осіб [159, 164, 168, 201].

Нейтрофіли інфільтрують дерму на ранніх стадіях формування псоріатичної бляшки, згодом мігруючи в епідерміс, утворюючи мікроабсцеси Мунро, які є одним із характерних гістопатологічних ознак захворювання. Нейтрофіли є важливим джерелом прозапальних медіаторів, включаючи Іл-17, який одночасно є фактором, що стимулює їх виживання, залучення в осередок запалення (хемотаксис) та активацію. Таким чином, експресія нейтрофілами Іл-17 є своєрідним важливим аутокринним сигналом. Неодноразово описано наявність Іл-17 у цитоплазматичних включеннях у нейтрофілах, проте вкрай спірним залишається питання, чи експресують нейтрофіли матричну рибонуклеїнову кислоту (мРНК), що кодує Іл-17. На сьогоднішній день більшість авторів схиляються до того, що нейтрофіли є резервуаром для Іл-17, який продукується в інших клітинах. Іл-17 запасується в цитоплазмі та вивільняється у позаклітинний простір під час активації нейтрофілів та формування нейтрофільної позаклітинної пастки [159, 168, 201, 227].

Окрім цитокінового пулу, в патогенезі псоріазу важливу роль відіграє порушення в системі антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Виявлено активацію процесів вільнорадикального окиснення, що виражається у підвищенні рівня малонового діальдегіду в плазмі та тетразолієвої активності гранулоцитів на тлі виснаження антиоксидантного захисту організму, а також виражається у пригніченні церулоплазміну плазми та каталази еритроцитів у хворих на псоріаз. Встановлено пряму кореляцію між активністю вільнорадикальних процесів та тяжкістю клінічного перебігу даного захворювання [21, 27, 35, 56, 81, 91, 120, 132].

Продуктами ПОЛ, що лежить в основі вільнорадикальних реакцій, є попередники простагландинів та їх похідних – тромбоксанів та простацикліну. Реакції пероксидації, що постійно проходять у клітинних мембранах, сприяють оновленню їх ліпідного складу та підтримці відповідної активності всіх

ліпідзалежних мембранозв'язаних ферментів, до яких відносяться практично всі ферментні системи організму [118, 134, 136, 167, 184].

ПОЛ є необхідним учасником підтримки структурного гомеостазу організму. Для підтримки ПОЛ на певному оптимальному рівні в організмі функціонує кілька компонентів антиоксидантної системи організму, що відрізняються за своїми властивостями. Цими компонентами є антиоксиданти, які представлені різними сполуками: вітаміни К, Е, С, сечова, α -ліпоєва та аскорбінова кислоти, коензим Q, каротиноїди, білірубін, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза тощо. Порушення в гомеостазі окисно-відновних процесів призводять до «пожежі обміну» та деструкції білків і ліпідів клітинних мембран зі зміною функціональної активності рецепторного апарату клітини та конформаційної зміни молекул, а також порушення роботи лізосомального апарату клітин шкіри, що відповідає за кератинізацію. У результаті патологічних каскадних реакцій ПОЛ формується платформа для реалізації тригерного механізму розвитку псоріазу та/або наростання ступеня тяжкості його перебігу [15, 31, 42, 52, 75, 118, 161, 163, 166, 173, 184].

Отже, враховуючи результати досліджень низки науковців, можна зробити висновок, що патогенез псоріазу не повністю вивчений. У сучасних гіпотезах важлива роль відводиться імуноопосередкованому запаленню, яке обумовлене складними механізмами взаємодії кератиноцитів із клітинами вродженого (мієлоїдні і плазмоцитарні дендритні клітини, макрофаги тощо) та адаптивного імунітету (Т-лімфоцити). Саме від ступеня імунологічних порушень, дисбалансу цитокінової регуляції міжклітинних взаємодій залежить тяжкість перебігу та наслідки захворювання. Вважається, що надмірна активація клітин адаптивної імунної системи займає центральне місце в патогенезі псоріазу [42, 44, 51, 52, 145, 146].

1.2 Клінічні прояви псоріазу залежно від тяжкості перебігу патології

Незважаючи на те, що псоріаз є системною патологією, початкові прояви дерматозу мають осередковий або осередково-дисемінований характер. Перебіг захворювання має сезонний характер – погіршення спостерігається взимку, а значне поліпшення настає в літній період [186].

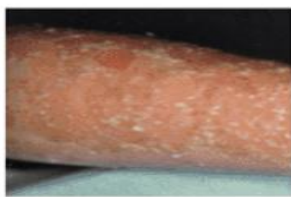
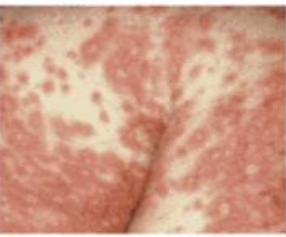
Псоріаз частіше розвивається у хворих, які мають суху, тонку та чутливу шкіру, аніж у хворих з жирною або добре зволоженою шкірою. Псоріатичні елементи частіше вперше з'являються в місцях ушкодження цілісності шкірних покривів, у тому числі розчісування, потертостей, саден, подряпин, порізів, в місцях, що піддаються тертю, тиску або контакту з агресивними хімічними речовинами, миючими засобами, розчинниками [189].

Патологічні елементи межують з ділянками незміненої шкіри, створюючи строкату картину «мозаїчності». Надалі в міру прогресу процесу, злиття або збільшення площі вогнищ формуються дифузні ураження аж до універсальної еритродермії, що зумовлено неоднорідністю імунометаболічних процесів, які ведуть до накопичення продуктів метаболізму і порушують компенсаторні механізми клітин. Клінічним відображенням функціонального поліморфізму клітин епідермісу та дерми, що визначає різний поріг чутливості до тригерних механізмів, є властиві псоріазу осередковість, зональність ураження та певна локалізація висипів [43, 47, 50, 55, 57, 59, 67, 68, 76, 82, 90, 99, 100, 132, 146, 157].

В даний час відома чисельна кількість клінічних класифікацій псоріазу, проте вони суттєво не відрізняються одна від одної. Найчастіше виділяють наступні клінічні форми (табл. 1.1) [67, 68, 82, 90, 99, 132, 146, 157, 166, 204].

Сценарій виникнення вогнищ ураження при псоріазі багато в чому залежить від впливу тригерних факторів, що призводять до специфічних гістоморфопатологічних змін у шкірі: значний акантоз з подовженням епідермальних виростів, паракератоз, гіперкератоз у старих осередках; майже повна відсутність зернистого шару [1, 16, 41, 52, 57, 59, 69, 90, 115, 150].

Таблиця 1.1 – Клінічні форми псоріазу

Клінічна форма	Характеристика	
Вульгарний псоріаз	– найпоширеніша форма (80-90% від всіх клінічних форм); – суха, червона виразка; – свербіж і біль у будь-якій частині тіла, включаючи статеві органи та слизову ротової порожнини	
Краплеподібний псоріаз	– виявляють в осіб молодого віку; – папули діаметром від 2 до 5 мм; – рясно вкривають тулуб, рідше – волосяну частину голови, обличчя, кінцівки, за винятком долонь і стоп	
Ексудативний (зворотній) псоріаз	– виникає на складках, навколо статевих органів; – набряк і яскравий колір папул; – на поверхні папул лусочки жовтуватого кольору за рахунок ексудату	
Пустульозний псоріаз	– рідкісна форма; – ділянки ураження містять грибкову інфекцію; – пухирці містять ексудат	
Псоріатична еритродермія	– найменш поширена форма; – яскраво-червона еритема, що лущиться; – супроводжується свербіжем та печінням	
Псоріатичний артрит	– прогресуюче запалення дрібних суглобів; – свербіж шкіри; – середня та важкого ступеня тяжкості патологія	

Узагальнено автором на основі праць [1, 12, 116, 161, 166, 215]

Зернистий шар виражений нерівномірно, під ділянками паракератозу – відсутній. У прогресуючій стадії в шипуватому шарі відзначається набряк, екзоцитоз з утворенням осередкових скупчень нейтрофільних

гранулоцитів, які, мігруючи під роговий шар, утворюють так звані мікроабсцеси Мунро. У базальному та нижніх рядах шипуватого шару – мітотичні фігури. Відповідно подовженню епідермальних виростів сосочки дерми подовжені і розширені, іноді колбоподібно, набряклі, судини в них звивисті, переповнені кров'ю. У підсосочковому шарі відзначається периваскулярний інфільтрат з лімфоцитів та нейтрофілів [50, 52, 59, 76, 78, 90, 91, 117, 132, 135, 146].

У перебігу псоріазу виділяють три послідовні стадії [1, 16, 90, 115, 150]:

- прогресуюча – папули за рахунок ексцентричного росту збільшуються в розмірах, утворюють великі бляшки, які зливаються, формують поширені ділянки ураження з нечіткими контурами. Ознакою прогресуючої стадії є яскраво-червоний обідок без лусочок навколо папул (обідок Пильнова); поява нових елементів висипки, позитивний феномен Кебнера – виникнення нових елементів у місцях травмування шкіри [1, 16, 107];

- стаціонарна – починається з припинення висипань і характеризується ущільненням бляшок, зникненням обідка Пильнова [90, 115, 150];

- регресуюча – характеризується послабленням інтенсивності забарвлення бляшок, розсмоктуванням інфільтрату і виникненням псевдоатрофічного обідка Воронова – вузького блілого дещо вдавленого обідка навколо бляшки. В періоди неповних ремісій на окремих ділянках шкіри, частіше на ліктях і колінах, можуть залишатися поодинокі бляшки [189, 191, 198].

1.3 Сучасні підходи до фармакокорекції дерматологічних захворювань, що супроводжуються підвищеною десквамацією

Наявність різних за клініко-морфологічними проявами і тяжкістю перебігу форм, а головне – складні механізми патогенезу псоріазу зумовлюють те, що існуючі методи корекції повністю не задовольняють ані лікарів, ані пацієнтів [190].

Лікування псоріазу як системного захворювання спрямоване на нормалізацію функцій нервової системи, врегулювання вітамінного балансу, призупинення підвищеної проліферації клітин епідермісу, нормалізацію імунних реакцій. Проте не завжди можливо досягти бажаної ефективності, незважаючи на різноманітність методів лікування хворих на псоріаз та профілактики рецидивів захворювання [1, 4, 7, 11, 15, 19, 26, 28, 49, 50, 54, 111, 113, 198, 202].

Для корекції псоріазу на даний час існує широкий вибір місцевих і системних препаратів, більшість з яких мають імуномодуючий ефект. При виборі персоналізованої терапії враховується поширеність та ступінь тяжкості псоріазу, стадія псоріатичного процесу, його клінічна форма, а також ставлення пацієнта до хвороби. Так, при локалізації висипів на відкритих ділянках шкірного покриву – обличчі, волосистій частині голови та кистях, хвороба значно впливає на якість життя і викликає важкі психоемоційні переживання [7, 37, 79, 121, 139, 143, 169, 170].

Відповідно до патогенетичної концепції псоріазу виділяють наступні основні напрями терапевтичного впливу [10, 62, 74, 167, 173, 177, 198, 211, 213, 217, 224, 225]:

- пригнічення проліферації;
- нормалізація порушеного диференціювання епітеліоцитів;
- усунення запального процесу в дермі;
- корекція імунологічних порушень.

Особливе місце у лікуванні псоріазу відводиться фототерапії. Позитивний ефект ультрафіолету на псоріатичну шкіру пов'язаний із вибіркоким пригніченням Т-клітинної ланки імунітету. Згідно з літературними даними виділяють такі ефекти фототерапії: протизапальний, імуносупресивний та антипроліферативний. Фотоімунологічна дія пов'язана з глибиною проникнення ультрафіолетових променів, які впливають на епідермальні кератиноцити і клітини Лангерганса, проникають у більш глибокі шари шкіри і впливають на дермальні фібробласти, дендритні клітини та клітини

імунної системи. Позитивний ефект ультрафіолетового випромінювання обумовлений апоптозом Т-клітин, зниженням кількості клітин Лангерганса, зміною продукції цитокінів, факторів росту, молекул адгезії та нейропептидів [50, 155, 156, 182].

При лікуванні псоріазу використовується фотохіміотерапія (ПУВА терапія) – поєднане застосування довгохвильових ультрафіолетових променів (з довжиною хвилі 320-400 нм) та фотосенсибілізатора (8-метоксипсоралену). ПУВА-терапія є одним з найбільш ефективних методів лікування псоріазу, її призначення доцільне при поширеному вульгарному та ексудативному псоріазі з вираженим перебігом захворювання та надмірною інфільтрацією [32, 100, 105, 106, 111].

Системні глюкокортикоїди в таблетованій формі застосовуються досить рідко у зв'язку з численними небажаними реакціями чи ефектами. Однак як препарат швидкої допомоги для стабілізації псоріатичного процесу при прогресуючій стадії чи еритродермії доцільне використання пролонгованих системних глюкокортикоїдів для внутрішньом'язового введення короткими курсами. Подібний підхід до терапії дозволяє уникнути побічних ефектів [67, 70, 105, 108, 112, 199].

Понад 40 років у лікуванні псоріазу використовують метотрексат, механізм дії якого пов'язаний з пригніченням перетворення дигідрофолієвої кислоти на тетрагідрофолієву. Порушується синтез тимідилової кислоти та пурину, що, в свою чергу, пригнічує синтез ДНК і поділ клітин, синтез РНК та білка [70, 105, 108, 115, 119, 127, 134, 142, 146].

Застосування цитостатиків супроводжується розвитком ускладнень і побічних ефектів, що обмежує широке їх використання, а також потребує ретельного моніторингу під час лікування. Нещодавно розроблений новий препарат тимодепресин, який має імунодепресивну дію, інгібує реакції клітинного і гуморального імунітету, водночас не накопичується в організмі та не має широкого спектру побічних дій. На відміну від цитостатиків, тимодепресин не чинить незворотного впливу на імунокомпетентні клітини. Препарат застосовують

у комплексній терапії при тяжких формах псоріазу. Є дані щодо ефективності використання даного препарату і при псоріатичному артриті [160, 162, 165, 167].

З 1997 року для лікування рефрактерних форм псоріазу використовують ароматичні ретиноїди другого покоління, основою хімічної формули яких є ацитретин. Даний засіб гальмує проліферацію клітин епідермісу, нормалізує процес ороговіння, має імуномодуючу дію [166, 173, 177, 184, 191, 210].

У лікуванні псоріазу використовують також дезінтоксикаційну терапію. На сьогодні розроблені та використовуються такі методи дезінтоксикації, як гемодіаліз, гемосорбція, гемофільтрація, плазмаферез та ентеросорбція [200, 202, 217, 218].

У прогресуючій стадії псоріатичної хвороби рекомендована терапія препаратами кальцію, які мають протизапальний, гіпосенсибілізуючий ефекти, ущільнюють клітинну мембрану, зменшують проникність капілярів. При псоріатичній хворобі також широко застосовують седативні засоби і транквілізатори – гідазепам, адаптол, мебікар. Позитивний ефект при прогресуючій стадії псоріазу спостерігається у разі додавання до комплексної терапії гіпотензивних препаратів, фенобарбіталу і алкалоїдів беладони. До неспецифічних фармакотерапевтичних засобів для лікування патології належать вітамінні препарати, зокрема, вітамінів групи В, вітамінів А і С, що виявляють антиоксидантну активність, вітаміну Р, вітаміну D₃, а також кокарбоксилаза [218, 226].

При тяжких формах псоріазу застосовують гепарин, який має імунодепресивну, цитостатичну, протизапальну, гіпосенсибілізуючу дію. Відомо також про його антимітотичну дію за рахунок гальмування мітозу в його завершальній стадії. Хворим на псоріаз призначають також інгібітори фосфодієстерази, препарати метилксантинової групи [202, 218, 228].

Одним із перспективних напрямів у фармації є розробка нової генерації засобів для лікування псоріазу – біологічних препаратів, до яких відносять рекомбінантні білкові субстанції, синтезовані біотехнологічним шляхом з живих клітин тварин, рослин і мікроорганізмів. Показанням до їх призначення є важкі форми псоріазу, резистентні до інших системних препаратів [39, 40, 49, 50, 53, 85, 114, 122, 127, 128, 151, 181, 197].

Корекцію середньотяжких та тяжких форм псоріазу (коли ураження складає понад 10% поверхні тіла) проводять з урахуванням коморбідних станів, таких як метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія тощо. При лікуванні псоріазу необхідно враховувати ризик побічних ефектів від системної терапії, особливо у разі безперервного та тривалого лікування, відповідно до коморбідних станів, що є індивідуальним для кожного хворого. Зокрема, метотрексат слід призначати з обережністю при ожирінні, цукровому діабеті, неалкогольній жировій хворобі печінки через підвищення ризику фіброзу печінки. Циклоспорин А може спровокувати або посилити перебіг артеріальної гіпертензії, посилити інсулінорезистентність та вплинути на метаболізм жирних кислот, крім цього препарату властива нефротоксичність. Застосування ацитретину може призвести до гіперхолестеринемії [135, 137, 141, 142, 144, 154].

Одне з провідних місць у комплексному лікуванні хворих на псоріаз належить зовнішній (топічній) терапії. Зовнішня терапія застосовується як монотерапія при лікуванні псоріазу легкого та середнього ступеня тяжкості, а також у поєднанні із системними препаратами при тяжких формах захворювання. Близько 80% хворих на псоріаз страждають на легкий та середній ступінь тяжкості дерматозу. Більшість цих хворих одержують лише зовнішню терапію. У пацієнтів з легкою формою псоріазу топічні засоби залишаються основою лікування, і вони включають місцеві кортикостероїди,

аналоги вітаміну D, інгібітори кальциневрину та кератолітики [174, 187, 193, 195, 212, 213, 218].

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антипсоріатичних засобів показав, що розмаїття препаратів за найменуванням та кількістю пропозицій у підгрупі D05A «Антипсоріатичні засоби для місцевого лікування» (за АТС-класифікацією) обмежене та містить засоби наступних фармакотерапевтичних груп: топічні кортикостероїди (ТКС), аналоги вітаміну D, синтетичні ретиноїди, інгібітори кальциневрину та кератолітики [64, 97, 98, 217, 218].

Препаратами першого вибору зовнішньої терапії псоріазу є ТКС (бетаметазону дипропіонат, галобетазолу пропіонат, бетаметазону валерат, гідрокортизону бутират, клобетазолу пропіонат), яким притаманна імуномодуюча, апоптотична, протизапальна, глюконеогенна, судинозвужувальна та антимітотична активність. Протизапальний ефект ТКС реалізується через синтез ліпокортину, який пригнічує фосфоліпазу A₂, пряму інгібуючу дію на ДНК запальних факторів транскрипції. ТКС сприяють зниженню кількості медіаторів запалення у дермі завдяки вазоконстрикції та збільшенню експресії протизапальних генів. Антимітотичний ефект ТКС відіграє важливу роль у лікуванні псоріазу і реалізується за рахунок посилення синтезу ліпокортину, у дермі досягається за допомогою пригнічення проліферації клітин та синтезу колагену. Імуносупресивні ефекти ТКС включають інгібування гуморальних факторів, що беруть участь у запальній реакції, а також пригнічення дозрівання, диференціювання та проліферації всіх імунних клітин [187, 195].

Залежно від характеру та локалізації псоріатичних висипів глюкокортикостероїди для місцевого лікування захворювань шкіри, що застосовуються у дерматології, використовуються у вигляді різних лікарських форм: мазей, кремів, піни, спреїв чи лосьйонів. При зменшенні виразності симптомів можна скоротити кратність їх застосування чи призначити лікування

іншими засобами зовнішньої терапії [26, 30, 38, 49, 54, 69, 76, 97, 101, 217, 218].

Головними перевагами ТКС є швидкість настання бажаного ефекту, порівняно невисока вартість препаратів. Істотним їх недоліком є чисельні місцеві та загальні побічні ефекти: небезпека виникнення атрофії шкіри (особливо на обличчі), розвиток тахіфілаксії, ризик приєднання бактеріальної та вірусної інфекції, а також пригнічення гіпофізарно-наднирникової системи при використанні кортикостероїдних мазей під оклюзійними пов'язками у добовій дозі понад 30 г на добу [188, 196, 212, 213].

Ефективним та патогенетично обґрунтованим при лікуванні псоріазу є використання аналогів вітаміну D (кальципотріол, кальцитріол), основний ефект яких полягає не лише у гальмуванні проліферації, а й у стимуляції диференціювання кератиноцитів. Вони діють через специфічні рецептори у клітинах-мішенях шкіри. Їхня дія вибіркова і залежить від рівня диференціювання кератиноцитів. В разі швидкого росту недиференційованих кератиноцитів аналоги вітаміну D пригнічують їх подальший ріст; при повільному рості кератиноцитів – посилюють проліферацію. Аналоги вітаміну D також інгібують розвиток мононуклеарних клітин периферичної крові (лімфоцитів та моноцитів) та експресію цитокінів [226].

Зовнішнє застосування синтетичних ацетиленових ретиноїдів (тазаротен) обмежене невисокою ефективністю та недостатньою вивченістю існуючих лікарських препаратів. Механізм їх дії спрямований на всі патогенетичні ланки розвитку псоріазу: пригнічення запалення, нормалізацію проліферації та диференціювання кератиноцитів. В даний час топічні ретиноїди в основному використовують у комбінації із зовнішніми ТКС або кальципотріолом [144, 152, 153, 161, 162].

Топічні інгібітори кальциневрину (такролімус, пімекролімус) мають виражену протизапальну дію і не мають побічних ефектів, притаманних ТКС. Механізм дії полягає у пригніченні синтезу прозапальних цитокінів. У цитоплазмі клітин-мішеней пімекролімус і такролімус зв'язуються з внутрішньоклітинним

білком макрофіліном-12. Імуносупресивна активність є результатом інгібування активності кальциневрину, що залежить від кальцію та кальмодуліну. Протизапальна активність реалізується за рахунок пригнічення активності Т-хелперів, що впливають на синтез та вивільнення прозапальних цитокінів, та блокування транскрипції цитокінів Th1 та Th2, що залежать від інтерлейкінів (Іл-2, Іл-3, Іл-4, Іл-5), інтерферону- γ , фактору некрозу пухлин- α . Такролімус та пімекролімус інгібують активацію тучних клітин, нейтрофілів та вивільнення медіаторів запалення. Такролімус впливає на функцію базофілів та еозинофілів, а також на функцію та індукцію апоптозу клітин Лангерганса [63, 64, 65, 102, 218].

Активованій цинк піритіон збільшує активність апоптозу клітин базального шару епідермісу, сприяє стабілізації клітинних мембран, що зумовлює його протизапальну дію, а також підвищує кількість дермальних макрофагів, опосередковано впливаючи на проліферацію та диференціювання Т-клітин. Засоби з активованим цинк піритіоном використовуються для прискорення регресу висипів [212, 213].

Ще одним активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) у топічних лікарських формах для лікування псоріазу є сечовина. Це ендогенний метаболіт, кінцевий продукт азотистого обміну. Лікарські форми для зовнішнього застосування із сечовиною використовуються в дерматологічній практиці вже понад 150 років, проте поглиблене вивчення її фармакологічних ефектів при лікуванні різних захворювань шкіри є досить актуальним. З середини минулого століття препарати, що містять сечовину, стали одними з найпоширеніших зволожуючих та кератолітичних засобів з доведеною ефективністю при топічній терапії ксерозу, атопічного дерматиту, іхтіозу, кератодермій та псоріазу [221, 222, 223].

Сухість шкіри є одним із симптомів при багатьох патологіях шкіри та соматичних захворюваннях. До таких шкірних захворювань відносять атопічний дерматит, псоріаз, різні типи іхтіозу, а до системних – цукровий діабет, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, захворювання нирок, жовчовивідних шляхів та

кишківника. Будучи одним із компонентів натурального зволожуючого фактору епідермісу, сечовина виконує важливу фізіологічну функцію у підтримці гідратації та цілісності шкіри. Крім того, вона знижує чутливість шкіри і робить її менш сприйнятливою до подразнюючої дії миючих засобів, що містять лаурилсульфат натрію. Завдяки малим розмірам та полярним властивостям молекули, а також наявності транспортних механізмів доставки в клітину, сечовина при нанесенні на шкіру у складі косметичних або лікарських засобів може глибоко проникати в епідерміс, досягаючи його базального шару, і потрапляти всередину кератиноцитів та корнеоцитів [33, 46, 48, 58, 71, 84, 183, 192].

Основні дерматотропні фармакологічні ефекти сечовини – зволоження епідермісу, посилення бар'єрної функції шкіри, кератолітична дія, зменшення товщини епідермісу, посилення проникнення лікарських засобів у шкіру [221, 222, 223].

Зволожуюча дія сечовини зумовлена гігроскопічністю її молекули. Одна її молекула може утримувати близько семи молекул води. Сечовина «притягує» воду в епідерміс з дерми, зменшує її трансепідермальну втрату, підвищує стійкість клітин рогового шару до осмотичного стресу, гідратує не тільки роговий шар, а й інші нижче розташовані шари епідермісу, а також безпосередньо кератиноцити [71, 84, 183, 192].

У дослідженнях доведено, що осмоліти, такі як гліцерин і сечовина, можуть стабілізувати рідкокристалічну структуру ліпідного матриксу рогового шару епідермісу при низькій відносній вологості повітря та зберігати її стабільну проникність для речовин, нанесених на шкіру [183, 192].

Сучасні наукові дослідження дають підстави вважати, що при зовнішньому нанесенні сечовина виступає високоактивним низькомолекулярним регулятором генів, які впливають на диференціювання кератиноцитів, синтез ліпідів і продукцію антимікробних агентів, що веде до покращення бар'єрної функції шкіри [192, 221, 222, 223].

