

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM, CYPERUS ROTUNDUS, AMMI VISNAGA, ACACIA NILOTICA ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПСОРИАЗЕ

Инчина В.И.¹, Хуссейн Мутвакел Абас Абдалхамид¹, Коробков Д.М.¹

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет, Саранск, e-mail: v.inchina@ya.ru

Многочисленные клинические наблюдения, в том числе и данные народной медицины, свидетельствуют об эффективности фитопрепаратов на основе *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* в лечении псориаза, хотя ряд литературных данных носит противоречивый характер. Данная статья посвящена изучению фармакологических эффектов *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* при экспериментальном псориазе. На модели экспериментального псориаза, индуцированного керавортом (5% имиквимод; 125 мг крем, 6,25 мг имиквимода), на нелинейных белых мышах исследованы фармакологические эффекты эмульсий на основе оливкового масла, включающих порошки трав в разведении 1:2 *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica*. Выявлена антипсориазная активность фитоэмульсий, сопоставимая с топическим стероидом элокомом, что подтверждалось уменьшением клинических симптомов поражения кожи и снижением индекса PASI. Изменение кожи при псориазе приводит к нарушению её проницаемости, способствуя развитию нежелательных системных эффектов стероидов, что проявляется в прогрессировании лейкопении, лимфопении, моноцитопении, снижении массы селезёнки. Высокая антипсориазная активность в сочетании с коррекцией побочных эффектов топических стероидов фитоэмульсиями может являться предпосылкой для поиска перспективных методов лечения псориаза на основе растительного сырья.

Ключевые слова: экспериментальный псориаз, эмульсии *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica*.

PHARMACOLOGICAL EFFECTS TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM, CYPERUS ROTUNDUS, AMMI VISNAGA, ACACIA NILOTICA WITH EXPERIMENTAL PSORIASIS

Inchina V.I.¹, Hussein Mutwakel Abas Abdalhamid¹, Korobkov D.M.¹

¹National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: v.inchina@ya.ru

Numerous clinical observations, including the data of traditional medicine, indicate the effectiveness of phytopreparates based on *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* in the treatment of psoriasis, although a number of literary data is controversial. This article is devoted to the study of the pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* in experimental psoriasis. On the model of experimental psoriasis induced by keravort (5% imiquimod; 125 mg cream, 6,25 mg imiquimod), pharmacological effects of an emulsion based on olive oil, including grass powders in a 1: 2 dilution of *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* were studied on non-linear white mice. An antipsoriatic phytoemulsion activity was found comparable to a topical steroid elocom, which was confirmed by a decrease in the clinical symptoms of skin lesions and a decrease in the PASI index. Changes in the skin in psoriasis lead to a violation of its permeability, contributing to the development of undesirable systemic effects of steroids, which is manifested in the progression of leukopenia, lymphopenia, monocytopenia, and a decrease in the mass of the spleen. High antipsoriatic activity in combination with the correction of side effects of topical steroids with phytoemulsions may be a prerequisite for finding promising methods for the treatment of psoriasis based on vegetable raw materials.

Keywords: Experimental psoriasis, emulsions *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica*.

Псориаз – аутоиммунное заболевание мультифакториального генеза с рецидивирующим течением, многообразием фенотипов, клинических разновидностей и возможным выявлением различных коморбидностей псориаза [1]. По данным литературы,

распространенность псориаза во всем мире составляет 4–7% [2]. Первичную высокую эффективность представляют топические кортикостероиды. Однако местные кортикостероиды не показаны для длительной и постоянной фармакотерапии, что предполагает внедрение ротационных схем ввиду того, что длительное применение может приводить к угнетению функций надпочечников, атрофии кожи и развитию других побочных эффектов [1; 3, с. 38]. Из арсенала наружных антипсориазных средств особого внимания заслуживает комбинация кальципотриола и бетаметазона (Дайвобет), эффективность которой обусловлена синергичным действием ее компонентов на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и на иммуновоспалительный процесс в коже при псориазе [4, с. 16]. Однако низкая эффективность монотерапии требует сочетанного применения топических кортикостероидов. Кроме того, в эксперименте на крысах показано, что препарат повышает чувствительность к ультрафиолетовым лучам и способствует развитию опухолей кожи.

Лекарственные растения по-прежнему являются безопасным, менее токсичным и доступным источником лекарственных средств во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает, что 80% азиатских и африканских стран в настоящее время используют фитотерапию для некоторых аспектов первичной медико-санитарной помощи [5, с. 997]. Многочисленные клинические наблюдения, в том числе и данные народной медицины, свидетельствуют о высокой эффективности фитопрепаратов в лечении псориаза. Так, показана клиническая эффективность комплексного фитопрепарата на основе *Commiphora mukul* и *Psoralea corilyfolia* с меньшими побочными эффектами по сравнению с синтетическими препаратами, используемыми при лечении псориаза [6, с. 335]. Применение экстракта *Medicago sativa* внутрь и наружно на фоне стандартной терапии у больных вульгарным псориазом способствует некоторому снижению цитолитического и холестатического синдромов, повышает эффективность терапии, по сравнению со стандартной терапией, и позволяет сократить сроки клинического выздоровления [6, с. 337], [7, с. 264].

Цель исследования

Изучение эффективности лечения экспериментального псориаза эмульсией на основе трав: *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica*, широко применяемых в народной медицине стран Африки.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 48 белых нелинейных мышах массой 16–20 г, находящихся в стандартных условиях содержания вивария. Животные получены из питомника «Столбовая», ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН. Все

эксперименты, уход и содержание осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований», «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 06.04.1993 и Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные случайным образом были разделены на 8 групп по 6 особей обоего пола в каждой. Одинаковые по площади поверхности кожи на дорзальной части мышей обрабатывали депиляционным кремом, удаляли ватным тампоном, смоченным 0,9% раствором натрия хлорида. 1-я группа-контроль: на поверхность кожи, лишённой волосяного покрова, наносили крем имиквимод («Кераворт», Индия, Glenmarc pharmaceuticals LTD), содержащий 5% имиквиода (125 мг крем; 6,25 мг имиквиода), в течение 4 дней один раз в день. Доза имиквиода была подобрана эмпирически таким образом, чтобы вызвать наиболее оптимальные и воспроизводимые воспаления кожи у мышей, подобные при псориазе у человека. 2-я серия-контроль №2: кожа обрабатывалась керавортом и вазелином. 3-я серия-контроль №3: на кожу наносили кераворт и топические стероиды элоком (1 г мази содержит 1 мг мометазона фуората, «Шеринг Плау», Швейцария). 4-я серия-контроль №4 – интактные животные без кераворта, обработка вазелином. 5-я серия – опытная: кожа была обработана керавортом и исследуемыми эмульсиями, содержащими сухие порошки трав, соотношение: трава *Trigonella foenum-graecum* и масло оливковое 1:2. В 6-й серии в состав исследуемой эмульсии входила *Acacia nilotica*, в 7-й - *Ammi visnaga*, в 8-й - *Cyperus rotundus* в таком же разведении.

Для оценки тяжести воспаления кожи спины использовали индекс PASI. Эритема, шелушение и утолщение оценивались кумулятивно по шкале в баллах от 0 до 4: 0 баллов - отсутствует признак; 1 балл - незначительный; 2 балла - умеренный; 3 балла - выраженный; 4 балла – максимально выраженный. Кумулятивный показатель (эритема + шелушение + утолщение) служил мерой тяжести воспаления (от 0-12 баллов), оценивался по каждой особи.