У дослідженнях *S. Grether-Beck* та співавт. (2012) встановлено, що у добровольців, яким наносили на симетричні ділянки шкіри крем із сечовиною 10% або зволожуючий крем того ж складу без сечовини, на тих ділянках, куди наносили крем із сечовиною, було отримано достовірне підвищення вмісту білків термінального диференціювання кератиноцитів, ліпідів та антимікробних пептидів [222].

Доведено здатність сечовини регулювати експресію її транспортерів та аквапоринів у кератиноцитах, що сприяє підвищенню осмотичної стійкості останніх [223].

Відомо, що сечовина бере участь у метаболізмі та транспортуванні білків, електролітів та води, і з цим, ймовірно, пов'язаний її регулюючий вплив на синтез білків у кератиноцитах [223].

Отже, вищевикладене характеризує сечовину як речовину, яка не тільки зволожує шкіру, але й стабілізує водозберігаючу здатність ліпідного матриксу, збільшує механічну та хімічну міцність рогового шару епідермісу, підтримує його гідратацію та осмотичну стійкість.

В експериментах на тваринах при нанесенні сечовини у високій концентрації (30%) на шкіру встановлено зниження інтенсивності проліферації кератиноцитів та зменшення товщини епідермісу. Топічні засоби, що містять таку концентрацію сечовини, уповільнюють гіперпроліферацію кератиноцитів, індукують їх диференціювання, знижуючи прояви гіперпаракератозу при псоріазі. У дослідженнях з меншою концентрацією сечовини (10%) були отримані більш суперечливі результати [192, 222, 223].

Припускають, що в основі кератолітичної дії сечовини, як можливо, і в зниженні проліферації, лежить її здатність до денатурації білка. Сечовина розриває водневі зв'язки білків рогового шару шкіри, які беруть участь у формуванні міжклітинних сполучень. В результаті зчеплення між роговими лусочками слабшає, і вони легко відлущуються. Цим обумовлена висока клінічна

ефективність препаратів, що містять сечовину у високій концентрації (30-50%), при захворюваннях з вираженим гіперкератозом [33, 46, 48].

Як і інші кератолітичні засоби, сечовина здатна полегшувати проникнення речовин у шкіру і таким чином посилювати їх фармакологічні ефекти. Встановлено, що вона підвищує проникність епідермісу не лише для кортикостероїдів, а й протигрибкових препаратів. Зокрема, мазі, що містять сечовину, знаходять застосування в лікуванні оніхомікозів у поєднанні з протигрибковими засобами. Встановлено, що сечовина також гідратує та розчиняє міжклітинний матрикс нігтьових пластинок, що клінічно виражається їх розм'якшенням. Ця властивість може застосовуватися при лікуванні дистрофії нігтів, оніхомікозів, псоріазу та симптому врослого нігтя [33, 46, 48, 58, 71, 84].

Існують також обмежені відомості про те, що при місцевому застосуванні сечовина здатна послаблювати свербіж [197].

Сечовина не викликає системних і локальних побічних ефектів, зокрема алергічних реакцій, при топічному застосуванні, згідно з практичним досвідом застосування лікарських та косметичних засобів на її основі [33, 46, 48, 58, 71, 84, 183, 192].

Таким чином, сечовина використовується в дерматології завдяки своїм різноманітним дерматотропним ефектам, які безпосередньо залежать від концентрації даної речовини в епідермісі. У концентрації 2–10% вона регулює гідратацію епідермісу. Топічні препарати, у яких концентрація сечовини перевищує 10%, мають не тільки зволожуючу дію, але й виявляють кератолітичний ефект.

Традиційним кератолітиком також є СК, що має антисептичну, протизапальну, кератопластичну (1–2%), кератолітичну дію (понад 2%). Кератолітичний ефект пов'язаний зі зменшенням сили зчеплення між епідермальними клітинами, підвищенням гідратації кератину. Ще однією перевагою СК є пов'язане з її кератолітичною дією підвищене проникності шкіри до інших активних місцевих агентів; СК широко

використовується у складі лосьйонів, кремів та мазей як в монотерапії, так і у поєднанні з препаратами дьогтю, вугільної смоли, ТКС. При прогресуючій стадії псоріазу показано застосування топічних засобів, що містять СК в низькій концентрації – 2%; при стаціонарній та регресуючій стадії можливе призначення засобів з більш високою концентрацією СК – 3 та 5% [60, 98, 140, 221, 227].

СК часто застосовується у поєднанні з топічними глюкокортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину у якості пенетранту для полегшення накопичення АФІ у псоріатичних бляшках. Дана сполука зменшує міжклітинну когезію рогових клітин, модифікує міжклітинний матрикс, при цьому не впливаючи на проліферацію базальних кератиноцитів, а також проявляє помірний протизапальний та протисвербіжний ефекти. СК сприяє зволоженню епідермісу шляхом зниження рН рогового шару. У низьких концентраціях сполука проявляє кератопластичну дію, а у концентрації 3–6% – кератолітичну, що є корисним ефектом при лікуванні дерматозів, що супроводжуються гіперкератозом, таких як іхтіоз, себореїчний дерматит та акне. Здатність СК розм'якшувати роговий шар епідермісу, полегшувати відлущування і нормалізувати процеси кератинізації свідчить на користь включення СК до складу комбінованих топічних лікарських препаратів як перспективного антипсоріатичного агента [14, 214, 216].

Одним з перспективних засобів для зовнішнього застосування, що представляє цікавість з огляду на можливість використання у терапії псоріазу, є нафталанове масло, яке характеризується вираженими протизапальними та регенеративними властивостями, при цьому потенційно вигідно відрізняються від інших засобів для лікування псоріазу прийнятним профілем безпеки. Нафталанове масло – це поліциклічний нафтовий вуглевод з короткими бічними ланцюгами (98%) та ізопарафінами (2%). Володіє чисельними фармакологічними ефектами, зокрема: протизапальною, розсмоктуючою, відлущувальною, судинорозширювальною, десенсибілізуючою, протимікробною, антисептичною, кератолітичною, знеболювальною та регенеруючою

активністю. Знижує тонус гладеньких м'язів, розширює кровоносні судини, покращує реологічні властивості крові, процеси перекисного окислення ліпідів, нормалізує коагуляційні властивості крові, сприяє регресії та резорбції ділянки ураженої поверхні шкіри та зниженню інтенсивності клінічних проявів дерматозу, покращує мікроциркуляторні процеси в суглобовій тканині [22, 88, 126, 220].

Імуногістохімічний аналіз показав, що позитивна дія нафталанового масла на шкіру забезпечується корекцією дисбалансу імунної системи, що проявляється зниженням в епідермісі кількості кератиноцитів, які експресують антиген HLA DR (необхідний для формування адекватної імунної відповіді), та клітин-носіїв адгезивної молекули інтегрину VLA- β , зниженням вираженості дермальної інфільтрації зрілих цитотоксичних лімфоцитів, а також зниженням чисельності та відновленням рівномірного розподілу в епідермісі клітин Лангерганса [88, 126].

У дослідженнях показано, що при комплексному впливі нафталанового масла з інфрачервоним або ультрафіолетовим опроміненням імуномодуюча дія фізичних факторів найбільш виражена, що проявляється у вигляді стимулювання лімфоцитозу, покращення показників клітинної ланки імунної системи, виправленням імунорегуляторного дисбалансу, пригнічувальним ефектом на функції гуморальної ланки імунної системи. Результатом цих змін є тенденція до ліквідації вторинного імунодефіциту. Біодоступність нафталанового масла складає близько 100% [220].

Широкий спектр біологічної активності препаратів на основі нафталанового масла визначає рясні можливості їх застосування у клінічній практиці [22, 88, 104, 126, 149, 220, 229]:

- у дерматології – в терапії псоріазу, екземи, нейродерміту, склеродермії, іхтіозу, себореї, дерматитів різної етіології, оніхомікозів;

- у ревматології – для лікування поліартритів різної етіології, остеохондрозу;
- у неврології – для лікування шийно-грудного та попереково-крижового радикулітів, хвороби Бехтерева, травматичних ушкоджень периферичних нервів, мієліту та інших захворювань периферичної нервової системи;
- у хірургії – для лікування тромбофлебиту, ендартеріїту, трофічних виразок, опіків, вогнепальних поранень;
- у стоматології – для лікування пародонтозу.

Висновки до розділу 1

1. У зв'язку з тим, що псоріаз є поширеним системним захворюванням, яке негативно впливає на якість життя пацієнтів та має тенденцію до розвитку тяжких форм, а сучасні методи корекції даної патології не є повністю задовільними з огляду на клінічну результативність, актуальним є створення нових ефективних препаратів з прийнятним профілем безпеки, при цьому перевагу доцільно надавати комбінованим лікарським формам для топічного застосування.

2. З огляду на широкий спектр фармакологічних ефектів ОНМ та СК, серед яких кератолітична, протизапальна та помірна знеболювальна дія, впровадження у медичну практику ліків, які містять дані активні інгредієнти, може створити умови для підвищення ефективності лікування псоріазу.

3. Хоча на сьогодні ОНМ вважають низькотоксичною речовиною, доцільним є вивчення безпеки топічних лікарських форм з даним компонентом, з фокусом на комбінації, такі як ОНМ з СК, застосування яких потенційно матиме синергічний ефект при терапії дерматологічних захворювань.

4. Актуальним є дослідження фармакологічної активності та безпеки ОНМ та СК як сполук, що призначені для створення нових комбінованих топічних лікарських форм для лікування псоріазу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Розробка ефективних та безпечних лікарських форм з антипсоріатичною активністю є одним з першочергових завдань медицини [176]. ОНМ, у свою чергу, характеризується вираженими протизапальними та регенеративними властивостями, при цьому потенційно вигідно відрізняються від інших засобів для лікування псоріазу прийнятним профілем безпеки [22, 88].

Актуальним є експериментальне обґрунтування доцільності застосування м'яких лікарських форм з ОНМ, що призначені для створення препаратів для лікування псоріазу та інших патологій шкіри, що характеризуються гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням кератинізації.

Експерименти проведені з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

Дослідження проведені на базі Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України» (м. Київ) згідно з договором про співробітництво від 02.09.2021 р.

Тест-зразки м'яких лікарських форм надані Науково-технологічним комплексом «Інститут монокристалів» Національної академії наук України (м. Харків) (автор: М. О. Ляпунов).

Використана у дослідженні субстанція ОНМ, надана Науково-технологічним комплексом «Інститут монокристалів» Національної академії наук України (м. Харків), складається з численних поліциклічних насичених нафтонових вуглеводнів, у тому числі, похідних циклопентанпергідрофенантрени (стеранів і гопанів), що різняться за будовою та фізико-хімічними властивостями. Склад індивідуальних сполук до кінця не

визначений, однак, розроблено методику дослідження субстанції ОНМ методом газової хроматографії із застосуванням хроматографу з полум'яно-іонізаційним детектором (рис. 2.1).

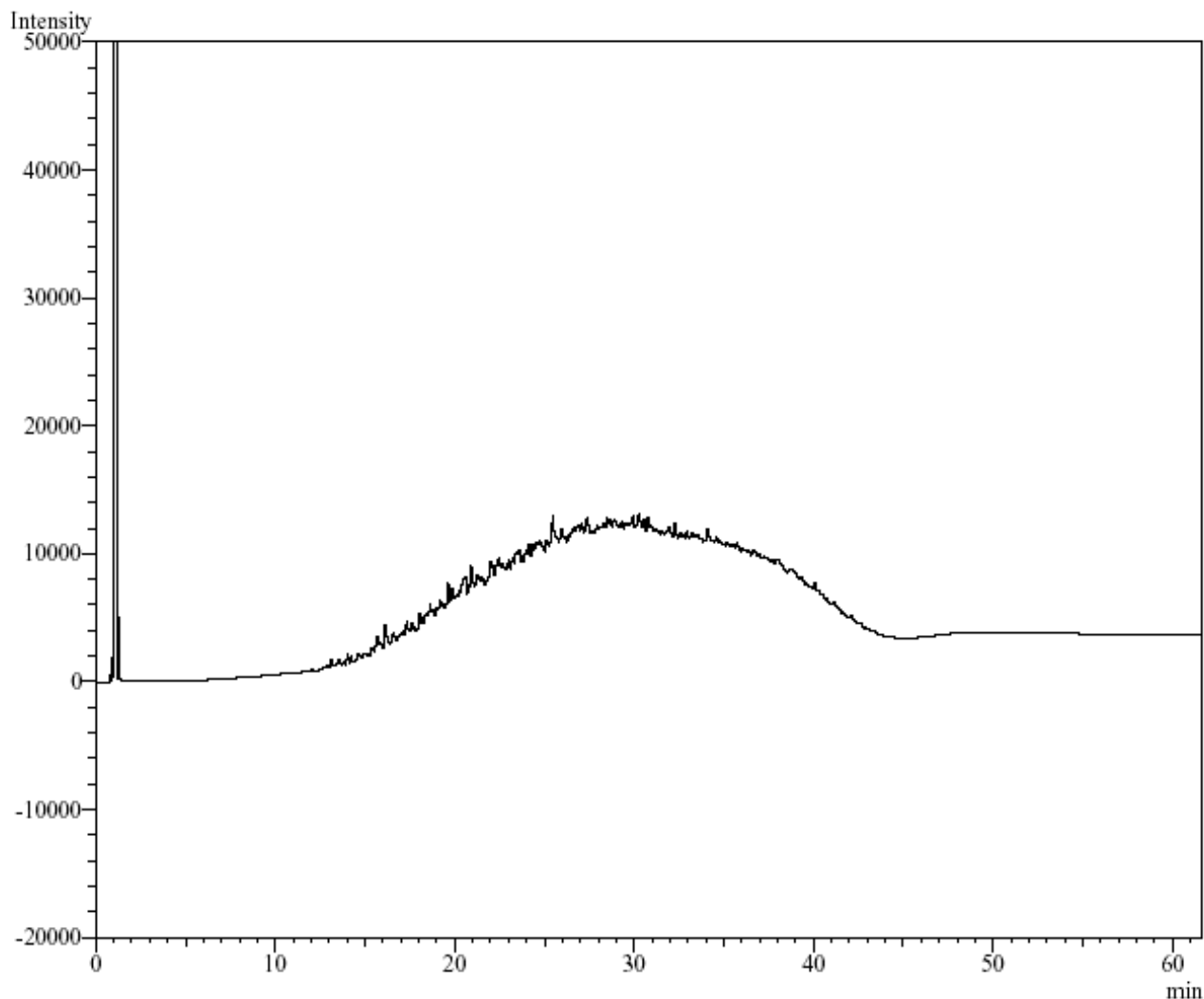
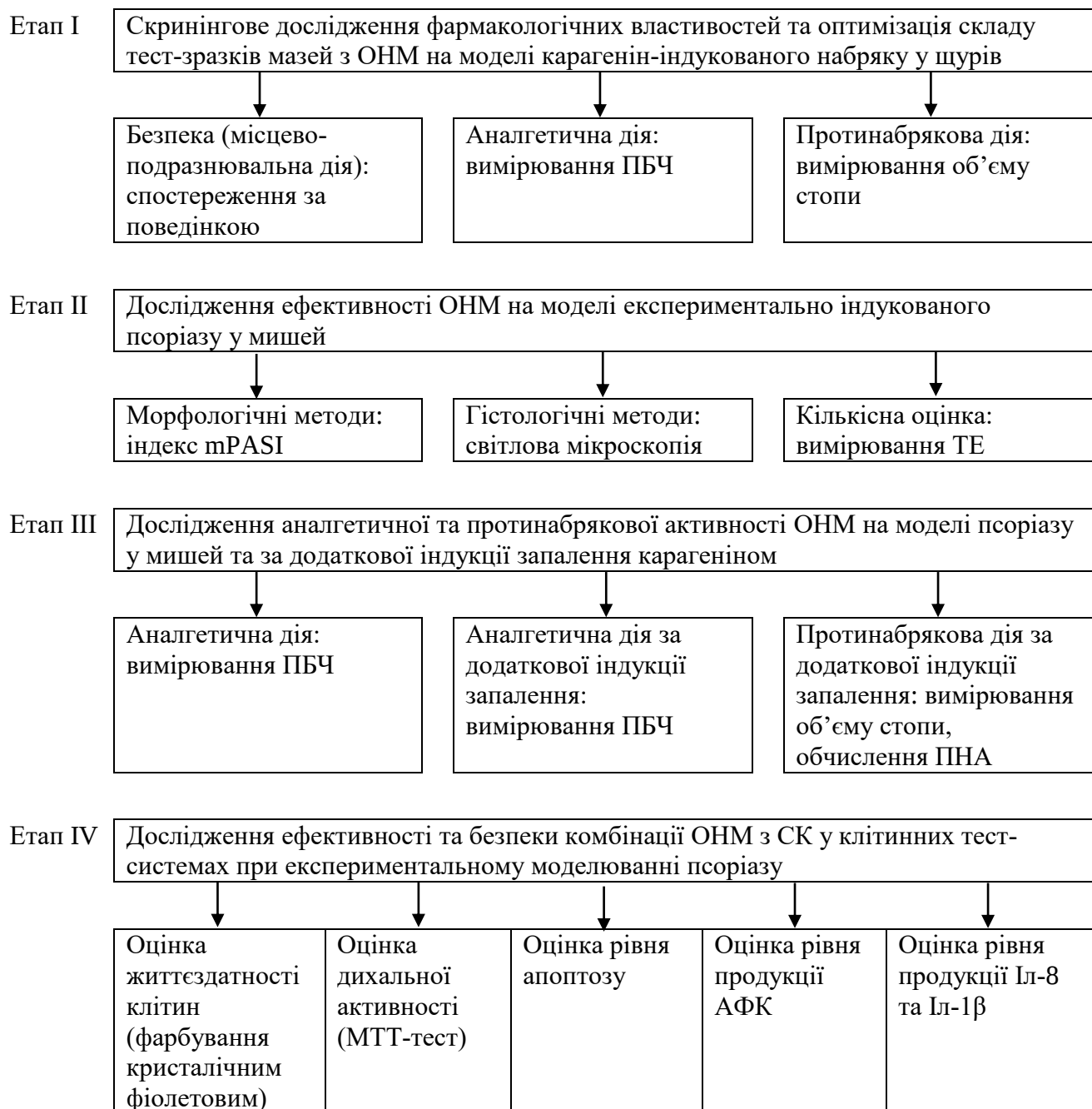


Рисунок 2.1 – Хроматограма випробовуваного розчину, що містить субстанцію ОНМ, отримана із застосуванням хроматографу з полум'яно-іонізаційним детектором; час – на осі абсцис, інтенсивність випромінювання – на осі ординат; з 13 по 45 хвилину детектуються численні компоненти субстанції

Загальний дизайн дослідження. Дизайн дослідження фармакологічної активності та безпеки м'яких лікарських форм з ОНМ представлений на рис. 2.2.



Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; ПБЧ – поріг больової чутливості; mPASI – модифікований індекс площі та тяжкості псоріазу; ТЕ – товщина епідермісу; ПНА – протинабрякова активність; СК – саліцилова кислота; АФК – активні форми кисню

Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження фармакологічної активності та безпеки м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом

Експериментальні тварини. Дослідження проведені на 88 білих мишах лінії BALB/c обох статей масою 15–24 г, віком 2,0–2,5 місяці та 63 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–240 г, віком 2,5–3,0 місяці.

Тварин утримували у стандартних умовах віварію Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України» (м. Київ) за температури повітря 20–24 °С, відносної вологості 45–70% та тривалості світлового періоду 12 годин, з вільним доступом до корму і води, яка попередньо відстоювалась 24 години. Період карантину та акліматизації тривав 7 діб. Дослідні групи формували методом рандомізації [3].

Експерименти проведені із дотриманням положень Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дотримання біоетичних норм засвідчене висновком Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 162 від 31.10.2022 р.; протокол № 193 від 24.03.2025 р.).

Скринінгове дослідження фармакологічних властивостей та оптимізація складу тест-зразків мазей з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою. Дослідження проведені на 63 білих нелінійних щурах обох статей. З метою виключення суб'єктивного фактору, досліджувані тест зразки були закодовані числовими ідентифікаторами від № 1 до № 5, при цьому інформація про їх якісний склад залишалася недоступною до завершення експериментальної фази дослідження. Після її завершення склад було розкрито (табл. 2.1) для подальшого статистичного аналізу результатів. Це сприяло проведенню комплексної оцінки фармакологічних характеристик розроблених тест-зразків та об'єктивно ідентифікувати найбільш перспективні комбінації для подальших досліджень.

Таблиця 2.1 – Склад досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм (мазей) з субстанціями нафтопродуктів на гідрофобній основі

Шифр тест-зразку	Вміст речовини у тест-зразку (%)					
	ОНМ	СК	Нафталанська нафта	Гідрокортизону ацетат	Вазелінове масло	Вазелін білий (основа)
№ 1	0	3	0	0	15	82
№ 2	0	3	10	0	5	82
№ 3	10	3	0	0	5	82
№ 4	15	3	0	0	0	82
№ 5	0	0	0	1	15	84

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота

Для оцінки аналгетичної та протизапальної активності досліджуваних тест-зразків було обрано стандартизовану експериментальну модель карагенін-індукованого набряку у щурів. Методологія дослідження була ретельно спланована та імплементована у відповідності до актуальних рекомендацій провідних міжнародних наукових організацій, що спеціалізуються на вивченні механізмів ноцицепції та запалення, як при гострому, так і при хронічному перебігу патологічних процесів [3, 36, 129].

Тварини були рандомізовані в експериментальні групи, по 9 особин у кожній, за наступною схемою:

- група № 1 – інтактний контроль; ці тварини утримувалися в стандартних лабораторних умовах, розподілені за статеву ознакою в окремих клітках; їм забезпечувався звичайний режим харчування з вільним доступом до корму та води протягом всього періоду експерименту, аналогічно до інших досліджуваних груп тварин;
- група № 2 – контроль патології; тваринам цієї групи проводили ін'єкцію 0,1 мл 1% водного розчину карагеніну в підшовний апоневроз задньої правої кінцівки з метою індукції локального запального процесу;
- група № 3 – нанесення тест-зразку № 1 – мазі з вазеліновим маслом 15%;
- група № 4 – нанесення тест-зразку № 2 – мазі з нафталанською нафтою 10%;

- група № 5 – нанесення тест-зразку № 3 – мазі з ОНМ 10%;
- група № 6 – нанесення тест-зразку № 4 – мазі з ОНМ 15%;
- група № 7 – нанесення тест-зразку № 5 – мазі з гідрокортизоном ацетатом 1% (препарат порівняння).

Слід зазначити, що до складу тест-зразків № 1–4 входила СК 3%.

Експериментальним групам тварин № 3–7 наносили досліджувані тест-зразки мазей № 1–4 та препарат порівняння (тест-зразок № 5) на праву задню кінцівку за 30 хвилин до індукції запалення. Процедуру виконували за допомогою хірургічного шпателя протягом 180 секунд, утримуючи кожну тварину вручну. Згідно з протоколом дослідження, через 30 хвилин після аплікації тест-зразків експериментальним тваринам вводили карагенін для індукції запалення. Наступне нанесення тест-зразків здійснювали через 30 хвилин після ін'єкції карагеніну, дотримуючись аналогічної методики аплікації.

Оцінку ефективності препаратів у тварин всіх експериментальних груп, включаючи групу інтактного контролю та контрольної патології, проводили шляхом вимірювання ПБЧ та об'єму ураженої кінцівки (ум. од.) через 2 та 4 години після індукції запалення. При цьому, у рамках експериментального протоколу також вимірювали ПБЧ та об'єм стопи у всіх піддослідних тварин перед початком дослідження. Комплексну оцінку клінічного стану тварин проводили за низкою параметрів, включаючи зовнішній вигляд, рухову активність, харчову поведінку, соціальну взаємодію, реакцію на зовнішні подразники та стан вегетативних функцій.

Аналгетичну активність досліджуваних тест-зразків мазей вивчали за допомогою тесту «tail flick» (подразнення проксимальної частини хвоста здійснювалося шляхом фокусування інфрачервоного променю) на аналгезиметрі Ugo Basile (Італія). Оцінку проводили за показником ПБЧ з подальшим формуванням груп тварин з вихідним значенням ПБЧ від 4 до 12 секунд [13].

Протинабрякову активність досліджуваних тест-зразків мазей оцінювали за зміною об'єму стопи, в яку було введено карагенін, порівняно з величиною об'єму у тварин контрольної групи за аналогічний термін спостереження. Реєстрацію об'єму стопи щура (ум. од.) здійснювали за допомогою плетизмометра Ugo Basile (Італія). Принцип роботи прибору базується на вимірюванні об'єму рідини, витісненої кінцівкою тварини при зануренні останньої.

Використання цих стандартизованих методик дозволило провести комплексну оцінку як аналгетичних, так і протизапальних властивостей досліджуваних тест-зразків в умовах експериментальної моделі запалення.

Статистичну обробку отриманих даних починали з визначення нормальності розподілу за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної помилки середнього (m). Вибірки порівнювали із застосуванням t-критерію Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження ефективності очищеного нафталанового масла на моделі експериментально індукованого псоріазу (морфологічні та гістологічні зміни шкіри). Експериментальні дослідження проводили на 40 статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей, по 8 особин у кожній групі.

Псоріазоподібне ураження шкіри моделювали нанесенням іміквімоду у лікарській формі крем у дозі 62,5 мг на поголену ділянку шкіри спини площею 6 см² щоденно протягом 9 діб. 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 [83]. Використовували лікарський препарат «Кераворт», що містить 5% іміквімоду (250 мг крему в 1 саше, доза іміквімоду 12,5 мг), виробника Гленмарк Фармасьютікалз Лтд., Індія.