По окончании эксперимента из хвостовой вены забирали кровь, стабилизировали раствором цитрата натрия в разведении 1:10, исследовали на гематологическом анализаторе PCE-90Vet (США). По окончании эксперимента животных выводили из эксперимента эфиром для наркоза, извлекали и взвешивали селезёнку, забирали кусочек кожи из области поражения для гистологических исследований.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием компьютерной программы Medstat. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. По ходу изложения статистические

показатели обозначены следующими символами: M – выборочное среднее, m (SEM) – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования

При оценке изменений имиквимод-обработанной кожи было выявлено развитие гиперемии, увеличение толщины эпидермиса и шелушение (рис. 1).

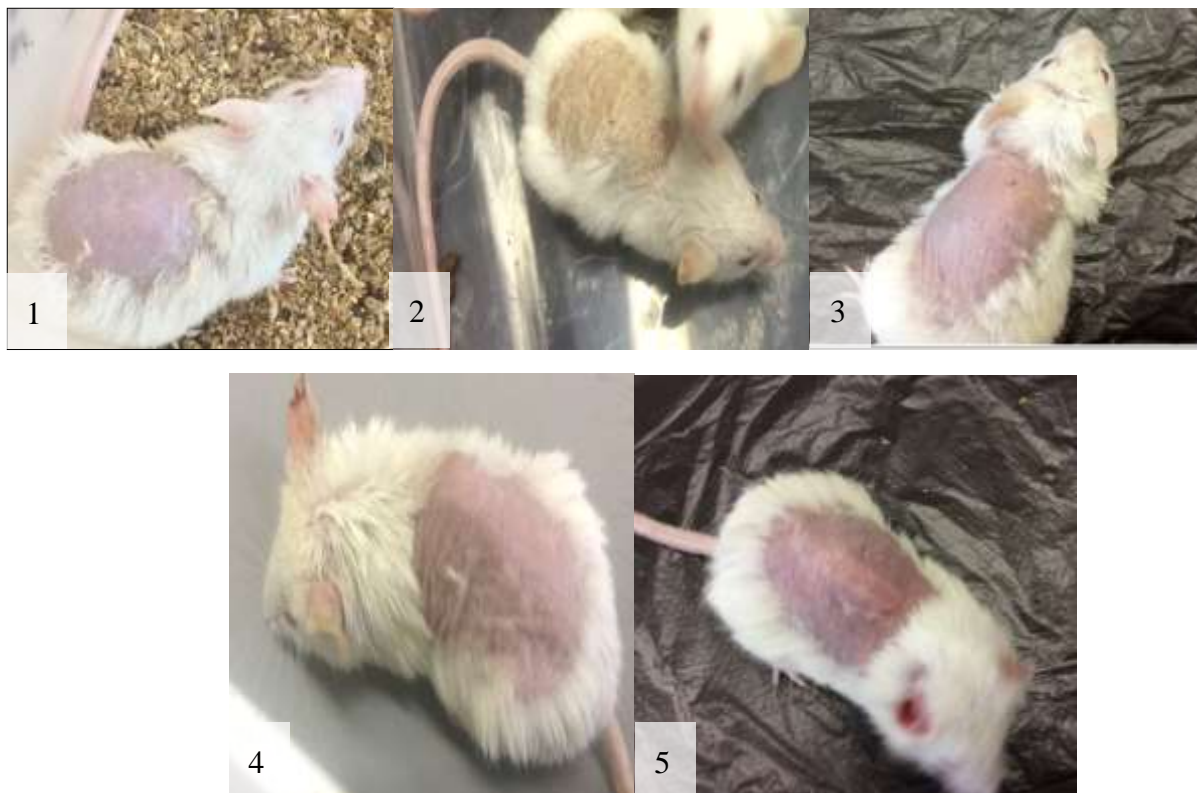


Рис. 1. Изменения кожных покровов белых мышей при экспериментальном псориазе:

1. Интактные мыши. 2. Контроль - обработка керавортом. 3. Эмульсия *Trigonella foenugraecum*. 4. Обработка керавортом + эмульсия *Cyperus rotundus*.

5. Кераворт + эмульсия *Acacia nilotica*

Суммарный индекс PASI возрос с 0 баллов у интактных животных до $3,83 \pm 0,18$ балла на фоне кераворта (рис. 2).

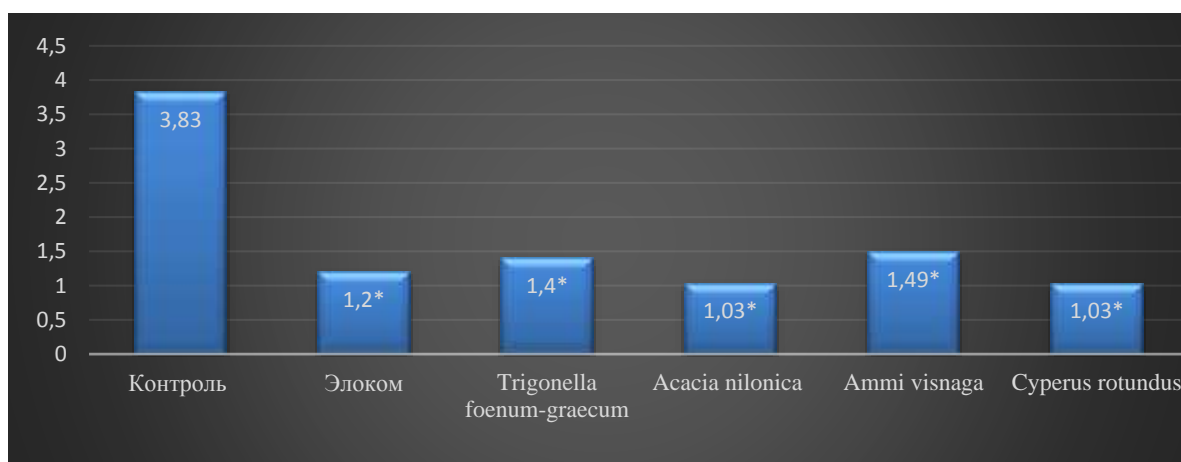


Рис. 2. Суммарный индекс PASI в баллах поражения кожи белых мышей при экспериментальном псориазе на фоне коррекции эмульсиями на основе порошков трав

Применение топических стероидов снижало данный показатель до $1,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,001$). Обработка эмульсией с используемыми травами во всех случаях предупреждала развитие выраженных изменений кожи у экспериментальных животных, на что указывало снижение индекса PASI. Наиболее эффективными оказались эмульсии с *Acacia nilotica* и *Cyperus rotundus*: в данных сериях индекс PASI достиг минимальных значений $1,03 \pm 0,13$ балла. Полученные данные свидетельствуют о высокой антипсориазической активности исследуемых трав, сопоставимой с топическими стероидами.

Аппликация кераворта на кожу экспериментальных животных приводит к снижению количества лейкоцитов в периферической крови с $7,36 \pm 1,78$ до $3,8 \pm 0,51$ ($p < 0,002$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели периферической крови белых мышей на фоне моделирования псориаза и лечения эмульсиями, содержащими лекарственные травы *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* в разведении 1:2 ($M \pm m$)