До першої групи увійшли умовно здорові інтактні тварини (група інтактного контролю). Після формування псоріазоподібного ураження шкіри (9 діб нанесення іміквімоду), тварини були рандомізовані на 4 експериментальних групи. До другої групи увійшли тварини з експериментальним псоріазоподібним ураженням шкіри без лікування (група контролю патології). Третя група тварин отримували тест-зразок крему з ОНМ 10%. Четверта група отримувала тест-зразок мазі з ОНМ 10% та СК 3%. П'ята група тварин отримувала препарат порівняння – крем з гідрокортизоном бутиратом 1% (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Склад досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом та препаратом порівняння гідрокортизону бутиратом

Компонент	Вміст речовини у тест-зразку		
	Крем з ОНМ	Мазь з ОНМ та СК	Крем з гідрокортизоном бутиратом
АФІ	ОНМ 10%	ОНМ 10%, СК 3%	Гідрокортизону бутират 1%
Допоміжні речовини	Цетилпіридинію хлорид 0,5%, пропіленгліколь 10%, вазелін білий 5%, диметикон 100 1%, динатрію едетат 0,3%, цетостеариловий спирт 5,2%, вода очищена до 100 г	Вазелінове масло 5%, вазелін білий 82%	Вазелінове масло 10%, метилпарагідроксибензоат 0,1%, пропіленгліколь 5%, вазелін білий 8%, цетиловий спирт 4,7%, стеариловий спирт 2,5%, цетостеариловий ефір макроголу 20 2,3%, Bio-Ceramidyl Pure 0,5%, ізопропілміристат 3%, динатрію фосфат додекагідрат 2%, вода очищена до 100 г

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

Досліджувані тест-зразки наносили на уражену ділянку шкіри щоденно протягом 21 доби. Оцінку ефективності (виразність антипсоріатичної дії) проводили на 7, 14 та 21 добу лікування за динамікою індексу mPASI і мікроскопічних змін шкіри. Індекс mPASI застосований для інтегральної оцінки макроскопічних змін стану шкіри. Дані 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» [130].

Морфологічні зміни шкіри досліджували методом світлової мікроскопії. Для цього після виведення мишей з експерименту шляхом дислокації шийних хребців забирали біоматеріал – шматочки шкіри розміром 10x5 мм, які на 72 години занурювали у розчин 10% нейтрального формаліну для фіксації. Після цього зразки промивали водою, зневоднювали в серії етанолу (70%, 80%, 96% і 100%), просвітлювали 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 [8].

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 та ANOVA. Статистичні гіпотези щодо відсутності відмінності між групами перевіряли за допомогою U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні при рівні значущості $\alpha = 0,05$. Результати представлені у вигляді медіани (Me) із міжквартильним розмахом (25%–75%). Результати аналізу двофакторної моделі лінійної регресії представлені критерієм значущості рівняння регресії (F-критерій Фішера) та розміром ефекту (η^2) [110].

Дослідження аналгетичної та протинабрякової активності очищеного нафталанового масла на моделі псоріазу. Дослідження проведене на 48 статевозрілих мишах лінії BALB/c обох статей. Псоріазоподібне ураження шкіри моделювали за описаною вище методикою. Наявність та тяжкість ураження шкіри визначали за бальною шкалою, згідно з індексом mPASI.

На фоні псоріазоподібного ураження шкіри методом фармакологічного скринінгу досліджували аналгетичну та протинабрякову дію тест-зразків м'яких лікарських форм наступного складу:

- мазь з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% (ОНМ-СК);
- крем з очищеним нафталановим маслом 10% та бетаметазону дипропіонатом 0,064% (ОНМ-БД);
- крем з очищеним нафталановим маслом 10% та сечовиною 10% (ОНМ-С);
- крем з очищеним нафталановим маслом 10%, бетаметазону дипропіонатом 0,064% та сечовиною 10% (ОНМ-БД-С) (табл. 2.3).

Експерименти виконані у відповідності до рекомендацій щодо проведення доклінічних досліджень з вивчення аналгетичної та протинабрякової дії лікарських засобів [3, 36, 129].

Мишей методом рандомізації розподілили у групи по 8 особин у кожній:

- група ІК (інтактний контроль) – тварини, на поголену ділянку шкіри яких щоденно наносили розчин натрію хлориду 0,9%;
- група КП (контроль патології) – тварини, у яких моделювали псоріазоподібне ураження шкіри без застосування тест-зразків;
- групи ОНМ-СК, ОНМ-БД, ОНМ-С, ОНМ-БД-С – тварини, яким на десяту добу від початку експерименту, за наявності ознак формування псоріазоподібного ураження шкіри, на поголену ділянку шкіри 1 раз на добу щоденно упродовж 21 доби наносили відповідні тест-зразки.

Таблиця 2.3 – Детальний склад досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом

Компонент	Вміст речовини у тест-зразку			
	ОНМ-СК	ОНМ-БД	ОНМ-С	ОНМ-БД-С
АФІ	ОНМ 10%, СК 3%	ОНМ 10%, БД 0,064%	ОНМ 10%, С 10%	ОНМ 10%, БД 0,064%, С 10%
Допоміжні речовини	Вазелінове масло 5%, вазелін білий 82%	Метилпарагідрокси-бензоат 0,1%, пропіленгліколь 5%, вазелін білий 8%, цетиловий спирт 4,7%, стеариловий спирт 2,5%, цетостеариловий ефір макроголу 20 2,3%, Віо-Ceramidyl Pure 0,5%, ізопропілміристат 3%, динатрію фосфат додекагідрат 2%, вода очищена до 100 г	Феноксіетанол 1%, сорбітану монолаурат 1%, полісорбат 20 5%, карбомер 1,7%, диметикон 100 1%, триметамол 30% 4%, вода очищена до 100 г	Феноксіетанол 1%, сорбітану монолаурат 1%, полісорбат 20 5%, карбомер 1,7%, диметикон 100 1%, триметамол 30% 4%, вода очищена до 100 г

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат; С – сечовина; АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

Оцінку анальгетичної дії тест-зразків проводили із застосуванням тесту «tail flick» із визначення ПБЧ за описаною вище методикою. Показник вимірювали до індукції патологічного процесу (вихідні дані), на тлі сформованої патології (на десятю добу експерименту), а також через 14 та 21 добу від початку лікування відповідними тест-зразками.

Оцінку протинабрякової дії тест-зразків проводили шляхом вимірювання об'єму стопи (ум. од.) плетизмометричним методом у ті ж самі періоди. Розраховували протинабрякову активність (ПНА) тест-зразків за формулою 2.1:

$$\text{ПНА} = 100\% - (100(V_{\text{д}} - V_{\text{вд}}) / (V_{\text{к}} - V_{\text{вк}})), \quad (2.1)$$

де ПНА – протинабрякова активність, %;

$V_{\text{д}}$ – об'єм стопи у дослідній групі після розвитку набряку, ум. од.;

$V_{\text{вд}}$ – вихідне значення об'єму стопи у дослідній групі, ум. од.;

$V_{\text{к}}$ – об'єм стопи у групі контролю патології після розвитку набряку, ум. од.;

$V_{\text{вк}}$ – вихідне значення об'єму стопи у групі контролю патології, ум. од.

Аналгетичну та протинабрякову активність тест-зразків досліджували не лише на тлі псоріазоподібного ураження шкіри як такого, а й за додаткової індукції запалення та больової реакції карагеніном [3, 129]. На 14 добу лікування у тварин всіх груп індукували запальний процес уведенням під підошовний апоневроз задньої кінцівки 0,1 мл 1% розчину карагеніну, а через 2 та 4 години після індукції запального процесу вимірювали ПБЧ та ПНА.

Статистичну обробку даних починали з визначення нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка (W). Результати вимірювань представлені у вигляді середніх арифметичних значень (M) зі стандартними помилками середнього (m). Вибірки порівнювали за t-критерієм Стюдента, статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження ефективності та безпеки комбінації очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою у клітинних тест-системах при експериментальному моделюванні псоріазу. У дослідженні використовували наступні лінії клітин: іморталізовані кератиноцити людини вихідної лінії HaCaT та кератиноцити сублінії HaCaT/P – «псоріазомодифіковані» внаслідок тривалої експозиції з комплексом інтерлейкінів 6 та 8 і фактору некрозу пухлин альфа (Іл-6/Іл-8/ФНП- α). Клітини вихідної лінії культивували у поживному середовищі RPMI 1640 (Biowest, Франція) з 10% фетальної сироватки теляти (ФСТ) (Biowest, Франція) та однією частиною пеніцилін-стрептоміцином (Biowest, Франція). Клітини культивували у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ при 37 °C. Зміну середовища і пересів клітин проводили за стандартною методикою; а саме, пересів клітин здійснювали після досягнення ними 80–90% моношару за допомогою розчину трипсину-Версену (Biowest, Франція). Клітини HaCaT/P культивували в поживному середовищі DMEM (Biowest, Франція) з 10% ФСТ та однією частиною пеніцилін-стрептоміцину з додаванням 0,8 нг/мл Іл-6 (Sigma, США), 0,07 нг/мл Іл-8 (Sigma, США) та 1 нг/мл

ФНП-α (Sigma, США) протягом 105 діб. Досліджувані клітини культивували та пересівали за зазначеною вище методикою.

Досліджували наступні тест-зразки:

- мазь із комбінацією ОНМ 10% з СК 3% (ОНМ-СК);
- мазь з СК 3%;
- крем з бетаметазону дипропіонатом (БД) 0,064% (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Детальний склад досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом, саліциловою кислотою та препаратом порівняння бетаметазону дипропіонатом

Компонент	Вміст речовини у тест-зразку		
	Мазь з ОНМ та СК	Мазь з СК	Крем з БД
АФІ	ОНМ 10%, СК 3%	СК 3%	БД 0,064%
Допоміжні речовини	Вазелінове масло 5%, вазелін білий 82%	Вазелінове масло 15%, вазелін білий 82%	Вазелінове масло 10%, метилпарагідроксибензоат 0,1%, пропіленгліколь 5%, вазелін білий 8%, цетиловий спирт 4,7%, стеариловий спирт 2,5%, цетостеариловий ефір макроголу 20 2,3%, Віо-Ceramidyl Pure 0,5%, ізопропілміристат 3%, динатрію фосфат додекагідрат 2%, вода очищена до 100 г

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат; АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

Оцінка життєздатності клітин HaCaT та сублінії HaCaT/P колориметричними методами. Клітини висівали на 96-лунковий планшет (SPL, Корея) у концентрації $0,8 \times 10^4$ клітин/лунку та культивували у зволоженій атмосфері при 5% CO₂ та 37 °C протягом 24 годин, після чого вносили досліджувані тест-зразки, розчинники і допоміжні речовини. Клітини інкубували при 5% CO₂ і температурі 37 °C протягом ще 24 годин. Кількість живих клітин розраховували візуально методом прямої мікроскопії та за допомогою фарбування клітин кристалічним фіолетовим

(405831000, ThermoScientific, США) або використання МТТ-тесту (A2231, AppliChem, Німеччина).

Фарбування кристалічним фіолетовим. Після завершення інкубації клітин з досліджуваними тест-зразками з лунок планшета видаляли поживне середовище та вносили по 50 мкл розчину кристалічного фіолетового (5 мг/мл в 70% метанолі). Планшет інкубували за кімнатної температури 10 хвилин, після чого барвник видаляли з усіх лунок, а залишки вимивали проточною водою. Планшет просушували на повітрі та проводили елюцію барвника, додаючи по 100 мкл 96° етилового спирту.

МТТ-тест. Після закінчення інкубації клітин з досліджуваними тест-зразками в усі лунки планшета вносили по 10 мкл розчину МТТ (5 мг/мл 3-(4,5-диметилтіазол-2)-2,5-дифенілтетразоліум броміду у фосфатно-сольовому буфері). Планшет поміщали в CO₂-інкубатор на 3 години. Після інкубації видаляли поживне середовище та вносили по 100 мкл / лунку розчинника ДМСО і поміщали планшет на платформу мінішейкера на 10 хвилин при швидкості 300 об/хв.

При обох способах фарбування клітин результати фіксували за допомогою спектрофотометра з вертикальним ходом променів при довжині хвилі збудження 540 нм. Кількість живих клітин (X) в кожній лунці планшета виражали у відсотках, розраховуючи за формулою 2.2:

$$X = \frac{A_1 \cdot 100\%}{A_0}, \quad (2.2)$$

де A_0 – середнє значення оптичної густини в лунках негативного контролю,
 A_1 – середнє значення оптичної густини в лунках експериментальної групи.

Оцінку ступеня життєздатності клітин після 24 годин інкубації для тест-зразків, позитивних та негативних контролів проводили порівняно з вихідними

клітинами. IC_{50} (концентрацію, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин) визначали методом нелінійного регресійного аналізу.

Оцінка рівня апоптозу методом проточної цитометрії. Для дослідження рівня апоптозу визначали кількість (%) клітин на ранній, середній і пізній стадіях апоптозу шляхом їх подвійного фарбування аннексином V та пропідію йодидом методом проточної цитометрії. Висівали клітини на 6-лунковий планшет (SPL, Корея) в поживному середовищі DMEM з 10% ФСТ в концентрації $1,5 \times 10^5$ в об'ємі 5 мл/лунку. Через добу до клітин додавали досліджувані тест-зразки та інкубували клітини в CO_2 -інкубаторі при $37^\circ C$ та 5% CO_2 протягом 18 годин.

Після закінчення інкубації рахували кількість клітин, відмивали їх фосфатно-сольовим буфером (ФСБ) та фарбували згідно з протоколом виробника набору Annexin V FITC Apoptosis Detection Kit (Dojindo, Японія). Виготовлені проби аналізували за допомогою проточного цитометра DxFLEX (Beckman Coulter, США) з синім лазером 488 нм. Забарвлення аннексином V-FITC аналізували за каналом FITC (світлофільтр 525/40 нм BP), а забарвлення пропідію йодидом аналізували за каналом ECD (світлофільтр 610/20 нм BP). Показник посилення для каналу FITC становив 2 та для каналу ECD – 10.

Стратегія гейтування під час дослідження полягала в максимально широкому гейтуванні клітин з відсіканням тільки клітинного дебрісу на дот плоті FSC-A/SSC-A та в виключенні з аналізу дуплетів за допомогою дот плоту FSC-A/FSC-H. Оцінка параметрів апоптозу/некрозу проводилась з використанням гейту типу чотирьох квадрантів на дот плоті FITC-A/ECD-A. В дослідженні було проаналізовано в середньому 25 000 подій. Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерної програми CytExpert для DxFLEX.

Визначення рівня продукції активних форм кисню клітинами HaCaT/P.
Мікроскопічний аналіз. Клітини в концентрації 5×10^4 клітин/чашку у поживному середовищі DMEM з 10% ФСТ і однією частиною антибіотику-антимікотику висівали на чашки Петрі ($d = 35$ мм), в які поміщали стерильні

покривні скельця. Культивували їх у зволоженій атмосфері при 5% CO₂ та 37 °C протягом 24 годин, після чого додавали досліджувані тест-зразки та інкубували за стандартних умов ще 24 години.

Через 24 години з чашок видаляли поживне середовище і промивали клітини за допомогою ФСБ. В чашки додавали по 1 мл ФСБ і фарбник DCFH до кінцевої концентрації 50 ммоль. Клітини інкубували 20 хвилин при 37 °C та 5% CO₂. Після чого клітини промивали ФСБ, поміщали покривні скельця з клітинами на предметне скло та аналізували за допомогою мікроскопу з УФ лампою при довжині хвилі 490 нм рівень флуоресценції у досліджуваних клітинах. Методом напівкількісного аналізу (у балах) оцінювали в клітинах рівень продукції АФК.

Оцінка рівня продукції Іл-8 та Іл-1β клітинами сублінії HaCaT/P. Клітини висівали в концентрації $1,5 \times 10^5$ клітин/лунку в 6-лунковий планшет в середовищі DMEM з 10% ФСТ та однією частиною пеніцилін-стрептоміцину. Через 24 години в усіх лунках планшету змінювали поживне середовище і у відповідні лунки планшету вносили досліджувані тест-зразки, після чого клітини поміщали у CO₂-інкубатор і культивували ще 24 години за стандартних умов. По завершенню інкубації з лунок відбирали культуральне (кондиційоване) середовище і центрифугували протягом 5 хвилин при 1000 об/хв, надосадову рідину відбирали і зберігали при -20 °C для подальшого визначення рівня цитокінів. Перед аналізом концентрації цитокінів досліджувані зразки розморожували за кімнатної температури. Рівень Іл-8 (Human Interleukin 8 ELISA Kit, Fine Test, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай) та Іл-1β (Human Interleukin 1β ELISA Kit, Fine Test, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай) в культуральному середовищі з клітин HaCaT/P визначали методом імуноферментного аналізу, згідно з інструкцією виробника.

Статистичну обробку результатів досліджень виконано за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) шляхом розрахунку середнього арифметичного значення показників, що досліджувались (M), та стандартного відхилення (SD). t-критерій Стьюдента

використовувався для порівняння вибірок та оцінки значущості відмінностей середніх значень. Даний етап розрахунків проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.0. Статистично значущими вважались відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ МАЗЕЙ З ОЧИЩЕНИМ НАФТАЛАНОВИМ МАСЛОМ ТА САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

Ключовою метою даного етапу дисертаційної роботи було проведення комплексної фармакологічної оцінки анагетичної та протизапальної дії нових м'яких лікарських форм на гідрофобній мазевій основі з різним вмістом комбінацій активних та допоміжних речовин, включаючи нафталанську нафту, очищене нафталанове масло та вазелінове масло. Для реалізації даної мети було обрано стандартизовану експериментальну модель карагенін-індукованого набряку у щурів.

У тварин групи № 2 (контроль патології) після введення карагеніну розвивалася гостра запальна реакція, що проявлялася локальною еритемою стопи та прогресуючим набряком протягом перших 10–15 хвилин після ін'єкції. Максимальна вираженість запальних ознак досягалася приблизно через 2,5 години. Тварини з індукованим запаленням демонстрували ознаки дискомфорту, що проявлялося в обмеженні рухливості та використання ураженої кінцівки. Інших значущих змін у поведінці, вегетативних функціях або зовнішньому вигляді не спостерігалось.

При аплікації досліджуваних тест-зразків мазей у деяких тварин спостерігалася короткочасна вокалізація (до 3 секунд), що може свідчити про тимчасовий дискомфорт. Проте при м'якій фіксації тварини зберігали спокій і нормальну рухову активність. Після повернення до клітки без підстилки не було зафіксовано спроб злизування нанесеного тест-зразка або змін у поведінці та рухах. Дані спостереження можуть свідчити на користь відсутності у тест-зразків, зокрема і ОНМ, місцевопідразнювальної дії.

3.1 Дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків мазей з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою в умовах моделі карагенін-індукованого набряку

У вхідній популяції тварин, залучених до дослідження, середнє значення ПБЧ становило $5,66 \pm 0,27$ секунд. У групі інтактних тварин протягом всього періоду спостереження не було зафіксовано значущого коливання цього параметру (табл. 3.1). Введення карагеніну як прозапального агенту призвело до суттєвих змін у больовій чутливості в експериментальних тварин. Спостерігалось прогресуюче зниження ПБЧ у щурів групи контролю патології з першої години після індукції запалення. Через 2 години після введення карагеніну зафіксовано зниження ПБЧ на 11,5% відносно вихідного рівня. Ця тенденція посилювалася з часом, і через 4 години після ін'єкції карагеніну зниження ПБЧ досягло 14,6%.

Результати дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків на гідрофобній мазевій основі № 1–4 продемонстрували виражену аналгетичну активність, що характеризувалася суттєвим підвищенням ПБЧ на 42,5–98,3% в обидві фази запального процесу порівняно з контролем патології, на відміну від препарату порівняння (гідрокортизону ацетат 1%), який проявив значено меншу активність.

Найвищу аналгетичну активність виявив тест-зразок № 2 (нафталанська нафта 10%), що забезпечив зростання порогу больової чутливості на 98,3%. Тест-зразок № 1 (вазелінове масло 15%) показав другий за величиною результат із підвищенням порогу больової чутливості на 87,2%. Тест-зразки № 4 (ОНМ 15%) та № 3 (ОНМ 10%) також продемонстрували аналгетичну активність на рівні 70,9% та 42,5%, відповідно. Виражену аналгетичну активність досліджуваних зразків можна пояснити наявністю в їх складі СК 3%. Однак, різниця в інтенсивності аналгетичного ефекту між зразками, ймовірно, обумовлена варіаціями у концентрації та складі допоміжних речовин, зокрема нафтопродуктів. Зокрема, зразок з вищим вмістом ОНМ (15%) виявив більш виражену аналгетичну дію порівняно зі зразком, що містив 10% цього компонента.

Таблиця 3.1 – Поріг больової чутливості ($M \pm m$, с) у шурів та оцінка аналгетичної активності (%) досліджуваних тест-зразків мазей в умовах моделі карагенін-індукованого запалення ($n = 9$)

Група	Поріг больової чутливості, с		
	0 (вихідне значення)	2 години	4 години
Інтактний контроль	5,61 $\pm$ 0,14	5,58 $\pm$ 0,27	5,65 $\pm$ 0,24
Контроль патології	5,56 $\pm$ 0,24	4,92 $\pm$ 0,19*	4,75 $\pm$ 0,21*
Зміна у порівнянні з вихідним значенням (%)	-	-11,5	-14,6
Тест-зразок № 1 – мазь з вазеліновим маслом 15% + СК	5,66 $\pm$ 0,27	9,21 $\pm$ 0,54* [#]	7,40 $\pm$ 0,70* [#]
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	87,2	55,8
Тест-зразок № 2 – мазь з нафталанською нафтою 10% + СК	6,11 $\pm$ 0,88	9,76 $\pm$ 0,84* [#]	8,60 $\pm$ 0,85* [#]
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	98,3	81,1
Тест-зразок № 3 – мазь з ОНМ 10% + СК	5,91 $\pm$ 0,48	7,01 $\pm$ 0,65 [#]	7,23 $\pm$ 0,43* [#]
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	42,5	52,2
Тест-зразок № 4 – мазь з ОНМ 15% + СК	6,09 $\pm$ 0,41	8,41 $\pm$ 0,59* [#]	9,07 $\pm$ 0,30* [#]
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	70,9	90,9
Тест-зразок № 5 – мазь з гідрокортизоном ацетатом 1% (препарат порівняння)	5,57 $\pm$ 0,22	5,06 $\pm$ 0,21*	4,48 $\pm$ 0,27*
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	2,8	-5,7

Примітка. n – кількість тварин у групі; СК – саліцилова кислота; ОНМ – очищене нафталанове масло; * – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним значенням; [#] – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю патології

Особливо високу антиноцицептивну активність тест-зразка № 2 (98,3%), що містив 10% нафталанської нафти, можна пояснити наявністю в його складі більшої кількості поліароматичних вуглеводнів та інших нафтових сполук, які, ймовірно, потенціюють аналгетичну дію саліцилової кислоти.

Важливо відзначити, що препарат порівняння (тест-зразок № 5; гідрокортизону ацетат 1%) практично не виявив аналгетичної активності (2,8%). Більше того, спостерігалось посилення больових відчуттів у експериментальних тварин через 4 години після індукції запалення при використанні даного зразка.

Виражену аналгетичну активність досліджуваних тест-зразків можна пояснити наявністю в їх складі СК. В кожному тест-зразку мазей вміст СК незмінний і дорівнює 3%. Виразність аналгетичної дії пояснюється різним вмістом допоміжних речовин та кількістю ОНМ. Тест-зразок № 4 із 15% ОНМ виявив більш виражений аналгетичний ефект у порівнянні з тест-зразком № 3 з 10% вмістом ОНМ.

3.2 Визначення протинабрякової активності тест-зразків мазей з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою в умовах моделі карагенін-індукованого набряку

У ході експерименту проводилася детальна оцінка динаміки набряку у піддослідних тварин (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Об'єм стопи ($M \pm m$, ум. од.) у шурів та оцінка протинабрякової активності (%) досліджуваних тест-зразків мазей в умовах моделі карагенін-індукованого запалення ($n = 9$)

Група	Об'єм стопи, ум. од.		
	0 (вихідне значення)	2 години	4 години
Інтактний контроль	$1,14 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,02$
Контроль патології	$1,13 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,03^*$	$1,55 \pm 0,06^*$
Зміна у порівнянні з вихідним значенням (%)	-	+38,1	+37,2
Тест-зразок № 1 – мазь з вазеліновим маслом 15% + СК	$1,12 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,07^*$	$1,61 \pm 0,05^*$
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	+3,9	+3,8
Тест-зразок № 2 – мазь з нафталанською нафтою 10% + СК	$1,16 \pm 0,04$	$1,70 \pm 0,04^{*#}$	$1,76 \pm 0,07^{*#}$
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	+8,9	+13,5
Тест-зразок № 3 – мазь з ОНМ 10% + СК	$1,14 \pm 0,05$	$1,53 \pm 0,07^*$	$1,60 \pm 0,05^*$
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	-1,9	+3,2
Тест-зразок № 4 – мазь з ОНМ 15% + СК	$1,14 \pm 0,04$	$1,66 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,05^*$
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	+6,4	+1,9
Тест-зразок № 5 – мазь з гідрокортизоном ацетатом 1% (препарат порівняння)	$1,10 \pm 0,05$	$1,61 \pm 0,07^*$	$1,48 \pm 0,06^*$
Зміна у порівнянні з групою контролю патології (%)	-	+3,2	-4,5

Примітка. n – кількість тварин у групі; ОНМ – очищене нафталанове масло; * – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним значенням; # – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю патології

Аналіз отриманих даних показав, що у групі інтактного контролю не було зафіксовано статистично значущих змін об'єму стопи протягом усього періоду спостереження. На даний показник серед здорових тварин не впливали гендерні відмінності.

У групі контрольної патології спостерігали виражену ексудативну реакцію. Через 2 години після введення флогогену було зафіксовано збільшення об'єму

стопи на 38,1% порівняно з вихідним рівнем. Ця тенденція зберігалася і через 4 години, коли приріст об'єму становив 37,2% відносно початкових значень.