№	Серии опытов	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Лимфоциты, абс. число $10^9/\text{л}$	Моноциты, абс. число $10^9/\text{л}$	Гранулоциты, абс. $10^9/\text{л}$
1	Интактные	$7,36 \pm 1,78$	$6,68 \pm 1,71$	$0,26 \pm 0,11$	$3,214 \pm 0,57$
2	Контроль Кераворт	$3,8 \pm 0,51$ $p_n < 0,002$	$2,85 \pm 0,36$ $p_n < 0,001$	$0,125 \pm 0,05$ $p_n < 0,02$	$0,82 \pm 0,28$ $p_n < 0,002$
3	Кераворт +элоком	$1,72 \pm 0,94$ $p_n < 0,001$ $p_k < 0,001$	$1,5 \pm 0,49$ $p_n < 0,001$ $p_k < 0,001$	0 $p_n < 0,001$ $p_k < 0,001$	$0,52 \pm 0,12$ $p_n < 0,03$ $p_k < 0,001$
4	Кераворт +вазелин	$2,8 \pm 1,55$ $p_n < 0,001$ $p_k > 0,05$	$1,52 \pm 0,93$ $p_n < 0,001$ $p_k < 0,001$	$0,09 \pm 0,01$ $p_n < 0,001$ $p_k > 0,05$	$0,76 \pm 0,08$ $p_n < 0,002$ $p_k > 0,05$
5	Кераворт+ <i>Cyperus rotundus</i>	$1,75 \pm 0,41$ $p_n < 0,002$ $p_k < 0,002$	$1,34 \pm 0,29$ $p_n < 0,002$ $p_k < 0,001$	$0,086 \pm 0,024$ $p_n < 0,002$ $p_k > 0,05$	$0,64 \pm 0,18$ $p_n < 0,002$ $p_k > 0,05$

6	Кераворт + <i>Ammi visnaga</i>	4,15±1,10 p _n >0,05 p _k <0,01	2,275±0,74 p _n >0,05 p _k <0,011	0,08±0,01 p _n <0,002 p _k >0,05	0,8±0,28 p _n <0,002 p _k >0,05
7	Кераворт + <i>Acacia nilotica</i>	2,2±0,88 p _n <0,002 p _k <0,002	1,160,57 p _n <0,002 p _k <0,001	0,01±0,008 p _n <0,002 p _k <0,001	0,82±0,17 p _n <0,001 p _k >0,05
8	Кераворт+ <i>Trigonella foenum-graecum</i>	2,2±0,88 p _n <0,002 p _k <0,002	2±0,5 p _n <0,002 p _k <0,001	0,08±0,04 p _n <0,002 p _k >0,05	1,74±0,40 p _n <0,02 p _k <0,01

Примечание: достоверность различия p_n рассчитана по отношению к интактным, p_k - животным опытной серии.

Развитие лейкопении можно расценить как системный эффект имиквимода, проявляющего иммунодепрессантное действие, основанное на изменении концентрации ИЛ-23 /IL-17 [8, с. 300], что является нежелательным побочным эффектом.

Кроме того, развитие иммунного воспалительного процесса в коже повышает ее проницаемость для лекарственных веществ, способствуя развитию нежелательных системных эффектов иммунодепрессии [9, с. 1240]. Подтверждением системности действия кераворта при моделировании псориаза является и изменение в лейкоцитарной формуле периферической крови. Так, выявлено снижение абсолютного числа лимфоцитов с 6,68±1,71 у интактных животных до 2,85±0,36 x10⁹/л (p_n<0,001) на фоне кераворта. Аналогичная динамика выявлена и в моноцитарном пуле лейкоцитов. Значимо, почти в 4 раза уменьшилось количество нейтрофильных гранулоцитов – с 3,21±0,57 до 0,82±0,28x10⁹/л (p_n<0,002).

Применение топических стероидов (Элоком) корректирует местные проявления на коже у экспериментальных животных, однако усугубляет изменения в периферической крови. Так, нарастает лейкопения – общее число лейкоцитов снижается до 1,72±0,94, лимфоцитов – до 1,5±0,49 x10⁹/л, гранулоцитов - до 0,52±0,12 x10⁹/л. Усугубление цитопении на фоне применения топических стероидов является проявлением их иммунодепрессивного действия. Кераворт снижает количество эритроцитов в периферической крови белых мышей с 6,286±1,33 до 4,9±0,63x10¹²/л (табл. 2), что обусловлено проявлением иммунодепрессивного действия имиквимода.

Таблица 2

Показатели периферической крови белых мышей на фоне моделирования псориаза и лечения эмульсиями, содержащими лекарственные травы *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica* в разведении 1:2 (M ±m)

№	Серии опытов	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л
1	Интактные	6,286±1,33	143±7,74	1462,6±139,09
2	Контроль Кераворт	4,9±0,63 p _n <0,001	130±22,86 p _n >0,05	587,25±44,3 p _n <0,05

	Кераворт +элоком	4,8±0,63 p _и <0,03	162,25±56,4 p _и >0,05	2111±203,9 p _и <0,001 p _к <0,002
4	Кераворт +вазелин	5,47±1,08 p _и >0,05	127±37,3 p _и >0,05	1883,75±249,60 p _и <0,001 p _к <0,002
5	Кераворт + <i>Cyperus rotundus</i>	5,75±0,95 p _и >0,05 p _к >0,05	114,2±10,96 p _и <0,001 p _к >0,05	772,4±85,3 p _и <0,001 p _к <0,002
6	Кераворт + <i>Ammi visnaga</i>	6,49±0,69 p _и >0,05 p _к <0,01	116,5±3,41 p _и <0,001 p _к >0,05	1224,25±169,8 p _и <0,001 p _к <0,002
7	Кераворт + <i>Acacia nilotica</i>	5,32±0,92 p _и >0,05 p _к >0,05	115±15,28 p _и <0,001 p _к >0,05	712,2±81,47 p _и <0,001 p _к <0,002
8	Кераворт + <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5,80±0,64 p _и >0,05 p _к >0,05	113,4±5,31 p _и <0,001 p _к <0,05	803,8±178,6 p _и <0,001 p _к <0,002

Примечание: достоверность различия p_и рассчитана по отношению к интактным, p_к - животным опытной серии.

Применение эмульсии с исследуемыми травами приводит к повышению количества эритроцитов, достоверное их увеличение установлено на фоне *Ammi visnaga*, показатели эритроцитов возросли до $6,49 \pm 0,69 \times 10^{12}/л$ (p_к<0,01). Значения гемоглобина снизились на фоне аппликации эмульсий со всеми исследуемыми травами, хотя данная динамика не имеет критических рисков.

Показатели тромбоцитов уменьшились с $1462,6 \pm 139,09 \times 10^9/л$ у интактных животных до $587,25 \pm 44,3$ (p_и<0,05) в контроле на фоне кераворта. Топические стероиды приводят к росту тромбоцитов в периферической крови животных до $2111 \pm 203,9 \times 10^9/л$, что также обусловлено их стимулирующим влиянием на гемопоэз, однако может быть фактором риска тромбоза. Все исследуемые травы ограничивают рост тромбоцитов в сравнении с топическими стероидами, но предотвращают их снижение в сравнении с керавортом, то есть ограничивают его иммунодепрессивное действие.

Наиболее благоприятный эффект в модуляции количества тромбоцитов оказывает эмульсия, содержащая *Ammi visnaga*, на фоне применения которой число тромбоцитов наиболее приближено к показателям интактных животных и достигает уровня $1224,25 \pm 169,8 \times 10^9/л$ (p_к<0,001, p_к<0,002).

С целью исследования влияния кераворта на состояние иммунокомпетентных органов исследована масса селезёнки у лабораторных животных (рис. 3).