У жодній з груп нанесення тест-зразків не відмічали повернення об'єму стопи до вихідних значень, що вказувало на відсутність виразної протинабрякової дії. У групі нанесення мазі з нафталанською нафтою 10% навіть спостерігали більш виражений набряк порівняно з контролем патології, на 8,9% та 13,5% через 2 та 4 години, відповідно.

Найкращу тенденцію до послаблення набряку через 2 години після індукції запалення показав тест-зразок мазі з ОНМ 10% – на 1,9% у порівнянні з групою контролю патології. Приріст об'єму стопи у порівнянні з вихідним значенням становив лише 34,2%.

Через 4 години експерименту найкращу тенденцію до зниження інтенсивності набряку продемонстрував препарат порівняння (мазь з гідрокортизону ацетатом 1%) – на 4,5% у порівнянні з групою контролю патології.

Висновки до розділу 3

1. Не виявлено місцевоподразнювальної дії при однократному топічному застосуванні досліджуваних тест-зразків мазей, що містять нафтопродукти та саліцилову кислоту. Це свідчить на користь сприятливого профілю безпеки досліджуваних композицій при короткотривалому нанесенні на шкіру експериментальних тварин.

2. Результати дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків № 1–4 на гідрофобній мазевій основі, що містять нафтопродукти та саліцилову кислоту, свідчать про високу аналгетичну активність. Спостерігалось суттєве підвищення порогу больової чутливості на 42,5–98,3% в обидві фази запального процесу порівняно з контролем патології, на відміну від препарату порівняння (гідрокортизону ацетат 1%), який проявив значено меншу активність. Найвищий

показник анальгетичної активності продемонстрував тест-зразок № 2, що містив 10% нафталанської нафти, на рівні 98,3%.

3. Тест-зразки не проявили вираженої протинабрякової активності в умовах експериментального запалення. Відмічена тенденція до послаблення набряку через 2 години після індукції запалення у групі застосування тест-зразку мазі з ОНМ 10% – на 1,9% у порівнянні з групою контролю патології. Натомість, у групі нанесення мазі з нафталанською нафтою 10% спостерігали більш виражений набряк навіть порівняно з контролем патології, на 8,9% та 13,5% через 2 та 4 години, відповідно.

4. Отримані дані відкривають перспективи для розробки нових топічних анальгетичних препаратів з використанням комбінації нафтопродуктів та саліцилової кислоти. Необхідне проведення подальших поглиблених досліджень для з'ясування механізмів їх дії в синергізмі. При цьому мазь з ОНМ 10% та СК 3%, з огляду на результати даного скринінгового дослідження, розглядається як найбільш перспективний тест-зразок для проведення подальших експериментів з визначення фармакологічної активності та безпеки.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

2. Ренесанс нафтопрепаратів, що містять очищене нафталанове масло, і обґрунтування перспективи розробки на їх основі антипсоріатичних лікарських засобів / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, Н. О. Горчакова // Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного

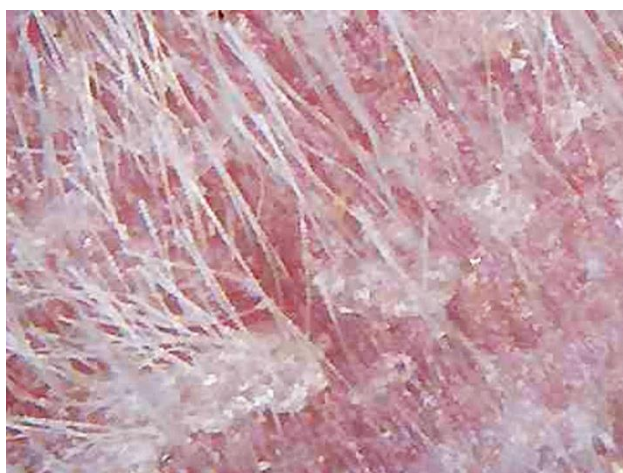
дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів, 13–14 червня 2024 р. : матеріали. – К., 2024. – С. 275.

РОЗДІЛ 4

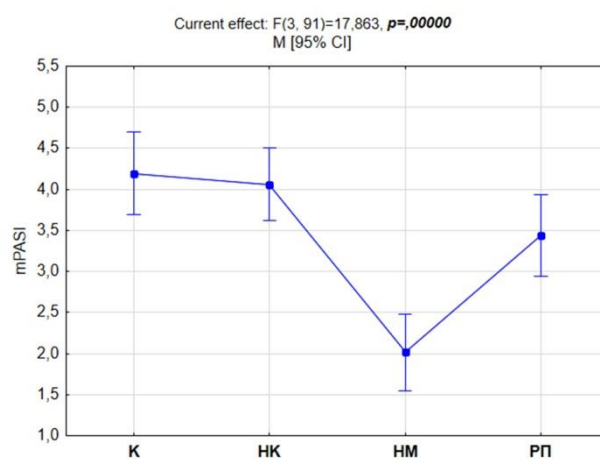
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЧИЩЕНОГО НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНОГО ПСОРІАЗУ

4.1 Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних лікарських форм на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі

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 добу (рис. 4.1.1 а).



а)



б)

Примітка. К – група контролю патології; НК – група нанесення крему з очищеним нафталановим маслом 10%; НМ – група нанесення мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3%; РП – група нанесення крему з гідрокортизоном бутиратом 1% (препарат порівняння)

Рисунок 4.1.1 – Макроскопічні зміни шкіри мишей на 9 добу відтворення моделі псоріазоподібного ураження шкіри (mPASI = 8,0 балів) (а); двофакторна лінійна модель оцінки ефектів впливу тест-зразків за змінами показника mPASI в динаміці експерименту (б) ($n = 8$; Me (25%–75%), бали)

На це також вказував показник mPASI, який на 9 добу експерименту в групі контролю патології становив 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 3,0 (2,0–3,0) бали.

Результати оцінки терапевтичної ефективності тест-зразків, проведеної за даними аналізу змін показника mPASI за допомогою методу ANOVA, показали, що всі використані в експерименті тест-зразки у мишей з експериментальним псоріазом проявляють виражений терапевтичний ефект, який характеризувався зниженням показника mPASI.

Встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект у тварин з псоріазоподібним ураженням шкіри проявив тест-зразок мазі з ОНМ 10% та СК 3%. У даній групі спостерігали статистично значуще зниження показника mPASI на 7 добу експерименту порівняно із групою контролю патології та групою нанесення препарату порівняння ($p = 0,0001$ та $p = 0,0001$, відповідно), а на 14 та 21 добу – порівняно із групою нанесення тест-зразку крему з ОНМ 10% ($p = 0,0047$ та $p = 0,0013$, відповідно). Аналіз із побудовою двофакторної моделі лінійної регресії показав, що на ефективність тест-зразків (за показником mPASI) в динаміці експерименту впливає не тільки вміст АФІ та допоміжних речовин тест-зразку ($F = 17,86$; $p < 0,0001$), але й тривалість лікування ($F = 81,25$; $p < 0,0001$; рис. 4.1.1 б). Серед усіх факторів, здатних призводити до зниження показника mPASI, сумарний питомий внесок складу тест-зразку у зміни mPASI дорівнює 37% ($\eta^2 = 0,3706$). Разом із цим, сумарний питомий внесок тривалості лікування становить 72% ($\eta^2 = 0,7281$).

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

вказує на високу проліферативну активність базальних кератиноцитів. У верхніх, прилеглих до епідермісу ділянках дерми часто спостерігали дрібні вогнища крововиливів та діapedez еритроцитів, а також зони дифузної інфільтрації лейкоцитами, лімфоцитами і макрофагами (рис. 4.1.2 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 фібробластів, а іноді невеликі вогнища фіброзу, представлені скупченнями фібробластів 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 іміквімоду є переконливим свідченням розвитку у мишей псоріазоподібного ураження шкіри (дерматоз).

При застосуванні тест-зразків крему з ОНМ 10% та мазі з ОНМ 10% та СК 3% у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри в динаміці експерименту відмічали поступове відновлення характерної для епідермісу структури – стратифікації 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, а іноді і 3 рядів), де часто відмічали фігури мітозу (рис. 4.1.2 б), а також у шарі шипуватих клітин (до 3–4 рядів). В інших ділянках шкіри спостерігали епідерміс, представлений одним рядом клітин базальних кератиноцитів та 2–3 рядами шипуватих клітин, а також одним рядом клітин зернистого шару, який був вкритий тонкими роговими лусочками (рис. 4.1.2 в).

Слід відмітити, що при застосуванні препарату порівняння в умовах моделі псоріазоподібного ураження шкіри впродовж всього експерименту виявляли ділянки епідермісу з атрофічними змінами. Це проявлялось зменшенням кількості рядів клітин у базальному шарі епідермісу, а також у шарі шипуватих клітин. В

базальному шарі епідермісу рідко виявляли фігури мітозу, натомість в дермі шкіри часто спостерігали дрібні вогнища крововиливу та набряку (рис. 4.1.2 г), що супроводжувалось набряком, набуханням і розшаруванням колагенових волокон.

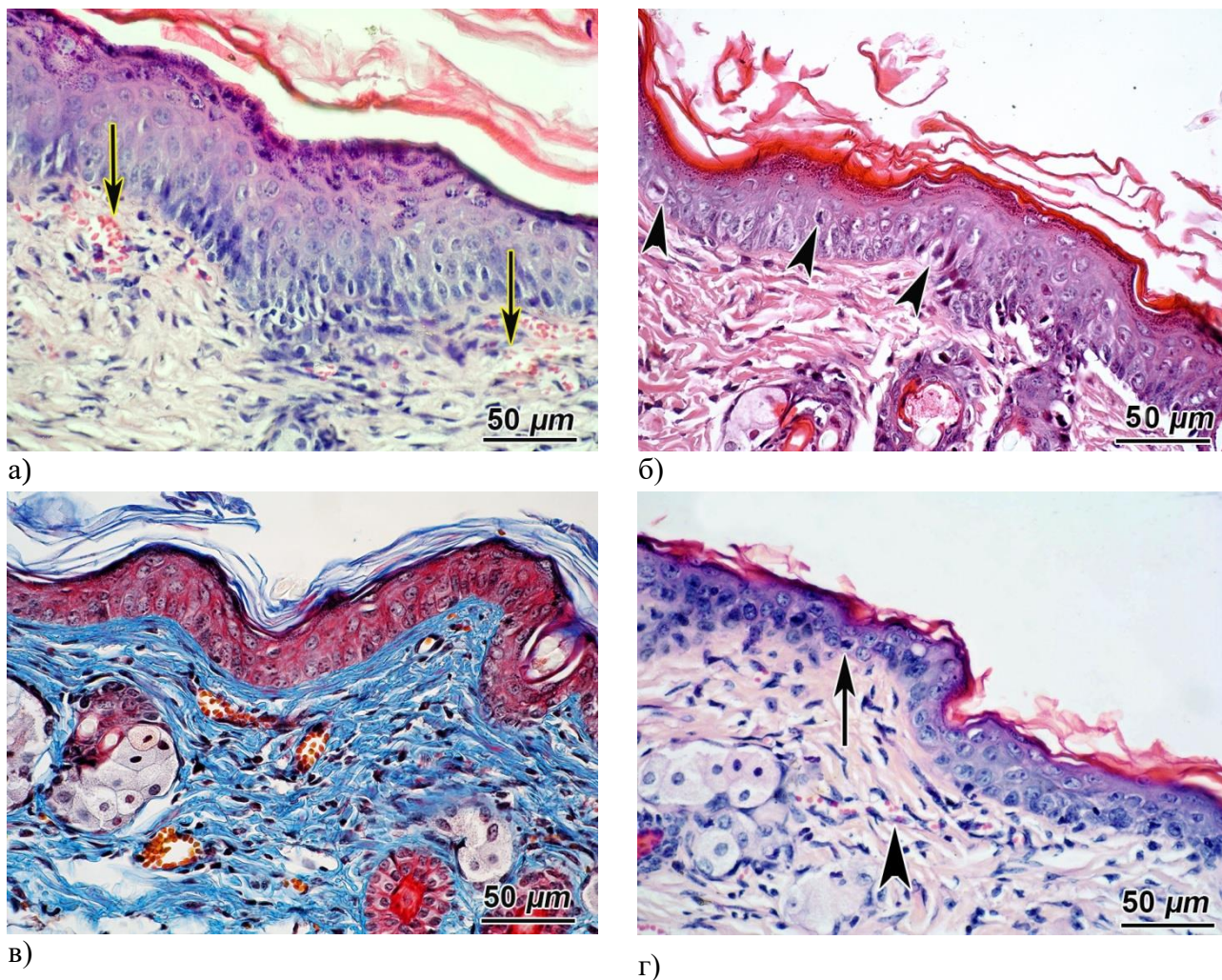


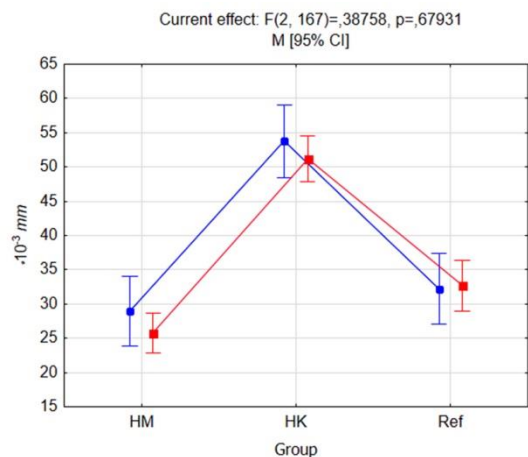
Рисунок 4.1.2 – Гістологічні зміни шкіри мишей: а) – група контролю патології, 9 доба псоріазоподібного ураження шкіри, крововилив під епідермісом (↓); б) – група нанесення крему з очищеним нафталановим маслом 10%, 14 доба, фігури мітозу (▲); в) – група нанесення мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3%, 14 доба; г) – група нанесення крему з гідрокортизоном бутиратом 1% (препарат порівняння), 14 доба, крововилив у дермі (▲), поодинокий мітоз в тонкому базальному шарі епідермісу (↑). Гематоксилін-еозин (а, б, в), метод MSB (г) (n = 8)

Для оцінки терапевтичної ефективності тест-зразків проведено аналіз змін показника ТЕ. При моделюванні псоріазоподібного ураження шкіри у мишей на 9 добу експерименту у групі контролю патології відповідний показник становив 68,5 (55,5–76,1) мкм, що статистично значуще відрізняло цю групу мишей від інтактного контролю (24,0 (21,0–28,0) мкм; $p < 0,0001$). У динаміці експерименту було відмічено зменшення показника ТЕ, який на 14 та 21 добу експерименту у групі контролю патології не виявляв значимих відмінностей від інтактного контролю ($p > 0,05$), що свідчило про розвиток в епідермісі структурних перебудов, спрямованих на відновлення структурно-функціональної цілісності органу.

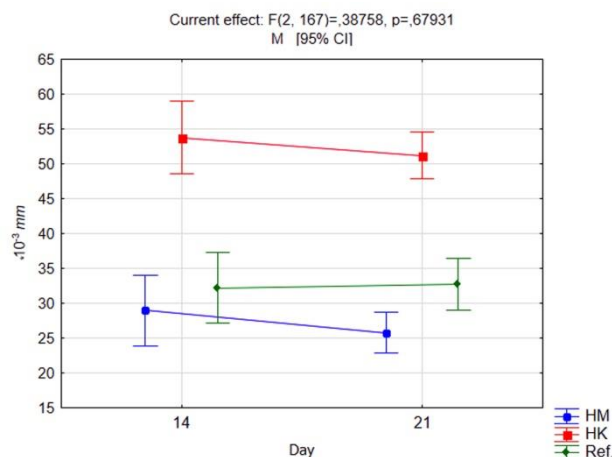
Аналіз змін показника ТЕ в динаміці впливу тест-зразків, які були використані в експерименті для оцінки їх терапевтичної ефективності, показав, що найбільш значимих змін цей показник зазнав у мишей групи нанесення крему з ОНМ 10%. На 14 та 21 добу експерименту значення показника дорівнювало 55,0 (42,5–60,5) мкм і 46,4 (41,1–62,6) мкм, відповідно, що статистично значуще ($p < 0,0001$) відрізняло групу від контролю патології, а також від групи нанесення мазі з ОНМ 10% та СК 3%, де значення показника ТЕ дорівнювало 28,2 (25,0–34,0) мкм і 24,8 (20,1–31,0) мкм, відповідно ($p < 0,0001$). Також спостерігали відмінність і у порівнянні з групою нанесення крему з гідрокортизоном бутиратом 1%, де ТЕ становила 30,9 (28,0–36,0) мкм і 31,1 (22,7–38,0) мкм, відповідно ($p < 0,0001$).

Результати оцінки терапевтичної ефективності тест-зразків за даними аналізу із побудовою двофакторної моделі лінійної регресії, що спрямований на виявлення залежності зміни показника ТЕ від тест-зразків та тривалості їх застосування у мишей із псоріазоподібним ураженням шкіри, вказують на статистично значущі відмінності між групами, зокрема, групи нанесення мазі з ОНМ 10% та СК 3% у порівнянні групою нанесення крему з ОНМ 10% та групою препарату порівняння ($F = 72,7$; $p < 0,0001$; рис. 4.1.3). При цьому встановлено, що серед усіх врахованих в експерименті факторів, здатних впливати на зміни показника ТЕ, найбільш значиме місце посідав склад тест-зразку, сумарний питомий внесок якого у зміни

ТЕ становив 46,5% ($\eta^2 = 0,465$). Натомість тривалість застосування тест-зразків, використаних в експерименті, не мала значимого впливу на зміни показника ТЕ ($F = 0,9$; $p = 0,326$; $\eta^2 = 0,005$).



а)



б)

Примітка. НК – група нанесення крему з очищеним нафталановим маслом 10%; НМ – група нанесення мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3%; Ref – група нанесення крему з гідрокортизоном бутиратом 1% (препарат порівняння)

Рисунок 4.1.3 – Результати аналізу відмінностей у товщині епідермісу між групами нанесення тест-зразків за двофакторною моделлю лінійної регресії: а) – залежно від складу тест-зразку; б) – залежно від тривалості впливу тест-зразку ($n = 8$; Ме (25%–75%), мкм)

4.2 Дослідження аналгетичної та протинабрякової активності очищеного нафталанового масла на моделі псоріазу

Шляхом нанесення іміквімоду на поголену ділянку шкіри спини мишей протягом 9 діб вдалося досягти моделювання псоріазоподібного ураження шкіри, що підтверджувалося значенням індексу mPASI, який на 9 добу експерименту становив у середньому 5,97 балів, що загалом відповідає оцінці «помірно виражене ураження». Миші були менш рухливими, упродовж світлового дня групувалися у клітці, сидячи впритул одна до одної, але адекватно реагували на зовнішні

подразники і активно споживали корм та воду. Розладу вегетативних функцій у тварин не спостерігали.

Вихідне значення ПБЧ серед всіх тварин експерименту ($n = 48$) становило $8,11 \pm 0,89$ с. В інтактних тварин даний показник не змінювався на 14 добу спостереження, а через 21 добу реєструвалося його зростання на 13,5% порівняно зі значенням на 14 добу (табл. 4.2.1). Ймовірно, причиною зменшення больового відчуття у мишей інтактної групи був розвиток адаптивних поведінкових реакцій, що зумовлені звиканням до дослідника та експериментальних процедур.

Таблиця 4.2.1 – Поріг больової чутливості у мишей в умовах експериментальної моделі псоріазоподібного ураження шкіри та в групах лікування тест-зразками м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом ($n = 8$; $M \pm m$, с)

Група	Поріг больової чутливості, с	
	14 доба лікування	21 доба лікування
ІК (інтактний контроль)	$8,13 \pm 0,67$	$9,23 \pm 0,33^*$
КП (контроль патології)	$8,04 \pm 0,74$	$9,80 \pm 0,89^*$
ОНМ-СК	$8,29 \pm 0,61$	$8,52 \pm 0,53$
ОНМ-БД	$7,41 \pm 0,42$	$8,94 \pm 0,53^*$
ОНМ-С	$7,22 \pm 0,31^{**}$	$8,91 \pm 0,51^*$
ОНМ-БД-С	$7,45 \pm 0,38$	$8,95 \pm 0,51^*$

Примітка. n – кількість тварин у групі; ОНМ-СК – очищене нафталанове масло 10% та саліцилова кислота 3%; ОНМ-БД – очищене нафталанове масло 10% та бетаметазону дипропіонат 0,064%; ОНМ-С – очищене нафталанове масло 10% та сечовина 10%; ОНМ-БД-С – очищене нафталанове масло 10%, бетаметазону дипропіонат 0,064% та сечовина 10%; * – $p < 0,05$ у порівнянні зі значенням на 14 добу лікування в межах однієї групи; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою ОНМ-СК

На тлі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей групи контролю патології на десяту добу експерименту реєстрували ПБЧ у $8,01 \pm 0,62$ с, що не було статистично значуще відмінним за вихідне значення в популяції. Тобто, упродовж формування патологічного процесу не відмічалось суттєвого зниження ПБЧ, що можна розцінювати як свідчення відсутності посилення больового відчуття у мишей на тлі розвитку псоріазоподібного

ураження шкіри. Отриманий результат вказує, що іміквімоду не притаманна аллогенна дія.

Не було зареєстровано суттєвих змін ПБЧ на тлі патологічного стану у нелікованих тварин і через 14 діб після припинення нанесення іміквімоду. Через 21 добу ПБЧ у даній групі зріс на 21,9% порівняно зі значенням на 14 добу. Можливою причиною таких змін міг бути розвиток адаптивних поведінкових реакцій, аналогічно з тим, як це відбувалося у групі інтактного контролю.

У групах тест-зразків з ОНМ не спостерігали відмінностей ПБЧ порівняно з групами контролю, як на 14, так і на 21 добу лікування, що свідчило про відсутність аллогенної дії у мишей з псоріазоподібним ураженням шкіри. При цьому тест-зразок мазі ОНМ-СК на 14 добу лікування показав статистично значущо вищий ПБЧ у порівнянні з тест-зразком крему ОНМ-С (на 12,9%) та тенденцію до вищого ПБЧ у порівнянні з тест-зразками кремів ОНМ-БД та ОНМ-БД-С.

Результати визначення ПБЧ за додаткової індукції больової реакції карагеніном представлені у табл. 4.2.2.

Таблиця 4.2.2 – Поріг больової чутливості у мишей в умовах експериментальної моделі псоріазоподібного ураження шкіри з додатковою індукцією больової реакції карагеніном та в групах лікування тест-зразками м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом ($n = 8$; $M \pm m$, с)

Група	Поріг больової чутливості, с		
	Вихідне значення (до введення карагеніну)	Через 2 год	Через 4 год
ІК (інтактний контроль)	8,13±0,67	7,77±0,30	8,60±0,93
КП (контроль патології)	8,04±0,74	8,60±0,65	8,60±0,33
ОНМ-СК	8,29±0,61	9,03±0,52**	9,62±0,24*.*.*
ОНМ-БД	7,41±0,42	9,56±0,50*.*.*	8,94±0,66*
ОНМ-С	7,22±0,31 [†]	10,46±0,31*.*.*.*.* [†]	9,74±0,32*.*.*
ОНМ-БД-С	7,45±0,38	7,73±0,84	10,03±0,27*.*.*.*

Примітка. n – кількість тварин у групі; ОНМ-СК – очищене нафталанове масло 10% та саліцилова кислота 3%; ОНМ-БД – очищене нафталанове масло 10% та бетаметазону дипропінат 0,064%; ОНМ-С – очищене нафталанове масло 10% та сечовина 10%; ОНМ-БД-С – очищене нафталанове масло 10%, бетаметазону дипропінат 0,064% та сечовина 10%; * – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним значенням в межах однієї групи; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою ІК; *** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою КП; [†] – $p < 0,05$ у порівнянні з групою ОНМ-СК.

У групах інтактного контролю та контролю патології не відмічали змін ПБЧ через 2 та 4 години після введення карагеніну. У всіх групах нанесення тест-зразків з ОНМ спостерігали підвищення ПБЧ через 4 години після введення карагеніну, у порівнянні з вихідними значеннями. Підвищення ПБЧ становило 16,0% у групі ОНМ-СК, 20,6% у групі ОНМ-БД, 34,9% у групі ОНМ-С та 34,6% у групі ОНМ-БД-С. Також слід відмітити підвищення ПБЧ у групах тест-зразків з ОНМ через 4 години після введення карагеніну у порівнянні з групою контролю патології, а саме, ПБЧ збільшувався на 11,9% у групі ОНМ-СК, 13,3% у групі ОНМ-С та 16,6% у групі ОНМ-БД-С; таких змін не спостерігали тільки у групі ОНМ-БД.

У тварин усіх дослідних груп упродовж дослідження не відмічали змін об'єму стопи за візуального спостереження на тлі моделювання псоріазоподібного ураження шкіри.

За індукції додаткового запального процесу шляхом уведення флогогену карагеніну у всіх групах одразу спостерігалася реактивна фаза запалення, що характеризувалася почервонінням стопи, а впродовж перших 10–15 хвилин – появою та наростанням набряку. Клінічні ознаки місцевого запального процесу посилювалися упродовж 2,5 годин. Тварини з індукованим запаленням уповільнено рухалися у клітці, меншою мірою опиралися на уражену кінцівку. Інших порушень у поведінці тварин не спостерігалось, змін вегетативних функцій, стану видимих слизових оболонок та шерстного покриву не відмічалось.

Флогоген призводив до суттєвого, у порівнянні з вихідним значенням, зростання об'єму стопи у групі контролю патології на тлі псоріазоподібного ураження шкіри: на 56% через 2 години та на 48% через 4 години після введення карагеніну (табл. 4.2.3).