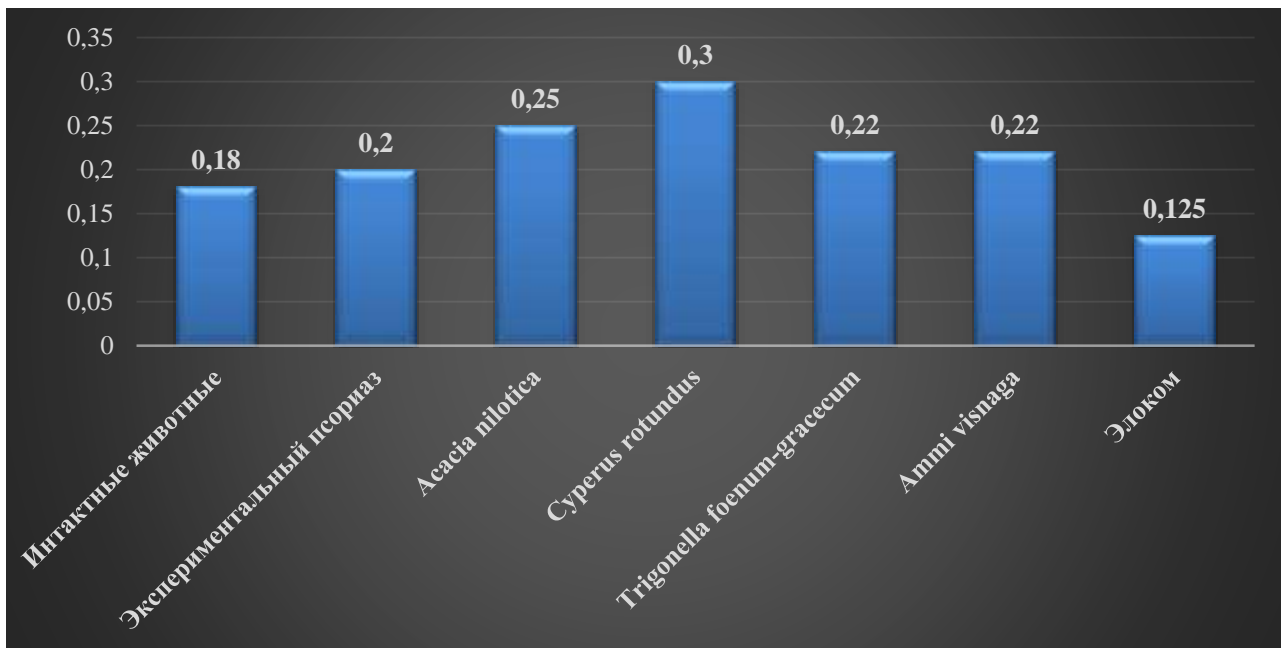


Рис. 3. Масса селезёнки экспериментальных животных при псориазе

В контрольной серии (псориаз+кераворт) масса селезёнки не изменялась, однако в серии с элокомом произошло уменьшение массы органа с $0,188 \pm 0,04$ до $0,125 \pm 0,04$ г ($p_{и} < 0,001$), что свидетельствует о негативном эффекте топических стероидов - развитии системном иммунодепрессивного действия. Применение эмульсий с исследуемыми травами предотвращает угнетение лимфоидной ткани, о чём свидетельствует сохранение массы селезёнки на уровне интактных животных. Наибольшие значения массы селезёнки выявлены при использовании эмульсии, содержащей *Cyperus rotundus*, в данной серии масса селезёнки достигла $0,3 \pm 0,08$ г ($p_{и} < 0,001$).

Обсуждение результатов

Позитивный фармакологический эффект применяемых при экспериментальном псориазе фитоэмульсий обусловлен химическими составляющими растений, влияющих на основные звенья патогенеза развития псориаза. Так, Акациевые виды содержат вторичные метаболиты, включая амины и алкалоиды, цианогенные гликозиды, циклолиты, жирные кислоты и масла семян, фторацетат, камеди, небелковые аминокислоты, терпены (включая эфирные масла, дитерпены, фитостерол и тритерпеновые гены и сапонины), гидролизуемые танины, флавоноиды и конденсированные танины [10, с. 145]. Наличие соединений, таких как танин (12-20%), терпеноиды, сапонины и гликозиды, флобетанин, галловая кислота, пирокатехин протокатехиновой кислоты, (+) - катехин, (-) эпигаллокатехин-5,7-дигаллат керамферо [10, с. 146], реализует антиоксидантную активность используемой эмульсии на основе *Acacia nilotica*. Фармакологические эффекты *Trigonella foenum-graecum* обусловлены в том числе и наличием N-метилникотиновой кислоты, впервые выделен из *Trigonella*