У всіх групах нанесення тест-зразків з ОНМ відмічали менший об'єм стопи порівняно з групою контролю патології, як через 2 години, так і через 4 години після введення карагеніну. У табл. 4.2.3 наведені значення показника ПНА, що демонструють ефективність даних м'яких лікарських форм. Найвищу протинабрякову дію через 2 години після введення карагеніну відмічали у групі ОНМ-СК (ПНА 78,6%), на другому місці перебували групи ОНМ-С та ОНМ-БД-С (ПНА 64,3% кожна). Через 4 години після введення флогогену найвищу активність у 91,7% продемонструвала група ОНМ-С, на другому місці – група ОНМ-СК з 83,3%.

Таблиця 4.2.3 – Зміни об'єму стопи у мишей в умовах експериментальної моделі псоріазоподібного ураження шкіри з додатковою індукцією больової реакції карагеніном та в групах лікування тест-зразками м'яких лікарських форм з очищеним нафталановим маслом (n = 8; M±m, ум. од.)

Група	Об'єм стопи, ум. од.		
	Вихідне значення (до введення карагеніну)	Через 2 год	Через 4 год
ІК (інтактний контроль)	0,24±0,01	0,37±0,01*	0,32±0,02*
КП (контроль патології)	0,25±0,01	0,39±0,01*	0,37±0,02***
ОНМ-СК ПНА, %	0,28±0,02**	0,31±0,02***,*** 78,6	0,30±0,01*** 83,3
ОНМ-БД ПНА, %	0,20±0,02***,***	0,27±0,01***,***,*** 50,0	0,25±0,01***,***,*** 58,3
ОНМ-С ПНА, %	0,25±0,02	0,30±0,01***,***,*** 64,3	0,26±0,01***,*** 91,7
ОНМ-БД-С ПНА, %	0,22±0,02	0,27±0,02***,***,*** 64,3	0,25±0,02***,*** 75,0

Примітка. n – кількість тварин у групі; ОНМ-СК – очищене нафталанове масло 10% та саліцилова кислота 3%; ОНМ-БД – очищене нафталанове масло 10% та бетаметазону дипропіонат 0,064%; ОНМ-С – очищене нафталанове масло 10% та сечовина 10%; ОНМ-БД-С – очищене нафталанове масло 10%, бетаметазону дипропіонат 0,064% та сечовина 10%; ПНА – протинабрякова активність; * – $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним значенням в межах однієї групи; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою ІК; *** – $p < 0,05$ у порівнянні з групою КП.

Слід зазначити, що у групі ОНМ-СК, на відміну від інших груп нанесення тест-зразків з ОНМ, взагалі не спостерігали статистично значущого збільшення

об'єму стопи протягом експерименту, що вказувало на розвиток раннього протинабрякового ефекту.

Висновки до розділу 4

1. Ефективність досліджуваних тест-зразків м'яких лікарських форм з ОНМ 10% у рамках моделі псоріазоподібного ураження шкіри співставна з дією препарату порівняння – крему з гідрокортизоном бутиратом 1%. При цьому серед тест-зразків з ОНМ більш виражену антипсоріатичну активність проявила мазь з ОНМ 10% та СК 3%, що виражалось у сильнішому зниженні індексу mPASI, зменшенні еритеми, інфільтрації та десквамації у тканинах шкіри.

2. Співставність антипсоріатичного ефекту мазі з ОНМ 10% та СК 3% та крему з гідрокортизоном бутиратом 1% також прослідковувалася у показнику TE, який на 14 та 21 добу експерименту для обох тест-зразків не відрізнявся від групи інтактного контролю. Перевага в антипсоріатичному ефекті у порівнянні з кремом з ОНМ 10% може вказувати на синергічну дію ОНМ та СК.

3. На моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей тест-зразки з ОНМ не проявляли аллогенної дії та не посилювали больову чутливість у тварин. Серед досліджуваних тест-зразків, мазь з ОНМ 10% та СК 3% на 14 добу лікування виявляла статистично значуще вищий ПБЧ порівняно з кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% або тенденцію до вищого значення ПБЧ порівняно з тест-зразками з БД.

4. За додаткової індукції больової реакції карагеніном у всіх групах нанесення тест-зразків з ОНМ спостерігали підвищення ПБЧ через 4 години після введення флогогену. У тест-зразків мазі з ОНМ 10% та СК 3%, крему з ОНМ 10% та сечовиною 10% та крему з ОНМ 10%, БД 0,064% та сечовиною 10% також відмічали більші значення ПБЧ порівняно з групою контролю патології. Дані

спостереження свідчать на користь аналгетичної дії м'яких лікарських форм з ОНМ.

5. Найвищу протинабрякову дію через 2 години після введення карагеніну відмічали у групі мазі з ОНМ 10% та СК 3% (ПНА 78,6%), а через 4 години – у групі крему з ОНМ 10% та сечовиною 10% (ПНА 91,7%). При цьому, у групі мазі з ОНМ 10% та СК 3%, на відміну від інших груп нанесення тест-зразків з ОНМ, взагалі не спостерігали статистично значущого збільшення об'єму стопи протягом експерименту.

6. Результати проведених експериментальних досліджень показали, що нові топічні лікарські форми, створені на основі ОНМ, демонструють виражену терапевтичну дію при місцевому застосуванні у мишей з експериментально змодельованим псоріазоподібним ураженням шкіри. Доцільне проведення подальших досліджень з визначення ефективності та безпеки м'яких лікарських форм з ОНМ в рамках *in vitro* та *in vivo* моделей псоріазоподібного ураження шкіри з метою вивчення можливих механізмів дії, прогнозування особливостей фармакодинаміки. При цьому із запропонованих тест-зразків ОНМ найбільший інтерес з огляду на антипсоріатичну, аналгетичну та протинабрякову активність становить мазь з ОНМ 10% та СК 3%.

7. Отримані результати відкривають перспективи використання ОНМ 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.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О.

Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 85–93. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.11> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

2. Дослідження анагетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

3. Зайченко Г. В. Експериментальне моделювання псоріазоподібного ураження шкіри у інбредних мишей лінії BALB/c / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 1–2 листопада 2023 р. : матеріали. – Харків: Вид-во НФаУ. – 2023. – С. 271–273.

4. Ренесанс нафтопрепаратів, що містять очищене нафталанове масло, і обґрунтування перспективи розробки на їх основі антипсоріатичних лікарських засобів / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, Н. О. Горчакова // Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів, 13–14 червня 2024 р. : матеріали. – К., 2024. – С. 275.

5. Морфологічна оцінка терапевтичної дії нових топічних засобів з очищеним нафталановим маслом при експериментальному псоріазі / Г. В. Зайченко, С. П. Луговський, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Теорія та практика сучасної морфології : Восьма Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 6–8 листопада 2024 р. : матеріали. – Дніпро: ДДМУ. – 2024. – С. 56–57.

6. Синергізм очищеного нафталанового масла та саліцилової кислоти на моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей / І. Ю. Стан, В. Є. Щиголь, П.

В. Сімонов // Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 28 лютого 2025 р. : матеріали. – К.: Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2025. – Т. 153, № 1 (спеціальний випуск). – С. 176–177.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ КОМБІНАЦІЇ НАФТАЛАНОВОГО МАСЛА З САЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ У КЛІТИННИХ ТЕСТ-СИСТЕМАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ПСОРІАЗУ

5.1 Життєздатність кератиноцитів людини лінії HaCaT та кератиноцитів із псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P після їх експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою

Досліджено життєздатність клітин лінії HaCaT та сублінії HaCaT/P, що характеризувалась псоріазоподібним фенотипом внаслідок тривалої модифікації комплексом цитокінів, після експозиції з комбінацією ОНМ з СК, а також після експозиції з СК чи препаратом порівняння БД, який є відомим антипсоріатичним засобом (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1 – Кількість живих клітин лінії HaCaT після експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою або препаратом порівняння бетаметазону дипропіонатом (фарбування кристалічним фіолетовим)

Концентрація СК, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація ОНМ, %	Концентрація СК, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація БД, %	Кількість живих клітин, %
3,0	0,8±0,3	10,0	3,0	0,2±0,2	1,0	72,0±3,4
1,5	4,8±1,8	5,0	1,5	0,4±0,4	0,5	74,5±2,8
0,8	6,3±2,0	2,5	0,8	0,4±0,2	0,25	76,9±4,6
0,4	49,4±4,5	1,25	0,4	0,6±0,2	0,13	85,6±2,4
0,2	76,1±4,3	0,62	0,2	10,9±1,6	0,06	99,2±3,3
0,1	86,8±0,8	0,31	0,1	76,9±1,8	0,03	101,5±1,3
0,05	93,2±4,7	0,16	0,05	100,0±2,5	0,015	101,1±1,6
Концентрація ДМСО, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація етилового спирту, %	Кількість живих клітин, %		Концентрація ацетону, %	Кількість живих клітин, %
10,0	74,2±2,8	10,0	64,0±3,1		1,0	96,6±4,3

5,0	91,6±1,6	5,0	82,1±3,0		0,5	96,6±1,9
2,5	100,1±0,3	2,0	92,5±1,6		0,25	97,9±1,4
1,25	101,0±0,9	1,0	101,7±2,4		0,13	100,3±3,7
0,62	101,3±0,8	0,5	99,1±0,9		0,06	100,9±1,8
0,31	101,3±1,2	0,25	100,8±2,1		0,03	100,6±2,6
0,16	100,5±0,7	0,13	100,6±0,3		0,015	98,7±0,9

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

Таблиця 5.2 – Кількість живих клітин сублінії HaCaT/P після експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою або препаратом порівняння бетаметазону дипропіонатом (фарбування кристалічним фіолетовим)

Концентрація СК, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація ОНМ, %	Концентрація СК, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація БД, %	Кількість живих клітин, %
3,0	0,3±0,2	2,0	3,0	0,5±0,1	1,0	3,6±0,8
1,5	0,6±0,1	1,0	1,5	0,7±0,1	0,5	42,8±4,5
0,8	2,3±1,7	0,5	0,8	0,5±0,3	0,25	54,7±3,5
0,4	36,8±6,2	0,2	0,4	2,1±2,7	0,13	68,5±1,6
0,2	75,8±1,5	0,13	0,2	59,7±7,6	0,06	73,8±1,0
0,1	93,7±5,7	0,06	0,1	95,9±3,5	0,03	97,6±2,3
0,05	98,7±2,0	0,03	0,05	99,0±2,6	0,015	98,7±2,4
Концентрація ДМСО, %	Кількість живих клітин, %	Концентрація етилового спирту, %	Кількість живих клітин, %		Концентрація ацетону, %	Кількість живих клітин, %
2,0	86,4±1,0	10,0	58,9±3,1		1,0	82,6±2,1
1,0	99,8±1,6	5,0	76,5±4,1		0,5	94,3±3,1
0,5	100,0±0,5	2,0	93,1±2,4		0,25	98,1±0,4
0,2	98,5±1,2	1,0	96,7±3,0		0,13	98,7±0,3
0,13	99,4±1,2	0,5	97,6±2,1		0,06	99,9±1,5
0,06	100,6±0,8	0,25	100,0±0,6		0,03	100,8±1,6
0,03	100,5±0,7	0,13	100,7±1,3		0,015	101,4±2,2

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

При збільшенні концентрацій досліджуваних речовин кількість живих клітин зменшувалась, що було характерною тенденцією для всіх тест-зразків і розчинників. Однак при цьому зазначені у наведених вище таблицях результати вказують, що чутливість клітин з псоріазоподібним фенотипом HaCaT/P до

комбінації ОНМ з СК статистично була значуще вища у порівнянні з клітинами лінії HaCaT. Даний ефект добре прослідковується при аналізі величини показника IC_{50} – концентрації, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин (табл. 5.3). Так, значення даного показника для комбінації ОНМ з СК було на 66,7% нижче для клітин сублінії HaCaT/P порівняно з клітинами лінії HaCaT.

Таблиця 5.3 – IC_{50} тест-зразків, заснована на кількості живих клітин

Лінія клітин	IC_{50} залежно від тест-зразку, %		
	Очищене нафталанове масло	Саліцилова кислота	Бетаметазону дипропіонат
Лінія HaCaT	$0,39 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,02$	Не визначено
Сублінія HaCaT/P	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,07$

Примітка. IC_{50} – концентрація, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин; * – $p < 0,05$ у порівнянні з лінією HaCaT

Результати визначення метаболічної (дихальної) активності в МТТ-тесті також свідчили, що клітини модифікованої сублінії HaCaT/P характеризуються більшою чутливістю до комбінації ОНМ з СК (табл. 5.4–5.6) – цього разу показник IC_{50} був на 68,3% нижчим для HaCaT/P порівняно з HaCaT, що співставно з результатами, отриманими на попередньому етапі – при визначенні життєздатності клітин методом фарбування кристалічним фіолетовим. Дане спостереження є цікавим та багатообіцяючим, оскільки зниження життєздатності клітин з псоріазоподібними характеристиками сублінії HaCaT/P потребує меншої концентрації тест-зразку порівняно з аналогічним ефектом при впливі на умовно нормальні клітини лінії HaCaT. Це може свідчити про відносну безпеку запропонованої комбінації паралельно з її ефективністю по відношенню до патологічно змінених клітин.

Таблиця 5.4 – Дихальна активність кератиноцитів людини лінії HaCaT після експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою або препаратом порівняння бетаметазону дипропіонатом (МТТ-тест)

Концентрація СК, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація ОНМ, %	Концентрація СК, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація БД, %	Дихальна активність клітин, %
3,0	0,4±0,2	10,0	3,0	0,2±0,2	1,0	55,6±3,2
1,5	0,6±0,3	5,0	1,5	0,5±0,1	0,5	73,6±1,9
0,8	13,3±1,5	2,0	0,8	0,9±0,1	0,25	84,7±1,7
0,4	47,8±1,6	1,0	0,4	2,4±0,5	0,13	89,2±6,2
0,2	68,5±4,0	0,5	0,2	14,0±0,3	0,06	93,9±3,8
0,1	78,4±1,8	0,25	0,1	64,1±5,1	0,03	96,6±3,2
0,05	91,1±6,8	0,13	0,05	83,3±1,8	0,015	99,3±1,5
Концентрація ДМСО, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація етилового спирту, %	Дихальна активність клітин, %		Концентрація ацетону, %	Дихальна активність клітин, %
10,0	72,0±3,6	10,0	44,5±4,3		1,0	98,8±2,0
5,0	86,8±1,4	5,0	74,5±2,9		0,5	99,9±0,7
2,0	95,8±1,5	2,0	86,6±3,6		0,25	99,9±2,0
1,0	101,7±2,8	1,0	99,8±1,8		0,13	101,2±0,8
0,5	98,2±0,7	0,5	99,4±0,9		0,06	100,8±1,0
0,25	98,1±3,0	0,25	100,1±0,7		0,03	99,7±1,1
0,13	98,8±3,7	0,13	100,9±1,2		0,015	101,8±0,4

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

Таблиця 5.5 – Дихальна активність кератиноцитів людини модифікованої сублінії HaCaT/P після експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою або препаратом порівняння бетаметазону дипропіонатом (МТТ-тест)

Концентрація СК, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація ОНМ, %	Концентрація СК, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація БД, %	Дихальна активність клітин, %
3,0	1,1±0,5	2,0	3,0	0,6±0,2	1,0	5,4±1,5
1,5	1,3±0,2	1,0	1,5	0,3±0,3	0,5	43,1±0,6
0,8	17,7±3,5	0,5	0,8	0,9±0,1	0,25	53,7±2,0
0,4	69,3±7,8	0,2	0,4	4,7±0,9	0,13	74,2±5,2
0,2	87,6±0,1	0,13	0,2	61,2±2,2	0,06	83,5±4,9
0,1	91,1±0,8	0,06	0,1	92,4±2,1	0,03	99,3±2,5
0,05	99,4±1,4	0,03	0,05	100,5±1,7	0,015	101,3±1,3
Концентрація ДМСО, %	Дихальна активність клітин, %	Концентрація етилового спирту, %	Дихальна активність клітин, %		Концентрація ацетону, %	Дихальна активність клітин, %

Продовження таблиці 5.5

2,0	78,2±4,5	10,0	43,2±2,3		1,0	81,7±2,9
1,0	89,6±1,9	5,0	68,1±2,5		0,5	93,0±1,7
0,5	95,4±1,2	2,0	77,3±3,5		0,25	95,4±1,1
0,25	97,4±1,4	1,0	93,0±0,9		0,13	98,2±0,4
0,13	98,3±1,7	0,5	95,1±1,8		0,06	99,2±0,5
0,06	99,1±0,8	0,25	96,8±0,7		0,03	100,2±0,6
0,03	101,2±1,8	0,13	99,7±1,1		0,015	101,0±0,7

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

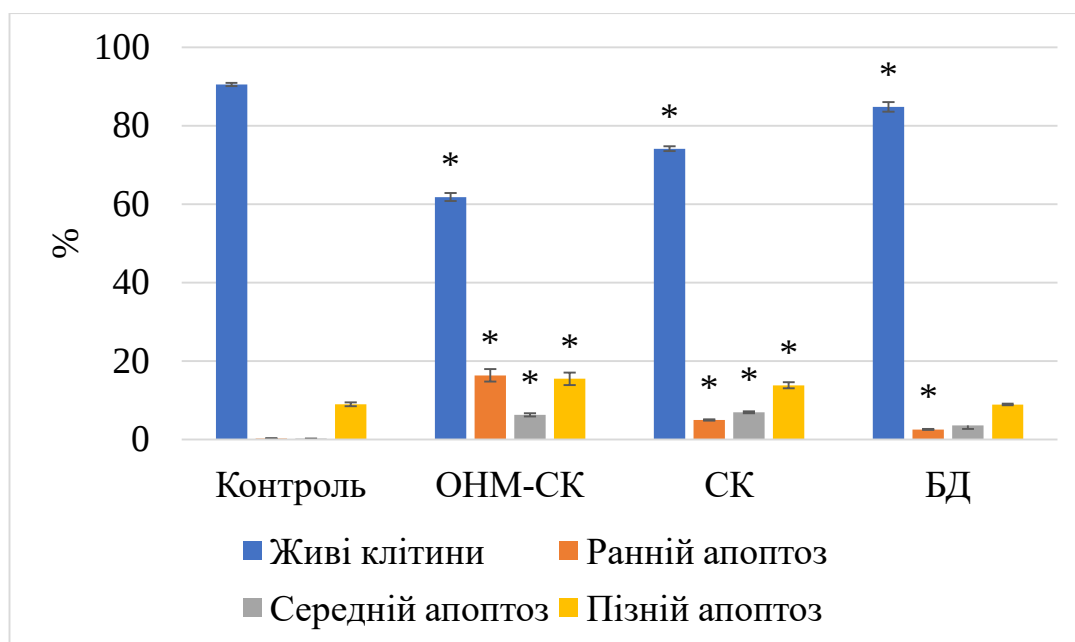
Таблиця 5.6 – IC₅₀ тест-зразків, заснована на показнику дихальної активності клітин

Лінія клітин	IC ₅₀ залежно від тест-зразку, %		
	Очищене нафталанове масло	Саліцилова кислота	Бетаметазону дипропіонат
Лінія HaCaT	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,02	Не визначено
Сублінія HaCaT/P	0,13 ± 0,01*	0,50 ± 0,02*	0,39 ± 0,07

Примітка. IC₅₀ – концентрація, яка викликає цитотоксичну дію у 50% клітин; * – p < 0,05 у порівнянні з лінією HaCaT

5.2 Дослідження рівня апоптозу та продукції активних форм кисню в клітинах сублінії HaCaT/P з псоріазоподібними характеристиками при застосуванні комбінації очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою

Для подальшої оцінки ефективності та деталізації механізму дії запропонованої комбінації ОНМ з СК на модифіковані цитокінами кератиноцити (сублінія HaCaT/P) досліджували параметри апоптозу клітин під впливом комбінації, у порівнянні з СК та БД (рис. 5.1).

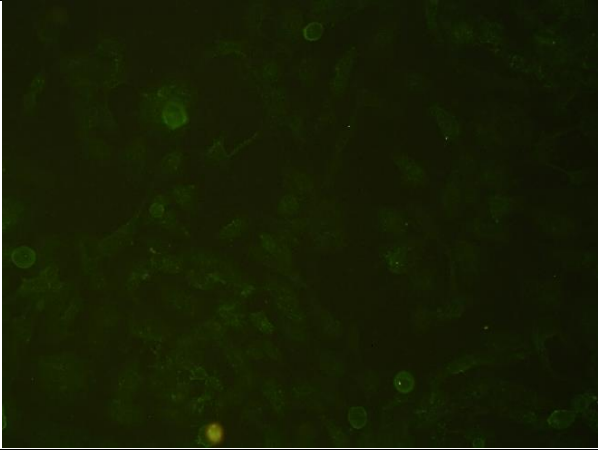
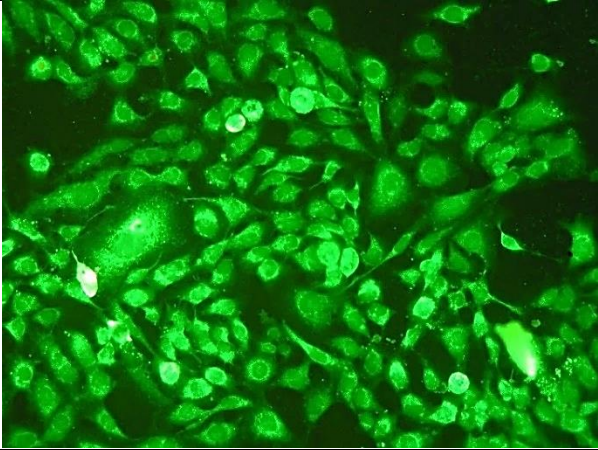
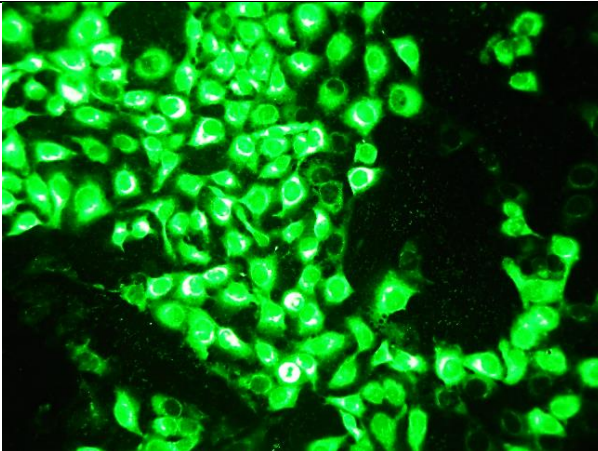
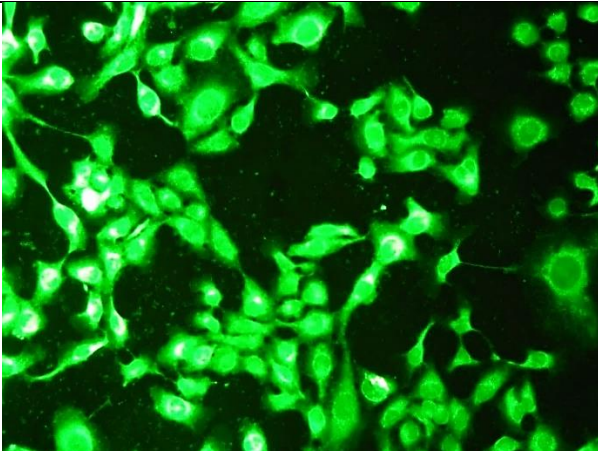
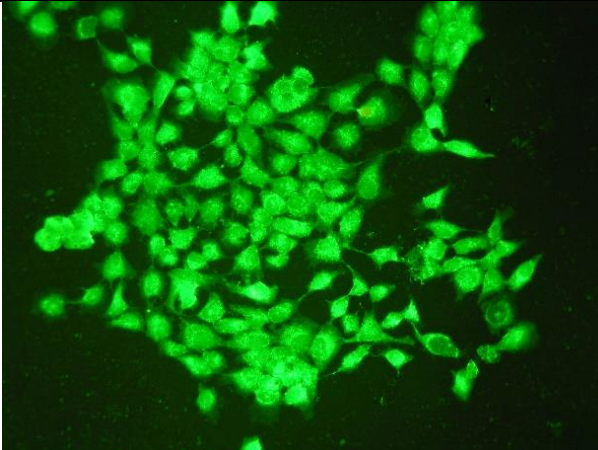


Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат; * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю

Рисунок 5.1 – Кількість клітин модифікованої сублінії HaCaT/P у різних фазах апоптозу (%)

Згідно з результатами проточної цитометрії, комбінація ОНМ з СК викликає статистично значуще збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), а саме, кількість клітин у ранній, середній та пізній фазі апоптозу були більшою, відповідно, у 54,6 разів, 22,5 разів та на 72,3%. Водночас, частка клітин у ранньому апоптозі після впливу комбінації суттєво відрізнялася від такої в інших групах експерименту, а саме, була у 3,3 разів та у 6,3 разів вищою порівняно з групами застосування СК та БД, відповідно.

Також в роботі оцінено рівень продукції АФК клітинами сублінії HaCaT/P після дії досліджуваних тест-зразків. Результати мікроскопії культур клітин представлені на рис. 5.2.

	
HaCaT/P. Незафарбовані, збільшення x200	HaCaT/P. Контроль клітин. Фарбовані DCFH, збільшення x200
	
HaCaT/P + СК. Фарбовані DCFH, збільшення x200	HaCaT/P + ОНМ-СК. Фарбовані DCFH, збільшення x200
	
HaCaT/P + БД. Фарбовані DCFH, збільшення x200	

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

Рисунок 5.2 – Продукція активних форм кисню клітинами сублінії HaCaT/P після експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою та у групах саліцилової кислоти та препарату порівняння бетаметазону дипропіонату

За результатами напівкількісного аналізу найбільший рівень продукції АФК у порівнянні з контрольними зафарбованими клітинами викликала СК. Комбінація ОНМ з СК, у свою чергу, викликала збільшення рівня продукції АФК в 2,5 рази відносно контролю (зафарбованих клітин), тоді як препарат порівняння бетаметазону дипропіонат не мав впливу на рівень АФК у модифікованих кератиноцитах сублінії HaCaT/P (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Результати напівкількісного аналізу продукції активних форм кисню у модифікованих кератиноцитах сублінії HaCaT/P після їх експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою та у групах саліцилової кислоти та препарату порівняння бетаметазону дипропіонату

Група	Рівень продукції АФК, бали
HaCaT/P негативний контроль, нефарбовані клітини	0,0
HaCaT/P контроль, зафарбовані клітини	10,0
HaCaT/P + СК	50,0
HaCaT/P + ОНМ-СК	25,0
HaCaT/P + БД	10,0

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

5.3 Оцінка продукції інтерлейкіну 8 та інтерлейкіну 1 β клітинами сублінії модифікованих кератиноцитів людини HaCaT/P після їх експозиції з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою

Провели порівняльну оцінку досліджуваних тест-зразків з огляду на продукцію прозапальних цитокінів модифікованими кератиноцитами сублінії HaCaT/P, а саме, інтерлейкінів Іл-8 та Іл-1 β в кондиційованому середовищі клітин після експозиції їх з тест-зразками (табл. 5.8, 5.9).

Таблиця 5.8 – Зміни продукції Іл-8 модифікованими кератиноцитами сублінії HaCaT/P після експозиції їх з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою та у групах саліцилової кислоти та препарату порівняння бетаметазону дипропіонату

Група	Продукція Іл-8, пг/мл	Зміни продукції Іл-8
HaCaT/P контроль клітин	298,3 ± 18,1	–
HaCaT/P + СК	175,8 ± 13,1*	Зниження на 41,1%
HaCaT/P + ОНМ-СК	97,2 ± 3,8*	Зниження на 67,4%
HaCaT/P + БД	114,1 ± 5,0*	Зниження на 61,7%

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат; * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю

Таблиця 5.9 – Зміни продукції Іл-1β модифікованими кератиноцитами сублінії HaCaT/P після експозиції їх з комбінацією очищеного нафталанового масла з саліциловою кислотою та у групах саліцилової кислоти та препарату порівняння бетаметазону дипропіонату

Група	Продукція Іл-1β, пг/мл	Зміни продукції Іл-1β
HaCaT/P контроль клітин	67,88 ± 0,18	–
HaCaT/P + СК	66,5 ± 9,9	Статистично значущих змін немає
HaCaT/P + ОНМ-СК	72,33 ± 2,37	Статистично значущих змін немає
HaCaT/P + БД	67,75 ± 1,06	Статистично значущих змін немає

Примітка. ОНМ – очищене нафталанове масло; СК – саліцилова кислота; БД – бетаметазону дипропіонат

Виявлено статистично значуще зниження продукції Іл-8 клітинами з псоріазоподібним фенотипом після впливу комбінації ОНМ з СК, на 67,4% у порівнянні з контрольними клітинами. Крім того, зниження рівня Іл-8 спостерігали також відносно СК та препарату порівняння БД, на 44,7% та 14,8%, відповідно. Водночас, під впливом досліджуваних тест-зразків не відмічали змін у продукції іншого цитокіну – Іл-1β.

Висновки до розділу 5

1. Визначений вплив комбінації ОНМ з СК на кератиноцити людини в умовах експериментальної моделі псоріазу *in vitro*. Даний етап досліджень

дозволив як оцінити показники безпеки цієї комбінації, так і створити уявлення про деякі аспекти механізму дії ОНМ, що лежать в основі антипсоріатичної ефективності даної субстанції.

2. За результатами визначення життєдіяльності кератиноцитів після експозиції з комбінацією ОНМ з СК встановлено, що модифіковані клітини з псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P більш чутливі до даної комбінації, ніж нормальні клітини лінії HaCaT. Показник IC_{50} відносно HaCaT/P становив $0,13 \pm 0,01\%$ як при фарбуванні кристалічним фіолетовим, так і в умовах МТТ-тесту, тоді як для HaCaT спостерігали значення $0,39 \pm 0,01\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$, відповідно. Це свідчить як про відносну безпеку комбінації ОНМ з СК, так і про наявність антипсоріатичної активності в умовах взаємодії з патологічно зміненими клітинами.

3. Встановлено, що експозиція клітин сублінії HaCaT/P з комбінацією ОНМ з СК призводить до збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу, що дозволяє скласти уявлення про один з аспектів механізму дії даної комбінації – відтворення балансу між апоптозом і проліферацією у псоріатично змінених клітинах шкіри. На користь антипсоріатичної дії комбінації ОНМ з СК шляхом посилення апоптозу уражених клітин свідчить також збільшення рівня продукції АФК у клітинах HaCaT/P у 2,5 рази порівняно з контролем після експозиції клітин з досліджуваною комбінацією.

4. Комбінація ОНМ з СК сприяла зниженню на 67,4% продукції Іл-8 клітинами з псоріазоподібним фенотипом, порівняно з контролем. Це вказує на протизапальну активність досліджуваної комбінації, яка може полягати у пригніченні нейтрофільного компонента запалення. Водночас, не спостерігалось впливу комбінації ОНМ з СК на Іл-1 β який є одним з важливих медіаторів запалення при псоріазі. Отже, вдалося скласти більш точкове уявлення про механізм дії комбінації.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними ВООЗ, від 2% до 4% населення світу страждає на псоріаз, що підкреслює актуальність пошуку нових ефективних методів лікування цього хронічного аутоімунного захворювання шкіри, що характеризується гіперпроліферацією епідермісу, запальною інфільтрацією та порушенням кератинізації. На сьогодні псоріаз лікують переважно топічними глюкокортикостероїдами, аналогами вітаміну D та ретиноїдами. Тривале використання таких лікарських засобів часто супроводжується побічними ефектами, що обмежує їх застосування. Таким чином, актуальним є пошук альтернативних засобів для місцевого застосування при псоріазі з високою ефективністю та прийнятним профілем безпеки [66, 174, 176, 203].

ОНМ, отримане з нафталанської нафти, згідно з даними літератури має протизапальні та регенеративні властивості, у дослідженнях продемонстрована його ефективність при таких дерматологічних захворюваннях, як екзема та псоріаз. При цьому механізм дії ОНМ та фармакологічні ефекти його комбінацій з іншими АФІ залишаються недостатньо вивченими [22].

ОНМ володіє чисельними фармакологічними ефектами, зокрема: протизапальною, розсмоктуючою, відлущувальною, судинорозширювальною, десенсибілізуючою, протимікробною, антисептичною, кератолітичною, знеболювальною та регенеруючою активністю. Знижує тонус гладеньких м'язів, розширює кровоносні судини, покращує реологічні властивості крові, процеси перекисного окислення ліпідів, нормалізує коагуляційні властивості крові, сприяє регресії та резорбції ділянки ураженої поверхні шкіри та зниженню інтенсивності клінічних проявів дерматозу, покращує мікроциркуляторні процеси в суглобовій тканині [22, 88, 126, 220].

Іншим лікарським засобом для місцевого застосування, що впродовж багатьох років використовується для лікування псоріазу, є СК. СК часто застосовується у поєднанні з топічними глюкокортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину у якості пенетранту для полегшення накопичення АФІ у псоріатичних бляшках. Дана сполука зменшує міжклітинну когезію рогових клітин, модифікує міжклітинний матрикс, при цьому не впливаючи на проліферацію базальних кератиноцитів, а також проявляє помірний протизапальний та протисвербіжний ефекти. СК сприяє зволоженню епідермісу шляхом зниження рН рогового шару. У низьких концентраціях сполука проявляє кератопластичну дію, а у концентрації 3–6% – кератолітичну, що є корисним ефектом при лікуванні дерматозів, що супроводжуються гіперкератозом, таких як іхтіоз, себореїчний дерматит та акне. Здатність СК розм'якшувати роговий шар епідермісу, полегшувати відлущування і нормалізувати процеси кератинізації свідчить на користь включення СК до складу комбінованих топічних лікарських препаратів як перспективного антипсоріатичного агенту [14, 214, 216].

Ключовою метою першого етапу дисертаційної роботи було проведення комплексної фармакологічної оцінки анальгетичної та протинабрякової дії нових м'яких лікарських форм, що розроблені на гідрофобній мазевій основі з різним вмістом комбінацій активних та допоміжних речовин, включаючи нафталанську нафту, ОНМ та СК, у рамках скринінгового дослідження. Було обрано стандартизовану експериментальну модель карагенін-індукованого набряку в лабораторних тварин – щурів. Методологія дослідження була ретельно спланована та імplementована у відповідності до актуальних рекомендацій провідних міжнародних наукових організацій, що спеціалізуються на вивченні механізмів ноцицепції та запалення, як при гострому, так і при хронічному перебігу патологічних процесів [3, 36, 129].

Такий підхід забезпечив високу достовірність та відтворюваність отриманих результатів, а також їх відповідність сучасним стандартам доказової медицини. Застосування цієї експериментальної моделі дозволило провести комплексну оцінку фармакологічних властивостей досліджуваних тест-зразків мазей в умовах, що максимально наближені до патофізіологічних процесів, які спостерігаються при запальних захворюваннях у клінічній практиці.

В умовах моделювання карагенін-індукованого набряку у щурів не було виявлено місцевоподразнювальної дії при однократному топічному застосуванні досліджуваних тест-зразків мазей із нафтопродуктами та СК. Це свідчить на користь сприятливого профілю безпеки композицій при короткотривалому нанесенні на шкіру експериментальних тварин.

Результати дослідження антиноцицептивної активності тест-зразків з нафтопродуктами та СК вказали на високу аналгетичну активність. Спостерігалось суттєве підвищення ПБЧ на 42,5–98,3% в обидві фази запального процесу порівняно з контролем патології, на відміну від препарату порівняння (гідрокортизону ацетат 1%), який проявив значено меншу активність. Найвищий показник аналгетичної активності продемонстрував тест-зразок, що містив 10% нафталанської нафти, на рівні 98,3%.

Тест-зразки не проявили вираженої протинабрякової активності в умовах експериментального запалення. Відмічена тенденція до послаблення набряку через 2 години після індукції запалення у групі застосування тест-зразку мазі з ОНМ 10% та СК 3% – на 1,9% у порівнянні з групою контролю патології. Натомість, у групі нанесення мазі з нафталанською нафтою 10% спостерігали більш виражений набряк навіть порівняно з контролем патології, на 8,9% та 13,5% через 2 та 4 години, відповідно.

Тест-зразок мазі з ОНМ 10% та СК 3%, з огляду на результати даного скринінгового дослідження, був прийнятий як найбільш перспективний для проведення подальших експериментів з визначення фармакологічної активності та безпеки. Рішення засновувалося на аналізі сукупності параметрів безпеки та ефективності, а саме, на відсутності місцевоподразнювальної дії, підвищенні ПБЧ на 42,5% та 52,2% через 2 та 4 години після індукції запалення, відповідно, порівняно з контролем патології та тенденції до послаблення набряку через 2 години після введення карагеніну – на 1,9% у порівнянні з контролем патології.

У рамках наступного етапу досліджень визначали ефективність ОНМ на моделі експериментально індукованого псоріазу за морфологічними та гістологічними змінами шкіри мишей. Псоріазоподібне ураження шкіри моделювали нанесенням крему з іміквімодом у дозі 62,5 мг на поголену ділянку шкіри спини площею 6 см² щоденно протягом 9 діб.

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 [83]. Досліджувані тест-зразки наносили на уражену ділянку шкіри щоденно протягом 21 доби. Оцінку ефективності (виразність антипсоріатичної дії) проводили на 7, 14 та 21 добу лікування за динамікою індексу mPASI і мікроскопічних змін шкіри. Індекс mPASI застосований для інтегральної оцінки макроскопічних змін стану шкіри.

Дані 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» [130].

При відтворенні моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей найбільш виражені зміни шкіри (еритема, інфільтрація, десквамація), що характеризують розвиток патології, спостерігались на 9 добу. На це також вказував показник mPASI, який на 9 добу експерименту в групі контролю патології становив 7,0 (6,0–8,0) балів.

Результати гістологічних досліджень шкіри мишей, у свою чергу, показали, що вплив іміквімоду на 9 добу експерименту викликає широкий спектр змін, які відбуваються в епідермісі, дермі та гіподермі. Такі зміни є переконливим свідченням розвитку у тварин псоріазоподібного ураження шкіри (дерматоз).

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

Це підтверджує її валідність як надійного інструменту для доклінічної оцінки 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 потенційних лікарських засобів.

За результатами проведених досліджень тест-зразок крему з ОНМ 10% продемонстрував помірну антипсоріатичну активність, що виражалася у зниженні індексу mPASI на 14 та 21 добу лікування. Спостерігалось поступове зменшення клінічних проявів псоріазоподібного ураження шкіри у тварин: еритеми, інфільтрації та десквамації.

Експериментальні дослідження підтвердили, що ОНМ сприяє покращенню проникнення АФІ та допоміжних речовин у глибокі шари шкіри, що пов'язано з його властивістю діяти як природний пенетрант, що підсилює трансдермальну доставку речовин.

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

На моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей тест-зразки з ОНМ не проявляли аллогенної дії. Мазь з ОНМ 10% та СК 3% на 14 добу лікування виявила на 12,9% вищий ПБЧ порівняно з кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% та тенденцію до вищого значення ПБЧ порівняно з тест-зразками кремів з бетаметазону дипропіонатом 0,064%.

За додаткової індукції больової реакції карагеніном (уведення під подошовний апоневроз задньої кінцівки миші 0,1 мл 1% розчину карагеніну) у всіх групах нанесення тест-зразків з ОНМ спостерігали підвищення ПБЧ через 4 години після введення флогогену. У тест-зразків мазі з ОНМ 10% та СК 3%, кремом з ОНМ 10% та сечовиною 10% та кремом з ОНМ 10%, бетаметазону дипропіонатом 0,064% та сечовиною 10% також відмічали більші значення ПБЧ порівняно з групою контролю патології. Дані спостереження свідчать на користь аналгетичної дії м'яких лікарських форм з ОНМ.

Найвищу протинабрякову дію через 2 години після введення карагеніну відмічали у групі нанесення мазі з ОНМ 10% та СК 3% (ПНА 78,6%), а через 4 години – у групі застосування крему з ОНМ 10% та сечовиною 10% (ПНА 91,7%). При цьому, у групі тест-зразку мазі з ОНМ 10% та СК 3%, на відміну від інших груп нанесення тест-зразків з ОНМ, взагалі не спостерігали статистично значущого збільшення об'єму стопи тварин протягом експерименту.

Отримані результати відкривають перспективи використання ОНМ 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.

З огляду на отримані результати, доцільним було визнано проведення подальших досліджень з визначення ефективності та безпеки мазі з ОНМ 10% та СК 3% при впливі на кератиноцити *in vitro* з метою вивчення можливих механізмів дії, прогнозування особливостей фармакодинаміки.

На даному етапі досліджень було вивчено ефективність і безпеку наступних лікарських форм: мазь із ОНМ 10% і СК 3% (ОНМ-СК), крем із БД 0,064%, мазь із СК 3%. Життєздатність нормальних кератиноцитів людини HaCaT та псоріазомодифікованих HaCaT/P визначали колориметричними методами, а саме, методом фарбування кристалічним фіолетовим та МТТ-тестом. Рівень апоптозу клітин оцінювали методом проточної цитометрії. Продукцію АФК вивчали за флуоресценцією клітин із подальшим застосуванням напівкількісного методу. Продукцію прозапальних цитокінів Іл-8 та Іл-1 β вимірювали методом ELISA.

Вважається, що псоріаз виникає і зникає циклічно: на першому етапі екзогенні фактори різної природи порушують покривний бар'єр, пошкоджують кератиноцити та ініціюють запальну реакцію [194].

Крім зовнішніх факторів, запальну реакцію можуть спровокувати і внутрішні порушення. При цьому пошкоджені кератиноцити вивільняють численні медіатори запалення, включаючи ФНП- α , Іл-1 β , ІЛ-6 та інші. Медіатори запалення стимулюють плазмоцитоїдні дендритні клітини, природні клітини-кілери та макрофаги, що призводить до продукції численних додаткових медіаторів, які запускають каскад послідовних реакцій. Активація плазмоцитоїдних дендритних клітин, в свою чергу, сприяє дозріванню міелоїдних дендритних клітин і виробленню Іл-12, Іл-23 та ФНП- α , що призводить до активації Т-хелперів 1 типу і Т-хелперів 17 типу і подальшої секреції запальних цитокінів, таких як Іл-17, Іл-21, Іл-22 та ФНП- α . Кератиноцити активуються цими цитокінами та виробляють антимікробні пептиди, цитокіни та хемокіни, сприяючи посиленню запалення [23, 206].

Незважаючи на тривалу історію пошуку механізмів дії лікарських препаратів для терапії псоріазу та їх впливу на патогенетичні шляхи розвитку псоріазу на клітинному та молекулярному рівні, дослідження у даному напрямку тривають. Вивчені у даній роботі субстанції нафтопродуктів та СК, застосовані окремо, вже продемонстрували ефективний вплив на псоріатичні ураження [60].

Так, СК, завдяки комбінованій протизапальній та кератолітичній дії, ефективно зменшує лущення, потовщення, свербіж та еритему. СК характеризується антипроліферативною дією та підвищує ефективність інших препаратів при комбінованому застосуванні шляхом збільшення їх проникнення через шкіру при місцевому застосуванні [100].

Існують також дані про антипсоріатичні властивості нафталанового масла і нафталанової нафти, але вони досить обмежені, оскільки характеристики субстанцій нафтопродуктів, зокрема і їхня чистота, часто відрізняються [138]. Ми використовували високоочищену фракцію нафталанового масла, яка є результатом більш глибокої переробки і утворюється після видалення потенційно канцерогенних та алергенних фракцій нафтових вуглеводнів, для поєднання з СК.

За результатами дослідження показників життєздатності клітин (кількості живих клітин) та їх метаболічної (дихальної) активності показано, що клітини з псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P характеризуються більшою чутливістю до комбінації ОНМ з СК, ніж контрольні клітини HaCaT. Отримані дані свідчать про потенційну ефективність запропонованої комбінації при псоріатичній патології паралельно з низькою токсичністю для нормальних клітин шкіри.

Водночас, за результатами проточної цитометрії показано, що запропонована нами комбінація ОНМ з СК також викликає статистично значуще збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу порівняно з контрольними клітинами ($p < 0,05$). Це також підтверджує токсичну дію на патологічно змінені клітини та демонструє один із механізмів загибелі клітин із псоріазоподібними ознаками, а

саме, посилення апоптозу під впливом комбінації ОНМ з СК. Цікавим виявився той факт, що відсоток клітин у ранньому апоптозі після дії комбінації значно вищий, ніж при інших варіантах обробки клітин.

Посилення продукції АФК у модифікованих кератиноцитах під впливом комбінації ОНМ з СК також вказувало на її антипсоріатичну активність, адже відомо, що АФК залучені до процесів апоптозу при псоріазі, опосередковано сприяючи нормалізації епідермісу, а отже, покращенню клінічного перебігу хвороби [18, 24].

Найбільш вражаючим, на наш погляд, є суттєве статистично значуще зниження рівня продукції Іл-8 клітинами із псоріазоподібними характеристиками під дією запропонованої комбінації. Цитокіни відіграють ключову роль у перебігу патологічного процесу при псоріазі, і антиінтерлейкінова терапія стала основою лікування пацієнтів із псоріазом середнього та важкого ступеня [219].

Ми досліджували продукцію Іл-8, який є прозапальним цитокіном і фактором, що індукує надмірний ріст кератиноцитів при псоріазі. Крім того відомо, що надмірна експресія Іл-8 у шкірі пов'язана з накопиченням великої кількості нейтрофілів, а нейтрофільна інфільтрація пов'язана із запальним і резистентним до лікування псоріазом. Рецептори Іл-8 експресуються на поверхні як кератиноцитів, так і нейтрофілів, Іл-8 прискорює ангіогенез у ділянках псоріатичного ураження [94, 219]. На сьогодні є певні результати анти-Іл-8-терапії псоріазу, зокрема, у рамках клінічних досліджень препаратів Abcream та ABX-IL8, але результати ще досить обмежені [86, 109].

Загалом, анти-Іл-терапія при лікуванні хворих на псоріаз є перспективним напрямком, але наразі існує багато протиріч, і доцільно продовжувати дослідження з метою пошуку найбільш оптимальних рішень [29, 175]. Водночас, місцеве застосування препаратів, що здатні контролювати та регулювати продукцію цитокінів кератиноцитами, є надзвичайно перспективним і цікавим, оскільки зазвичай викликає менш токсичну дію на організм на відміну від лікарських засобів системної дії. З огляду на пригнічення прозапального Іл-8 більш ніж у 2 рази (на

67,4%) порівняно з контролем клітин запропонована нами комбінація ОНМ з СК проявила істотну антипсоріатичну дію.

Одержані експериментальні дані щодо фармакологічної активності та безпеки мазі з ОНМ та СК свідчать про доцільність створення лікарських препаратів з даною комбінацією, призначених для терапії псоріазу.

ВИСНОВКИ

1. У скринінговому дослідженні, в умовах моделювання карагенін-індукованого набряку у щурів, тест-зразком-лідером обрана мазь з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% за комбінацією параметрів безпеки та ефективності, а саме, відсутністю місцевоподразнювальної дії, підвищенням порогу больової чутливості на 42,5% та 52,2% через 2 та 4 години після індукції запалення, відповідно, порівняно з контролем патології та тенденцією до послаблення набряку через 2 години після введення карагеніну – на 1,9% у порівнянні з контролем патології.

2. Тест-зразок мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% проявив антипсоріатичний ефект в умовах моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей, що виражалось зниженням індексу mPASI на 52,4%, зменшенням еритеми, інфільтрації та десквамації у тканинах шкіри порівняно з контролем патології, а також відновленням товщини епідермісу до значень інтактного контролю. При цьому виявлена перевага комбінації у порівнянні з кремом з очищеним нафталановим маслом 10% – на 46,6% менша товщина епідермісу на 21 добу експерименту, що може вказувати на синергічну дію очищеного нафталанового масла та саліцилової кислоти.

3. На моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей тест-зразки з очищеним нафталановим маслом не проявляли аллогенної дії. Мазь з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% на 14 добу лікування виявила на 12,9% вищий вплив на поріг больової чутливості порівняно з кремом з очищеним нафталановим маслом 10% та сечовиною 10% та тенденцію до вищого значення порогу больової чутливості порівняно з тест-зразками кремів з бетаметазону дипропіонатом 0,064%. За додаткової індукції запалення карагеніном у групі нанесення мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% відмічали на 11,9% більший поріг больової чутливості порівняно з

групою контролю патології через 4 години експерименту. Для даного досліджуваного тест-зразка також характерною була найвища протинабрякова активність через 2 години після введення карагеніну, що становила 78,6%.

4. Антипсоріатичний ефект мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% в умовах моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей був співставний з дією препарату порівняння крему з глюкокортикостероїдом гідрокортизону бутиратом 1%. Хоча на 7 добу експерименту у групі застосування даної комбінації і спостерігали менші значення індексу mPASI у порівнянні з групою нанесення препарату порівняння ($p = 0,0001$), на 14 та 21 добу статистично значущі відмінності зникали. Співставність антипсоріатичного ефекту мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3% та крему з гідрокортизону бутиратом 1% також прослідковувалася у показнику товщини епідермісу, який вже на 14 добу експерименту для обох тест-зразків не відрізнявся від групи інтактного контролю та становив 28,2 (25,0–34,0) мкм та 30,9 (28,0–36,0) мкм, відповідно.

5. У ході експозиції з кератиноцитами людини лінії HaCaT та модифікованими кератиноцитами з псоріазоподібним фенотипом сублінії HaCaT/P визначена безпека та антипсоріатична ефективність мазі з очищеним нафталановим маслом 10% та саліциловою кислотою 3%, що підтверджувалося значеннями показника IC_{50} $0,39 \pm 0,01\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$ відносно нормальних клітин та $0,13 \pm 0,01\%$ відносно патологічно змінених. За результатами впливу на кератиноцити сублінії HaCaT/P визначені елементи механізму антипсоріатичної дії тест-зразка, а саме: кратне збільшення відсотка клітин у всіх фазах апоптозу, посилення продукції активних форм кисню у 2,5 рази, а також зниження продукції Іл-8 на 67,4% порівняно з контролем.

6. Проведені дослідження відкривають перспективи подальших клінічних випробувань мазі з очищеним нафталановим маслом та саліциловою кислотою,

враховуючи виявлений антипсоріатичний, анагетичний та протинабряковий потенціал комбінації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ващенко О. О., Єзерська О. І. Вивчення клініки та лікування псоріазу як важливий етап планування розробки протипсоріатичного лікарського засобу. *Ліки України*. 2015. № 4 (25). С. 49–51.
2. Возняк І. Я., Сизон О. О. Аналіз особливостей низки цитокінових та імуноморфологічних змін у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 3 (62). С. 9–15.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації ; під ред. О. В. Стефанова. Київ: Авіцена. 2001. 528 с.
4. Дюльмезова-Білаш О. О. Особливості лікування різних форм псоріазу у жінок. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2019. № 3 (4). С. 48–52. doi: 10.37321/dermatology.2019.3-4-08.
5. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. Аналіз захворюваності та поширеності на псоріаз в Україні та в Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2014. № 3 (47). С. 14–17.
6. Кутасевич Я. Ф., Сокол О. А., Кондакова Г. К. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 1-2 (95-96). С. 7–13. doi: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-7-13.
7. Матюшенко В. П., Біловол А. М. Сучасні аспекти застосування психофармакотерапії у хворих на поширений псоріаз. *Дерматологія та венерологія*. 2021. № 4 (94). С. 16–19. doi: 10.33743/2308-1066-2021-4-16-19.
8. Методики морфологічних досліджень : монографія ; під ред. М. М. Багрій, В. А. Діброва. Вінниця: Нова книга. 2016. 328 с.
9. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 20.11.2015 р. № 762 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при псоріазі, включаючи псоріатичні артропатії».