foenum-graecum, превращающийся в никотиновую кислоту [10, с. 150]. Фитохимические исследования *Cyperus rotundus* выявили наличие алкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ, крахмала, гликозидов и фурохромонов, а также многих новых сесквитерпеноидов [11, с. 1208]. Для этого растения отмечен ряд фармакологических и биологических мероприятий, в том числе антикандидозная, противовоспалительная, антидиабетическая, антидиарейная, цитопротекторная, антимуtagenная, антимикробная, антибактериальная, антиоксидантная, цитотоксическая и апоптотическая, антипиретическая и анальгетическая активность.

Выводы

1. Эмульсии, содержащие в своём составе травы *Trigonella foenum-graecum*, *Cyperus rotundus*, *Ammi visnaga*, *Acacia nilotica*, проявляют антипсориазическую активность на модели экспериментального псориаза, индуцированного керавортом (5% имиквимод; 125 мг крем, 6,25 мг имиквимода), сопоставимую с эффектом топического стероида элоком. Максимальная клиническая эффективность выявлена у лекарственных форм, содержащих *Cyperus rotundus* и *Acacia nilotica*.

2. Кераворт оказывает негативное влияние на показатели периферической крови экспериментальных животных, вызывая развитие цитопении – снижения уровня общего количества лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, что отражает системный иммунодепрессивный эффект имиквимода. Топический стероид элоком в комбинации с керавортом усугубляет изменения в показателях периферической крови, снижая значения лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов, вызывает атрофию селезёнки. Уровень тромбоцитов возрастает, что повышает риск тромбозов.

3. Наиболее эффективно корректируют изменения в периферической крови эмульсии с *Ammi visnaga*, предотвращая развитие лейкопении, эритропении и тромбоцитопении. *Trigonella foenum-graecum* корректирует снижение эритроцитов и тромбоцитов.

Список литературы

1. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза// РМЖ. 2015. № 9. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sovremennye_metody_lecheniya_psoριαza/ (дата обращения: 20.12.2018).
2. Олисова О. Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // Дерматология. 2010. №4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consilium->

medicum.com/magazines/magazines/cm/dermatology/article/20366 (дата обращения: 26.12.2018).

3. Кочергин Н.Г., Потекаев Н.Н., Смирнова Л.М. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 37-41.
4. Хотко А.А., Мурашкин Н.Н., Глузмина М.М., Материкин А.И., Князев А.С. Барьерные свойства кожи. Способы коррекции нарушений при пролиферативно-воспалительных и десквамативных дерматозах в детском возрасте// Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. №6. С. 14-19.
5. Diamantino F., Ferreira A. Future perspectives in the treatment of psoriasis: news in biological therapies [Review]. Acta Medica Portuguesa. 2011. vol. 24. no. 6. P. 997-1004.
6. Berth-Jones J. Psoriasis. Medicine. 2013. vol. 46. № 6. P. 334-340.
7. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007. vol. 370. no. 12. P. 263-271.
8. Ameen M. Genetic basis of psoriasis vulgaris and its pharmacogenetic potential. Pharmacogenomics. 2013. vol.4. no.3. P.297-308.
9. Guttman-Yassky E., Krueger J.G., Lebwohl M.G. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. Exp. Dermatol. 2017. vol. 7. P. 1234-1250.
10. Ouzir M., Bairi K., Amzazi S. Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*). Chem Toxicol. 2016. vol. 96. P. 145-154.
11. Van Wyk B.E. A review of commercially important African medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2015. vol. 37. no. 7. P. 1208-1218.