10. Особливості цитокінового статусу хворих на псоріаз з урахуванням методів лікування / Я. Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, Г.К. Кондакова та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 3 (97). С. 10–14. doi: 10.33743/2308-1066-2022-3-10-14.

11. Прокопчук І. Неадекватне ставлення до хвороби як чинник, що спричиняє порушення соціалізації особистості у хворих на псоріаз. *Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Психологія*. 2014. № 1. С. 62–65.

12. Псоріаз: рідкісна клінічна форма і діагностичні помилки / В. Є. Ткач, М. С. Волошинович, І. І. Кузенко, А. Д. Мухамад. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 2 (61). С. 94–97.

13. Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М. Больова чутливість та адекватність її оцінки за тестом «tail-flick». *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 3. С. 45–51.

14. Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 52–61. doi: 10.32782/2522-9680-2024-3-52.

15. Терапія псоріазу: проблеми та перспективи / В. В. Мельник, С. А. Бондар, В. В. Мельник, О. О. Мельник. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. № 2 (24). С. 261–265. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-11.

16. Хиць А. Псоріаз: клінічний гайдлайн AAD – NPF 2021 р. *Український медичний часопис*. 2021. № 4. С. 1–4.

17. Чікіткіна В. В., Кошова О. Ю. Роль інфекційного фактору у розвитку псоріазу. Збірник матеріалів науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині». Харків, 22 березня 2024 р., Х. : НФаУ, 2024. С. 161–163.

18. A double-edged sword: ROS related therapies in the treatment of psoriasis / J. Hu, Q. Bian, X. Ma et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol 17 (6). P. 798–816. doi: 10.1016/j.ajps.2022.10.005.
19. A rapid access clinic for psoriasis: first experiences / C. Reid, C. Welsh, H. Martin-Smith et al. *The British journal of dermatology*. 2022. Vol. 187 (3). P. 426–428. doi: 10.1111/bjd.21242.
20. A transcriptome-wide association study identifies novel susceptibility genes for psoriasis / D. Zhu, S. Yao, H. Wu et al. *Human molecular*. 2021. Vol. 31 (2). P. 300–308. doi: 10.1093/hmg/ddab237.
21. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis / Yihua Cai, Feng Xue, Chen Quan et al. *Journal of investigative dermatology*. 2018. Vol. 139 (1). P. 146–156. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
22. Adigozalova V. A. Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan Journal of Physiology*. 2023. Vol. 38 (1). P. 48–56. doi: 10.59883/ajp.52.
23. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective / X. Zhou, Y. Chen, L. Cui et al. *Cell Death*. 2022. Vo. 13. P. 81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3.
24. Ahmad Jamil H., Abdul Karim N. Unraveling mitochondrial reactive oxygen species involvement in psoriasis: The promise of antioxidant therapies. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13. P. 1222. doi: 10.3390/antiox13101222.
25. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature reviews. Immunology*. 2021. Vol. 21 (11). P. 739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7.
26. Albaghdadi A. Current and Under Development Treatment Modalities of Psoriasis: A Review. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2017. Vol. 17 (3). P. 189–199. doi: 10.2174/1871530317666170804153751.
27. Alsabbagh M. M. Cytokines in psoriasis: From pathogenesis to targeted therapy. *Human immunology*. 2024. Vol. 85 (4). e110814. doi: 10.1016/j.humimm.2024.110814.

28. Alwan W., Nestle F. O. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015. Vol. 33 (93). P. 2–6.
29. Anti-interleukin-17 therapies for moderate/severe psoriasis in clinical practice: effectiveness, safety and association with clinical patient factors / E. García-Martín, R. M. Romero-Jiménez, O. Baniandrés-Rodríguez et al. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2024. Vol. 31 (5). P. 409–415. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003594.
30. Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (19). P. 1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.
31. Asokan N., Anjaneyan G. Role of antioxidants in Psoriasis – a long road ahead? *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2023. Vol. 89 (4). P. 499–500. doi: 10.25259/IJDVL_569_2023.
32. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Li, Z. Cao, J. Guo et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54 (1). P. 159–169. doi: 10.1080/07853890.2021.2022187.
33. Assessment of the efficacy, skin acceptability and cosmetic quality of an adjuvant cream based on 40% urea and amino-inositol in the treatment of mild psoriasis / M. Megna, L. Potestio, L. Genco et al. *Italian journal of dermatology and venereology*. 2022. Vol. 157 (6). P. 515–519. doi: 10.23736/S2784-8671.22.07363-7.
34. Autoimmune Skin Conditions: Psoriasis / K. T. Clebak, L. A. Helm, G. Foulke, M. Helm. *FP essentials*. 2023. Vol. 526. P. 7–12.
35. Baliwag J., Barnes D. H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015. Vol. 73 (2). P. 342–350. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.014.
36. Bannon A. W., Malmberg A. B. Models of nociception: Hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current Protocols in Neuroscience*. 2007. Chapter 8. Unit 8.9. doi: 10.1002/0471142301.ns0809s41.
37. Bell K. A., Balogh E. A., Feldman S. R. An update on the impact of depression on the treatment of psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2021. Vol. 22 (6). P. 695–703. doi: 10.1080/14656566.2020.1849141.

38. Benvitimod for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Ehsan, A. U. Rehman, F. Athar et al. *Dermatologic therapy*. 2022. Vol. 35 (12). e15957. doi: 10.1111/dth.15957.
39. Biologic therapy in psoriasis: navigating the options / C. McKay, K. E. Kondratuk, J. P. Miller et al. *Cutis*. 2018. Vol. 102 (5). P. 13–17.
40. Biological therapies in psoriasis – revisited / M. I. Sârbu, S. R. Georgescu, M. Tampa et al. *Romanian journal of internal medicine*. 2018. Vol. 56 (2). P. 75–84. doi: 10.1515/rjim-2017-0045.
41. Biomarkers for psoriasis skin lesions / A. M. D' Erme, F. Papadia, J. Wenzel et al. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2017. Vol. 152 (5). P. 441–446. doi: 10.23736/s0392-0488.17.05682-6.
42. Boehncke W. H. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015. Vol. 41 (4). P. 665–675.
43. Boehncke W. H., Schön M. P. Psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2015. Vol. 386 (9997). P. 983–994. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.013.
44. Cantrell W. Psoriasis & psoriatic therapies. *The Nurse practitioner*. 2017. Vol. 42 (7). P. 35–39. doi: 10.1097/01.npr.0000520419.09460.ad.
45. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18 (12). e2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
46. Celleno L. Topical urea in skincare: A review. *Dermatologic therapy*. 2018. Vol. 31 (6). e12690. doi: 10.1111/dth.12690.
47. Clinical characteristics of patients with psoriasis with family history: A multicenter observational study / C. Ohata, H. Anezaki, S. Kaneko et al. *The Journal of dermatology*. 2023. Vol. 50 (6). P. 746–752. doi: 10.1111/1346-8138.16733.
48. Clinical evidences of urea at low concentration /F. Lacarrubba, M. R. Nasca, D. F. Puglisi, G. Micali G. *Int. J. Clin. Pract.* 2020. Vol. 74 (187). e13626. doi: 10.1111/ijcp.13626.

49. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis / A. W. Armstrong, L. Puig, A. Joshi et al. *JAMA Dermatol.* 2020. Vol. 156. P. 258–269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029.
50. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents / A. Ighani, A. C. R. Partridge, N. H. Shear et al. *J. Cutan Med. Surg.* 2019. Vol. 23 (2). P. 204–221. doi: 10.1177/1203475418814234.
51. Current Developments in the Immunology of Psoriasis / F. Grän, A. Kerstan, E. Serfling et al. *The Yale journal of biology and medicine.* 2020. Vol. 93 (1). P. 97–110.
52. Dan D., Srivastava N. Psoriasis: Striving for Potential Biomarkers. *Assay and drug development technologies.* 2023. Vol. 21 (6). P. 235–257. doi: 10.1089/adt.2023.014.
53. Dave R., Alkeswani A. An Overview of Biologics for Psoriasis. *Journal of drugs in dermatology.* 2021. Vol. 20 (11). P. 1246–1247. doi: 10.36849/jdd.6040.
54. Del Toro N. P., Wu J. J., Han G. New Treatments for Psoriasis: An Update on a Therapeutic Frontier. *Cutis.* 2023. Vol. 111 (2). P. 101–104. doi: 10.12788/cutis.0701.
55. Demographic and clinical characteristics of hospitalized psoriasis patients / Z. Aryanian, F. Ijadi, M. Nasimi et al. *Journal of cosmetic dermatology.* 2022. Vol. 21 (11). P. 6476–6478. doi: 10.1111/jocd.15144.
56. Deng Y., Chang C., Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2016. Vol. 50 (3). P. 377–389. doi: 10.1007/s12016-016-8535-x.
57. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis – Brazilian Society of Dermatology / M. Arnone, M. D. Takahashi, F. Carvalho et al. *Annals of Brazilian Dermatology.* 2019. Vol. 94 (2). P. 76–107. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940211.
58. Dirschka T. Mode of action of urea. *International journal of clinical practice.* 2020. Vol. 74 (187). e13569. doi: 10.1111/ijcp.13569.
59. Doss N. Psoriasis: different clinical phenotypes. *International journal of dermatology.* 2014. Vol. 53 (2). P. 142–143. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05652.x.
60. Draelos Z. D. The efficacy and tolerability of turmeric and salicylic acid in psoriasis treatment. *Psoriasis.* 2022. Vol. 12. P. 63–71. doi: 10.2147/ptt.s360448.

61. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review / T. D. Rachakonda, J. S. Dhillon, A. G. Florek, A. W. Armstrong. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. Vol. 72 (2). P. 261–275. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.013.
62. Efficacy and safety of acupuncture therapy for psoriasis: an overview of systematic reviews / M. Jing, L. Shi, Y. Zhang et al. *Annals of palliative medicine*. 2021. Vol. 10 (10). P. 10804–10820. doi: 10.21037/apm-21-2523.
63. Egeberg A., Andersen Y. M. F. Use of topical calcipotriol for identification of patients with psoriasis in administrative healthcare data - a validation study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021. Vol. 34 (2). P. 90–91. doi: 10.1111/jdv.15991.
64. Emerging landscape in psoriasis management: From topical application to targeting biomolecules / V. K. Rapalli, G. Singhvi, S. K. Dubey et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018. Vol. 106. P. 707–713. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.136.
65. Emerging paradigm shift toward proactive topical treatment of psoriasis: A narrative review / K. A. Papp, G. Dhadwal, M. Gooderham et al. *Dermatologic therapy*. 2021. Vol. 34 (6). P. e15104. doi: 10.1111/dth.15104.
66. Epidemiology of psoriasis and comorbid diseases: A narrative review / J. Bu, R. Ding, L. Zhou et al. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 880201. doi: 10.3389/fimmu.2022.880201.
67. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations / A. Nast, C. Smith, P. I. Spuls et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021. Vol. 35 (2). P. 281–317. doi: 10.1111/ddg.14507.
68. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis / A. A. Navarini, A. D. Burden, F. Capon et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 31(11). P. 1792–1799. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.462.
69. Florez I. D. Clinical practice guidelines for psoriasis: which ones are the best? *The British journal of dermatology*. 2022. Vol. 187 (2). P. 136–137. doi: 10.1111/bjd.21605.

70. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults / F. Amatore, A. P. Villani, M. Tauber et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019. Vol. 33 (3). P. 464–483. doi: 10.1111/jdv.15340.
71. Friedman A. J., von Grote E. C., Meckfessel M. H. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 15 (5). P. 633–639.
72. Furue M., Kadono T. Psoriasis: Behind the scenes. *The Journal of dermatology.* 2016. Vol. 43 (1). P. 4–8. doi: 10.1111/1346-8138.13186.
73. Gangwar R. S., Gudjonsson J. E., Ward N. L. Mouse Models of Psoriasis: A Comprehensive Review. *The Journal of investigative dermatology.* 2022. Vol. 142 (3). P. 884–897. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.019.
74. Garg T., Rath G., Goyal A. K. Nanotechnological approaches for the effective management of psoriasis. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology.* 2016. Vol. 44 (6). P. 1374–1382. doi: 10.3109/21691401.2015.1037885.
75. Garner K. K., Hoy K. D. S., Carpenter A. M. Psoriasis: Recognition and Management Strategies. *American family physician.* 2023. Vol. 108 (6). P. 562–573.
76. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment / K. M. Hoegler, A. M. John, M. Z. Handler, R. A. Schwartz. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018. Vol. 32 (10). P. 1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949.
77. Ghoreschi K. Targeting Immune Checkpoints and Cytokines to Protect From Psoriasis Relapse. *JAMA dermatology.* 2021. Vol. 157 (11). P. 1269–1271. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3491.
78. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D. P. Symmons, C. E. Griffiths, D. M. Ashcroft. *J Invest Dermatol.* 2013. Vol. 2 (133). P. 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
79. Gonçalves G. M., Wenceslau L. R., Mendonça J. A. The use of medicinal plants for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2023. Vol. 89 (4). P. 543–548. doi: 10.25259/ijdv1_46_2022.

80. Grice E. A. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2014. Vol. 33 (2). P. 98–103. doi: 10.12788/j.sder.0087.
81. Harden J. L., Krueger J. G., Bowcock A. M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015. Vol. 64. P. 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
82. Haugaard J. H., Thein D., Egeberg A. Characteristics and prognosis of first-time hospitalized patients with generalized pustular psoriasis: insights from national databases. *The British journal of dermatology*. 2023. Vol. 190 (1). P. 131–132. doi: 10.1093/bjd/ljad384.
83. Hawkes J. E., Gudjonsson J. E., Ward N. L. The snowballing literature on imiquimod-induced skin inflammation in mice: A critical appraisal. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017. Vol. 137 (3). P. 546–549. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.024.
84. History of urea as a dermatological agent in clinical practice / A. E. Verzi, M. L. Musumeci, F. Lacarrubba, G. Micali. *International journal of clinical practice*. 2020. Vol. 74 (187). P. e13621. doi: 10.1111/ijcp.13621.
85. Hsieh C. Y., Tsai T. F. Clinical advances in biological therapy for generalized pustular psoriasis: a review. *Expert opinion on biological therapy*. 2024. Vol. 24 (1-2). P. 37–50. doi: 10.1080/14712598.2024.2309301.
86. Huang Z. En bo ke zhi liao yin xie bing de xinji yuan. *China Prescription Drug*. 2002. Vol. 5. P. 54–56.
87. Hugh J. M., Weinberg J. M. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018. Vol. 102 (5). P. 6–12.
88. Huseynov D. A., Martynova G. S., Zeinalov S. G. About naphthenic oil and aspects of its healing properties. *Azerbaijan Chemical Journal*. 2024. Vol. 1. P. 114–126. doi: 10.32737/0005-2531-2024-114-126.
89. Impact of Gut Bacterial Metabolites on Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Current Status and Future Perspectives / Y. Lai, X. Wu, E. Chao et al. *The Journal of*

investigative dermatology. 2023. Vol. 143 (9). P. 1657–1666. doi: 10.1016/j.jid.2023.05.012.

90. Importance of Complete Skin Clearance in Psoriasis as a Treatment Goal: Implications for Patient-Reported Outcomes / A. Blauvelt, J. J. Wu, A. Armstrong et al. *Journal of drugs in dermatology*. 2020. Vol. 19 (5). P. 487–492. doi: 10.36849/jdd.2020.10.36849/jdd.2020.4957.

91. Inflammatory memory in psoriasis: From remission to recurrence / L. Francis, F. Capon, C. H. Smith et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2024. Vol. 154 (1). P. 42–50. doi: 10.1016/j.jaci.2024.05.008.

92. Innate lymphocytes in psoriasis / B. Polese, H. Zhang, B. Thurairajah, I. L. King. *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. e242. doi: 10.3389/fimmu.2020.00242.

93. Integrated bioinformatic analysis of key biomarkers and signalling pathways in psoriasis / S. Tang, W. Jiang, P. Xu et al. *Scottish medical journal*. 2022. Vol. 67 (1). P. 7–17. doi: 10.21203/rs.3.rs-421570/v1.

94. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis / H. Duan, T. Koga, F. Kohda et al. *Journal of Dermatological Science*. 2001. Vol. 26. P. 119–124. doi: 10.1016/s0923-1811(00)00167-5.

95. Interleukins and Psoriasis / Q. Zhu, L. Zhao, H. Ding et al. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2024. Vol. 28 (2). P. 19–35. doi: 10.1177/12034754241227623.

96. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis: a systematic review / S. Mosca, P. Gargiulo, N. Balato et al. *International journal of cardiology*. 2015. Vol. 178. P. 191–199. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.092.

97. It is time to consider a new topical algorithm for psoriasis / P. V. Engel, B. Smith, S. S. Javadi, J. J. Wu. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024. Vol. 90 (2). P. 84–85. doi: 10.1016/j.jaad.2023.07.1048.

98. Jacobi A., Mayer A., Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol. Ther*. 2015. Vol. 5 (1). P. 1–18. doi: 10.1007/s13555-015-0068-3.

99. Jha S. K., Andric K. Pathogenesis and current approaches to the treatment of psoriasis: a review of recent research and clinical guidelines. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024. № 2 (173). С. 55–58. doi: 10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-55-58.

100. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures / C. A. Elmetts, N. J. Korman, E. F. Prater et al. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2021. Vol. 84 (2). P. 432–470. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087.

101. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients / A. Menter, K. M. Cordoro, D. M. R. Davis et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. Vol. 82. P. 161–181. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.

102. Kalabalik-Hoganson J., Nogid A., Frey K. A Review of Tapinarof: Novel Topical Treatment for Plaque Psoriasis in Adults. *Journal of drugs in dermatology*. 2023. Vol. 22 (8). P. 761–765. doi: 10.36849/jdd.7481.

103. Karsli B., Kurum B. Comparison of the efficiency of epidermal growth factor, silver and naftalan in the wound healing of rats. *Journal of Applied Biological Sciences*. 2024. Vol. 18 (1). P. 106–117. doi: 10.71336/jabs.1286.

104. Kaufman B. P., Alexis A. F. Psoriasis in skin of color: insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19 (3). P. 405–423. doi: 10.1007/s40257-017-0332-7.

105. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 80 (1). P. 27–40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.

106. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 80 (1). P. 43–53. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.056.

107. Kim W. B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2017. Vol. 63 (4). P. 278–285.

108. Korman N. J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *The British journal of dermatology*. 2020. Vol. 182 (4). P. 840–848. doi: 10.1111/bjd.18245.

109. Krueger G. G. ABX-IL 8 in the treatment of psoriasis: clinical results. 2nd joint meeting international psoriasis symposium and European congress on psoriasis. San Francisco, 19–24 June 2001, 122 p.

110. Lang T. A., Secic M. How to report statistics in medicine: Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press. 2006. 490 p.

111. Lasers for the treatment of psoriasis: a systematic review / K. Heidemeyer, M. Kulac, A. Sechi et al. *Expert review of clinical immunology*. 2023. Vol. 19 (7). P. 717–744. doi: 10.1080/1744666x.2023.2205640.

112. Latest combination therapies in psoriasis: Narrative review of the literature / F. Diotallevi, M. Paolinelli, G. Radi, A. Offidani. *Dermatologic therapy*. 2022. Vol. 35 (10). P. e15759. doi: 10.1111/dth.15759.

113. Latest on biomaterial-based therapies for topical treatment of psoriasis / A. Chen, Y. Luo, J. Xu et al. *Journal of materials chemistry*. 2022. Vol. 10 (37). P. 7397–7417. doi: 10.1039/d2tb00614f.

114. Lebwohl M. Advances in biologic therapy of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023. Vol. 37 (9). P. 1689–1690. doi: 10.1111/jdv.19287.

115. Lebwohl M. Psoriasis. *Annals of internal medicine*. 2018. Vol. 168 (7). P. 49–64. doi: 10.7326/AITC201804030.

116. Li Q., Jiang Y. Study on the Correlation between Morphology and Distribution of Common Psoriasis Lesions. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2022. P. 6963630. doi: 10.1155/2022/6963630.

117. Limaye K. Psoriasis: an overview and update. *The Nurse practitioner*. 2015. Vol. 40 (3). P. 23–26. doi: 10.1097/01.NPR.0000453651.30695.43.
118. Lin X., Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radical Research*. 2016. Vol. 50 (6). P. 585–595. doi: 10.3109/10715762.2016.1162301.
119. Long-term topical management of psoriasis: the road ahead / S. Segaeert, P. Calzavara-Pinton, P. de la Cueva et al. *The Journal of dermatological treatment*. 2022. Vol. 33 (1). P. 111–120. doi: 10.1080/09546634.2020.1729335.
120. Lowes M. A., Suárez-Fariñas M., Krueger J. G. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014. Vol. 32. P. 227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
121. Lwin S. M., Snowden J. A., Griffiths C. E. M. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2021. Vol. 185 (5). P. 887–898. doi: 10.1111/bjd.20517.
122. Machine learning model for predicting outcomes of biologic therapy in psoriasis / A. X. Du, Z. Ali, K. K. Ajgeiy et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023. Vol. 88 (6). P. 1364–1367. doi: 10.1016/j.jaad.2022.12.046.
123. Mahé E. Childhood psoriasis. *European journal of dermatology*. 2016. Vol. 26 (6). P. 537–548. doi: 10.1684/ejd.2016.2932.
124. Mahé E., Amy De La Bretèque M., Phan C. Perspectives on the pharmacological management of psoriasis in pediatric and adolescent patients. *Expert review of clinical pharmacology*. 2021. Vol. 14 (7). P. 807–819. doi: 10.1080/17512433.2021.1911641.
125. Mahil S. K., Capon F., Barker J. N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology*. 2016. Vol. 38 (1). P. 11–27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8.
126. Makar S., Saha T., Singh S. K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 161. P. 252–276. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.018.

127. Mateu-Arrom L., Puig L. Choosing the right biologic treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: the impact of comorbidities. *Expert review of clinical pharmacology*. 2024. Vol. 17 (4). P. 363–379. doi: 10.1080/17512433.2024.2340552.

128. Maurelli M., Gisondi P., Girolomoni G. Tailored biological treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *Expert review of clinical immunology*. 2023. Vol. 19 (1). P. 37–43. doi: 10.1080/1744666x.2023.2141226.

129. McCarron K. E., Fehrenbacher J. C. Models of inflammation: Carrageenan- or Complete Freund's Adjuvant (CFA)-induced edema and hypersensitivity in the rat. *Current Protocols*. 2021. Vol. 1 (7). P. e202. doi: 10.1002/0471141755.ph0504s70.

130. Mease P. J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care and Research*. 2011. Vol. 63 (Suppl. 11). P. S64–S85. doi: 10.1002/acr.20577.

131. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 31 (2). P. 205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.

132. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis / H. Zhang, W. Hou, L. Henrot et al. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2015. Vol. 12 (103). P. 20141071. doi: 10.1098/rsif.2014.1071.

133. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition / M. Llamas-Velasco, P. de la Cueva, J. Notario et al. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2017. Vol. 108 (10). P. 911–917. doi: 10.1016/j.adengl.2017.10.003.

134. Molecular mechanisms and drug therapy of metabolism disorders in psoriasis / Y. Liang, Y. Wang, A. Peng et al. *The Journal of dermatological treatment*. 2024. Vol. 35 (1). P. e2375580. doi: 10.1080/09546634.2024.2375580.
135. Morita A., Saeki H. Pediatric psoriasis: Understanding pathological conditions and advances in treatment. *The Journal of dermatology*. 2024. Vol. 51 (2). P. 185–195. doi: 10.1111/1346-8138.17049.
136. Mounsey S. J., Kulakov E. Psoriasis. *British journal of hospital medicine*. 2018. Vol. 79 (8). P. 114–117. doi: 10.12968/hmed.2018.79.8.c114.
137. Nakamura M., Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert opinion on drug safety*. 2020. Vol. 19 (4). P. 489–498. doi: 10.1080/14740338.2020.1722640.
138. Naphthalan oil in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis / G. Krnjevic-Pezic, I. Alajbeg, G. Maricić et al. *Psoriasis Forum*. 2012. Vol. 18a (1). P. 26–31. doi: 10.1177/247553031218a00104.
139. Natural medicine combined with nanobased topical delivery systems: a new strategy to treat psoriasis / Z. Zhao, T. Liu, S. Zhu et al. *Drug delivery and translational research*. 2022. Vol. 12 (6). P. 1326–1338. doi: 10.1007/s13346-021-01031-3.
140. Natural Product-Derived Compounds Targeting Keratinocytes and Molecular Pathways in Psoriasis Therapeutics / Y. G. Lee, Y. Jung, H. K. Choi et al. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25 (11). P. e6068. doi: 10.3390/ijms25116068.
141. Navigating the landscape of psoriasis therapy: novel targeted pathways and emerging trends / S. Innani, Y. Tomar, V. Rana, G. Singhvi. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2023. Vol. 27 (12). P. 1247–1256. doi: 10.1080/14728222.2023.2288273.
142. New frontiers in personalized medicine in psoriasis / E. Camela, L. Potestio, G. Fabbrocini et al. *Expert opinion on biological therapy*. 2022. Vol. 22 (12). P. 1431–1433. doi: 10.1080/14712598.2022.2113872.
143. New topical treatments for psoriasis / A. Chiricozzi, R. Pitocco, R. Saraceno et al. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014. Vol. 15 (4). P. 461–470. doi: 10.1517/14656566.2014.875159.

144. Novel pharmacotherapies and breakthroughs in psoriasis treatment: 2024 and beyond / A. Portarapillo, L. Potestio, N. Tommasino et al. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2024. Vol. 5 (9). P. 1187–1198. doi: 10.1080/14656566.2024.2373354.
145. Nussbaum L., Chen Y. L., Ogg G. S. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *The British journal of dermatology*. 2021 Vol. 184 (1). P. 14–24. doi: 10.1111/bjd.19380.
146. Oji V., Luger T. A. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015. Vol. 33 (93). P. 14–19.
147. Olejnik M., Adamski Z., Dorocka-Bobkowska B. Psoriasis: From antiquity to the present. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2023. Vol. 89 (1). P. 149–153. doi: 10.25259/ijdv1_1200_2021.
148. Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte, G. V. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2015. Vol. 90 (1). P. 9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
149. On some aspects of naftalan oil properties / G. S. Martynova, R. G. Nanajanova, N. I. Velimetova et al. *Chemical problems*. 2022. Vol. 2 (20). P. 122–132. doi: 10.32737/2221-8688-2022-2-122-132.
150. Ornelas J., Cordero K. M. Clinical Decisions in Pediatric Psoriasis: A Practical Approach to Systemic Therapy. *Dermatologic clinics*. 2022. Vol. 40 (2). P. 145–166. doi: 10.1016/j.det.2021.12.003.
151. Palakornkitti P., Nimmannitya K., Rattanakaemakorn P. Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2021. Vol. 39 (4). P. 215–230. doi: 10.12932/AP-110521-1129.
152. Patel T., Karle E., Krvavac A. Socioeconomic barriers in the treatment of psoriasis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2020. Vol. 113 (6). P. 427–428. doi: 10.1093/qjmed/hcz242.
153. Patient Preferences in Topical Psoriasis Treatment / A. Curcio, C. Kontzias, B. Gorodokin et al. *Journal of drugs in dermatology*. 2023. Vol. 22 (4). P. 326–332. doi: 10.36849/jdd.7372.

154. Pharmacogenomics on the Treatment Response in Patients with Psoriasis: An Updated Review / C. Y. Wang, C. W. Wang, C. B. Chen et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24 (8). P. e7329. doi: 10.3390/ijms24087329.
155. Phototherapy / N. M. Barros, L. L. Sbroglio, M. O. Buffara et al. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2021. Vol. 96 (4). P. 397–407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001.
156. Phototherapy: Theory and practice / B. Kurz, M. Berneburg, W. Bäumler, S. Karrer. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2023. Vol. 21 (8). P. 882–897. doi: 10.1111/ddg.15126.
157. Practical compendium for psoriasis management / S. Ibrahim, A. Amer, H. Nofal, A. Abdellatif. *Dermatologic therapy*. 2020. Vol. 33 (2). P. e13243. doi: 10.1111/dth.13243.
158. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review / J. C. Prinz, S. E. Choon, C. E. M. Griffiths et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023. Vol. 37 (2). P. 256–273. doi: doi.org/10.1111/jdv.18720.
159. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors / C. Cataldi, N. L. Mari, M. B. Lozovoy et al. *Inflamm Res*. 2019. Vol. 68. P. 557–567. doi: 10.1007/s00011-019-01238-8.
160. Psoriasis / C. E. M. Griffiths, A. W. Armstrong, J. E. Gudjonsson, J. N. Barker. *Lancet*. 2021. Vol. 397. P. 1301–1315. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32549-6.
161. Psoriasis and Skin Barrier Dysfunction: The Role of Gentle Cleansers and Moisturizers in Treating Psoriasis / L. Kircik, A. F. Alexis, A. Andriessen et al. *Journal of drugs in dermatology*. 2023. Vol. 22 (8). P. 773–778. doi: 10.36849/jdd.7411.
162. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities / I. M. Bronckers, A. S. Paller, M. J. van Geel et al. *Paediatric drugs*. 2015. Vol. 17 (5). P. 373–384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.
163. Psoriasis risk factors and triggers / E. B. Lee, K. K. Wu, M. P. Lee et al. *Cutis*. 2018. Vol. 102 (5). P. 18–20.

164. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease / Y. Liang, M. K. Sarkar, L. C. Tsoi, J. E. Gudjonsson J.E. *Curr. Opin. Immunol.* 2017. Vol. 49. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
165. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics / R. G. Petit, A. Cano, A. Ortiz et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22 (9). P. e4983. doi: 10.3390/ijms22094983.
166. Psoriasis: Knowledge, attitudes and perceptions among primary care providers / S. Kumar, K. Flood, N. M. Golbari et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021. Vol. 84 (5). P. 1421–1423. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.151.
167. Psoriasis: pathological mechanisms, current pharmacological therapies, and emerging drug delivery systems / V. K. Rapalli, T. Waghule, S. Gorantla et al. *Drug discovery today*. 2020. Vol. 25 (12). P. 2212–2226. doi: 10.1016/j.drudis.2020.09.023.
168. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a / K. L. Cheung, R. Jarrett, S. Subramaniam et al. *J Exp Med*. 2016. Vol. 213. P. 2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258.
169. Psychodermatological mechanisms of psoriasis / J. Torales, C. Echeverría, I. Barrios et al. *Dermatologic therapy*. 2020. Vol. 33 (6). P. e13827. doi: 10.1111/dth.13827.
170. Psychological and biological background of the correlation between psoriasis and stress / L. J. Kálmán, X. Gonda, L. Kemény et al. *Orv Hetil*. 2014. Vol. 155 (24). P. 939–948. doi: 10.1556/oh.2014.29897.
171. Puig L., Julià A., Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2014. Vol. 105 (6). P. 535–545. doi: 10.1016/j.adengl.2014.05.013.
172. Rachakonda T. D., Schupp C. W., Armstrong A. W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Vol. 70 (3). P. 512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
173. Raharja A., Mahil S. K., Barker J. N. Psoriasis: a brief overview. *Clinical medicine*. 2021. Vol. 21 (3). P. 170–173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257.

174. Ramic L., Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023. Vol. 21 (6). P. 631–642. doi: 10.1111/ddg.15042.

175. Real-world effectiveness of anti-interleukin-23 antibodies in chronic plaque-type psoriasis of patients from the Austrian Psoriasis Registry (PsoRA) / T. Graier, W. Weger, C. Jonak et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. P. 15078. doi: 10.1038/s41598-022-18790-9.

176. Reid C., Griffiths C. E. M. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020. Vol. 100 (3). P. adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386.

177. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20 (6). P. e1475. doi: 10.3390/ijms20061475.

178. Risk factors for generalized pustular psoriasis: A case-control study / N. Mastacouris, A. Feda, A. Strunk, A. Garg. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023. Vol. 89 (4). P. 846–848. doi: 10.1016/j.jaad.2023.06.018.

179. Risk Factors for the Development of Psoriasis / K. Kamiya, M. Kishimoto, J. Sugai et al. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20 (18). P. e4347. doi: 10.3390/ijms20184347.

180. RNA-Based Antipsoriatic Gene Therapy: An Updated Review Focusing on Evidence from Animal Models / Z. C. Lin, C. F. Hung, I. A. Aljuffali et al. *Drug design, development and therapy*. 2024. Vol. 18. P. 1277–1296. doi: 10.2147/dddt.s447780.

181. Rønholt K., Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18 (11). P. e2297. doi: 10.3390/ijms18112297.

182. Sandoval A. G. W., Mahajan A., Buzney E. Phototherapy for Psoriasis in the Age of Biologics. *Dermatologic clinics*. 2024. Vol. 42 (3). P. 399–404. doi: 10.1016/j.det.2024.02.002.

183. Scheinfeld N. S. Urea: a review of scientific and clinical data. *Skinmed*. 2010. Vol. 8 (2). P. 102–106.

184. Schleicher S. M. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2016. Vol. 33 (3). P. 355–366. doi: 10.1016/j.cpm.2016.02.004.

185. Schön M. P., Wilsmann-Theis D. Current developments and perspectives in psoriasis. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2023. Vol. 21 (4). P. 363–372. doi: 10.1111/ddg.15033.

186. Seasonal variation of psoriasis and its impact in the therapeutic management: a retro- spective study on chinese patients / X. Zheng, Q. Wang, Y. Luo et al. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2021. Vol. 14. P. 459–465. doi: 10.2147/ccid.s312556.

187. Shetty K., Sherje A. P. Nano intervention in topical delivery of corticosteroid for psoriasis and atopic dermatitis-a systematic review. *J. Mater. Sci. Mater. Med*. 2021. Vol. 32 (8). P. e88. doi: 10.1007/s10856-021-06558-y.

188. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit / A. Coondoo, M. Phiske, S. Verma, K. Lahiri. *Indian Dermatol. Online J*. 2014. Vol. 5 (4). P. 416–425. doi: 10.4103/2229-5178.142483.

189. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis / A. Orsmond, L. Bereza-Malcolm, T. Lynch et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (19). P. e10841. doi: 10.3390/ijms221910841.

190. Smith J., Cline A., Feldman S. R. Advances in Psoriasis. *South Med J*. 2017. Vol. 110 (1). P. 65–75. doi: 10.14423/smj.0000000000000596.

191. Soluble biomarkers for diagnosis, monitoring, and therapeutic response assessment in psoriasis / M. R. Pourani, F. Abdollahimajd, O. Zargari, M. Shahidi Dadras. *The Journal of dermatological treatment*. 2022. Vol. 33 (4). P. 1967–1974. doi: 10.1080/09546634.2021.1966357.

192. Starace M., Alessandrini A., Piraccini B. M. Clinical evidences of urea at high concentration on skin and annexes. *International journal of clinical practice*. 2020. Vol. 74 (187). P. e13740. doi: 10.1111/ijcp.13740.

193. Stein Gold L. F. Optimizing the use of topical agents in psoriasis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2014. Vol. 33 (2). P. 24–26. doi: 10.12788/j.sder.0066.

194. Strychalski M. L., Brown H. S., Bishop S. C. Cytokine modulators in plaque psoriasis – A review of current and prospective biologic therapeutic approaches. *JAAD International*. 2022. Vol. 9. P. 82–91. doi: 10.1016/j.jdin.2022.08.008.

195. Sudhapriyadharshini G. J. Topical glucocorticoids – a review. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2014. Vol. 6 (6). P. 244–246.

196. Šuler Baglama Š., Trčko K. Cutaneous adverse effects of biologic drugs in psoriasis: a literature review. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2021. Vol. 30 (4). P. 149–156. doi: 10.15570/actaapa.2021.35.

197. Systematic review and estimated cost-efficacy of biologics compared with narrowband ultraviolet B light for the treatment of moderate to severe psoriasis and atopic dermatitis / T. McCoy, N. Natarelli, A. Pan et al. *International journal of dermatology*. 2023. Vol. 62 (8). P. 986–999. doi: 10.1111/ijd.16677.

198. Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits / D. Mikhaylov, P. W. Hashim, T. Nektalova, G. Goldenberg. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019. Vol. 12 (6). P. 46–54.

199. Taliercio M., Lebwohl M. Psoriasis Comorbidities and Their Treatment Impact. *Dermatologic clinics*. 2024. Vol. 42 (3). P. 405–416. doi: 10.1016/j.det.2024.02.007.

200. Tapinarof for the treatment of psoriasis / S. Nogueira, M. A. Rodrigues, R. Vender, T. Torres. *Dermatologic therapy*. 2022. Vol. 35 (12). P. e15931. doi: 10.1111/dth.15931.

201. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications / R. Singh, S. Koppu, P. O. Perche, S. R. Feldman. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22 (23). P. e12793. doi: 10.3390/ijms222312793.

202. The economic burden of psoriasis: a systematic literature review / S. R. Feldman, C. Burudpakdee, S. Gala et al. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014. Vol. 14 (5). P. 685–705. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1155.

203. The global, regional, and national burden of psoriasis: Results and insights from the global burden of disease 2019 study / G. Damiani, N. L. Bragazzi, C. Karimkhani Aksut et al. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 743180. doi: 10.3389/fmed.2021.743180.

204. The length of stay and inpatient burden in inpatients with different psoriasis subtypes / Q. Wang, L. Jin, K. Hu et al. *International journal of medical sciences*. 2022. Vol. 19 (10). P. 1519–1524. doi: 10.7150/ijms.67083.

205. The Pathophysiological Mechanisms and the Quest for Biomarkers in Psoriasis, a Stress-Related Skin Disease / M. Tampa, M. I. Sarbu, C. I. Mitran et al. *Disease markers*. 2018. P. e5823684. doi: 10.1155/2018/5823684.

206. The role of epigenetic factors in psoriasis / K. Dopytalska, P. Ciechanowicz, W. Wiszniewski et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. P. 9294 doi: 10.3390/ijms22179294.

207. The Role of Genetics on Psoriasis Susceptibility, Comorbidities, and Treatment Response / A. Bui, F. Orcales, A. Kranyak et al. *Dermatologic clinics*. 2024. Vol. 42 (3). P. 439–469. doi: 10.1016/j.det.2024.02.005.

208. The role of lifestyle and nutrition in psoriasis: Current status of knowledge and interventions / M. L. Musumeci, M. R. Nascia, S. Boscaglia, G. Micali. *Dermatologic therapy*. 2022. Vol. 35 (9). P. e15685. doi: 10.1111/dth.15685.

209. The Role of NLRP1, NLRP3, and AIM2 Inflammasomes in Psoriasis: Review / M. Ciężyńska, I. Olejniczak-Staruch, D. Sobolewska-Sztychny et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22 (11). P. e5898. doi: 10.3390/ijms22115898.

210. The role of the foam formulation in improving psoriasis treatment acceptability: a real-life experience and a literature review / A. Martella, S. Gasparini, S. Papa, G. L. Giovane. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023. Vol. 27 (21). P. 10697–10704. doi: 10.26355/eurrev_202311_34350.

211. Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21 (20). P. e7488. doi: 10.3390/ijms21207488.

212. Topical treatment adherence and associated factors in patients with psoriasis: A single center, cross-sectional study / M. Nasimi, R. Abedini, N. Ghandi et al. *Dermatologic therapy*. 2022. Vol. 35 (7). P. e15547. doi: 10.1111/dth.15547.

213. Topical treatment of psoriasis: questionnaire results on topical therapy as long-term continuous treatment and use on specific body sites / T. Hoegsberg, L. Iversen, M. M. Lange et al. *The Journal of dermatological treatment*. 2021. Vol. 32 (8). P. 916–921. doi: 10.1080/09546634.2020.1724250.

214. Topical treatments for scalp psoriasis / J. G. Schlager, S. Rosumeck, R. N. Werner et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 2 (2). P. CD009687. doi: 10.1002/14651858.CD009687.pub2.

215. Torres T., Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2014. Vol. 33 (2). P. 95–99. doi: 10.1016/j.repce.2013.06.033.

216. Torsekar R., Gautam M. M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatological Online Journal*. 2017. Vol. 8 (4). P. 235–245. doi: 10.4103/2229-5178.209622.

217. Treatment Modalities of Psoriasis: A Focus on Requisite for Topical Nanocarrier / A. K. Ramanunny, S. Wadhwa, D. Thakur et al. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2021. Vol. 21 (3). P. 418–433. doi: 10.2174/1871530320666200604162258.

218. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies / H. Bakshi, M. Nagpal, M. Singh et al. *Current drug safety*. 2020. Vol. 15 (2). P. 82–104. doi: 10.2174/1574886315666200128095958.

219. Tsai Y.-C., Tsai T.-F. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017. Vol. 9 (11). P. 277–294. doi: 10.1177/1759720x17735756.

220. Tween-80 enhanced biodegradation of naphthalene by *Klebsiella quasipneumoniae* / O. D. Olukanni, A. A. Albert, M. Farinto et al. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2023. Vol. 116 (7). P. 697–709. doi: 10.1007/s10482-023-01839-8.

221. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties / J. Piquero-Casals, D. Morgado-Carrasco, C. Granger et al. *Dermatology and therapy*. 2021. Vol. 11 (6). P. 1905–1915. doi: 10.1007/s13555-021-00611-y.

222. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression / S. Grether-Beck, I. Felsner, H. Brenden et al. *The Journal of investigative dermatology*. 2012. Vol. 132 (6). P. 1561–1572. doi: 10.1038/jid.2012.42.

223. Urea: a comprehensive review of the clinical literature / M. Pan, G. Heinecke, S. Bernardo et al. *Dermatol Online J*. 2013. Vol. 19 (11). P. 20392. doi: 10.5070/d31911020392.

224. Use of systemic and biological therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis / M. S. Liljendahl, N. Loft, T. L. Nguyen et al. *Clinical and experimental dermatology*. 2023. Vol. 49 (1). P. 35–41. doi: 10.1093/ced/llad275.

225. Van de Kerkhof P. C. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2022. Vol. 142 (7). P. 1778–1785. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.014.

226. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases / M. Umar, K. S. Sastry, F. Al Ali et al. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018. Vol. 31 (2). P. 74–86. doi: 10.1159/000485132.

227. Wang X., Lai Y. Keratinocytes in the pathogenesis, phenotypic switch, and relapse of psoriasis. *European journal of immunology*. 2024. Vol. 54 (5). P. e2250279. doi: 10.1002/eji.202250279.

228. Yadav K., Singh D., Singh M. R. Protein biomarker for psoriasis: A systematic review on their role in the pathomechanism, diagnosis, potential targets and treatment of psoriasis. *International journal of biological macromolecules*. 2018. Vol. 118 (Pt B). P. 1796–1810. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.021.

229. Zaychenko G., Horbach A. Perspective for the development of new medicines based on purified Naftalan oil for the treatment of dermatological diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. Vol. 78. P. 48–49.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові статті

1. Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
2. Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 85–93. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.11> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
3. Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus) (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).
4. Дослідження анагетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176> (Особистий внесок – проведення експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті).

Продовж. дод. А

Тези доповідей

1. Зайченко Г. В. Експериментальне моделювання псоріазоподібного ураження шкіри у інбредних мишей лінії BALB/c / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 1–2 листопада 2023 р. : матеріали. – Харків: Вид-во НФаУ. – 2023. – С. 271–273.

2. Ренесанс нафтопрепаратів, що містять очищене нафталанове масло, і обґрунтування перспективи розробки на їх основі антипсоріатичних лікарських засобів / Г. В. Зайченко, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, Н. О. Горчакова // Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів, 13–14 червня 2024 р. : матеріали. – К., 2024. – С. 275.

3. Морфологічна оцінка терапевтичної дії нових топічних засобів з очищеним нафталановим маслом при експериментальному псоріазі / Г. В. Зайченко, С. П. Луговський, А. О. Горбач, І. Ю. Стан // Теорія та практика сучасної морфології : Восьма Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 6–8 листопада 2024 р. : матеріали. – Дніпро: ДДМУ. – 2024. – С. 56–57.

4. Синергізм очищеного нафталанового масла та саліцилової кислоти на моделі псоріазоподібного ураження шкіри у мишей / І. Ю. Стан, В. Є. Щиголь, П. В. Сімонов // Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 28 лютого 2025 р. : матеріали. – К.: Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2025. – Т. 153, № 1 (спеціальний випуск). – С. 176–177.

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 1–2 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез);

2. Комплементарна / народна медицина, освіта, культура: від традиційних практик до клінічного дослідження : наук. конгрес з міжнар. участю, залученням молодих вчених, студентів (м. Київ, 13–14 червня 2024 р., форма участі – публікація тез);

3. Теорія та практика сучасної морфології : Восьма Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. Учасцю (м. Дніпро, 6–8 листопада 2024 р., форма участі – публікація тез);

4. Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених : наук.-практ. конф. з міжнар. Учасцю (м. Київ, 28 лютого 2025 р., форма участі – публікація тез).

Додаток В

Акти впровадження

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з наукової
роботи Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор
І. М. КЛИЩ «_» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу»

2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13, аспірантка Стан Ірина Юріївна.

3. **Джерела інформації:** Фрагмент науково-дослідної роботи: «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер державної реєстрації № 0123U101124)

- Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus)

- Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – № 1 – С. 3-6 [doi:10.32345/2664-4738.1.2025.01](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.01)

- Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus)

- Дослідження анагетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176>

4. **Де і коли впроваджено:** в освітньо-науковий процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського з «20 » січня 2025 р.

5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії комбінації 10% очищеного нафталанового масла з 3% саліциловою кислотою, а також перспективи її використання у фармацевтичній розробці нових м'яких лікарських форм для топічного застосування як допоміжної речовини з покращеними фармакологічними та фармацевтичними властивостями в складі комбінованих лікарських засобів для лікування псоріазу.

6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, протокол № 3 від «13» лютого 2025 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою
д. фарм. н., професор

Марчишин С.М.

Продовж. дод. В



Начальник Української військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор
Валерій САВИЦЬКИЙ
«...» 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу».

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13, аспірантка Стан Ірина Юріївна.

3. Джерела інформації: Фрагмент науково-дослідної роботи: «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер державної реєстрації № 0123U101124).

- Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 52-61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus).

- Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко. *Медична наука України*. 2025. №1. С. 3-6 doi:10.32345/2664-4738.1.2025.01.

- Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 1 (53). P. 123-131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus).

- Дослідження анальгетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко. *Вісник фармації*. 2025. № 1 (109). С. 74-79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176>.

4. Де і коли впроваджено: в освітньо-науковий процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії з 14 лютого 2025 р.

5. Результат впровадження: Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії комбінації 10% очищеного нафталанового масла з 3% саліциловою кислотою, а також перспективи її використання у фармацевтичній розробці нових м'яких лікарських форм для топічного застосування як допоміжної речовини з покращеними фармакологічними та фармацевтичними властивостями в складі комбінованих лікарських засобів для лікування псоріазу.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, протокол № 4 від «14» лютого 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

ТВО начальника кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
д. фарм. н., професор

Олександр ШМАТЕНКО

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Національного фармацевтичного

університету

д. фарм. н., професор

Володимирова І.М.



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу»

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13. аспірантка Стан Ірина Юріївна.

3. Джерела інформації: Фрагмент науково-дослідної роботи: «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер державної реєстрації № 0123U101124)

- Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus)

- Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – № 1 – С. 3-6 [doi:10.32345/2664-4738.1.2025.01](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.01)

- Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus)

- Дослідження анагетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176>

4. Де і коли впроваджено: в освітньо-науковий процес кафедри клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету з «*ОБ*» *Богдан* 2025 р.

5. Результат впровадження: Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії комбінації 10% очищеного нафталанового масла з 3% саліциловою кислотою, а також перспективи її використання у фармацевтичній розробці нових м'яких лікарських форм для топічного застосування як допоміжної речовини з покращеними фармакологічними та фармацевтичними властивостями в складі комбінованих лікарських засобів для лікування псоріазу.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, протокол № 3 від «14» *лютого* 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної фармакології ІПКСФ
д. фарм. н., професор

Ярослава БУТКО

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної,
 навчальної роботи та якості освіти
 Запорізького державного медико-
 фармацевтичного університету
 доценти, Світлана МОРГУНЦОВА

» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу»

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13, аспірантка Стан Ірина Юріївна.

3. Джерела інформації: Фрагмент науково-дослідної роботи: «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер державної реєстрації № 0123U101124)

- Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus)

- Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – № 1 – С. 3-6 [doi:10.32345/2664-4738.1.2025.01](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.01)

- Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus)

- Дослідження анальгетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176>

4. Де і коли впроваджено: в освітньо-науковий процес кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету з «03» березня 2025 р.

5. Результат впровадження: Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії комбінації 10% очищеного нафталанового масла з 3% саліциловою кислотою, а також перспективи її використання у фармацевтичній розробці нових м'яких лікарських форм для топічного застосування як допоміжної речовини з покращеними фармакологічними та фармацевтичними властивостями в складі комбінованих лікарських засобів для лікування псоріазу.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол №14 від « 20 » лютого 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
 д. біол. н., професор



Сергій ТРЖЕЦИНСЬКИЙ

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

доц. ХОДОРОВСЬКИЙ В. М.

« 31 » 03 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей нових дермальних препаратів комбінованого складу для лікування псоріазу»

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13, аспірантка Стан Ірина Юріївна.

3. Джерела інформації: Фрагмент науково-дослідної роботи: «Фармакологічне дослідження м'яких лікарських форм на основі нафтопродуктів для терапії дерматологічних захворювань» (номер державної реєстрації № 0123U101124)

- Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти / Г. В. Зайченко, Н. О. Горчакова, А. О. Горбач, І. Ю. Стан, П. В. Сімонов // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 3. – С. 52–61. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52> (Scopus)

- Вплив очищеного нафталанового масла у складі топічних препаратів на морфологічні зміни шкіри при експериментальному псоріазі / А. О. Горбач, І. Ю. Стан, С. П. Луговський, Г. В. Зайченко // Медична наука України. – 2025. – № 1. – С. 3-6 [doi:10.32345/2664-4738.1.2025.01](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.01)

- Study of the potential antipsoriatic effectiveness and safety of the combination of naftalan oil with salicylic acid in cellular test systems / G. V. Zaychenko, I. U. Stan, P. V. Simonov, O. S. Sinitsyna, O. A. Simonova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – № 1 (53). – P. 123–131. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.324050> (Scopus)

- Дослідження анагетичної та протинабрякової активності очищеної нафталанової олії на моделі псоріазу / І. Ю. Стан, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2025. – № 1 (109). – С. 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.176>

4. Де і коли впроваджено: в освітньо-науковий процес кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету з «14» березня 2025 р.

5. Результат впровадження: Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії комбінації 10% очищеного нафталанового масла з 3% саліциловою кислотою, а також перспективи її використання у фармацевтичній розробці нових м'яких лікарських форм для топічного застосування як допоміжної речовини з покращеними фармакологічними та фармацевтичними властивостями в складі комбінованих лікарських засобів для лікування псоріазу.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, протокол № 11 від «14» березня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології

д. мед. н., професор



Заморський І. І.