

WPLYW PREPARATU ZAWIERAJĄCEGO KOMPLEKS SYLIMARYNOWO-FOSFOLIPIDOWY STOSOWANEGO ZEWNĘTRZNIE NA WYBRANE PARAMETRY BARIERY NASKÓRKOWEJ U CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ PLACKOWATĄ – BADANIE WSTĘPNE

The effect of a cream containing silimarín-phospholipid complex used externally on selected parameters of the epidermal barrier in patients with plaque psoriasis – a preliminary study

Adriana **Polńska**¹
Aleksandra **Dańczak-Pazdrowska**²
Ryszard **Żaba**¹
Zygmunt **Adamski**²

¹ Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba
² Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Streszczenie

Łuszczyca pospolita jest częstą zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się występowaniem typowych rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych łuską. Jest chorobą przewlekłą, która przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, niejednokrotnie wymaga leczenia przez całe życie pacjenta. W łuszczyce opisuje się zwiększoną suchość skóry, dlatego ważne uzupełnienie terapii stanowią preparaty nawilżająco-natłuszczające, zwane emolientami. Celem badań była ocena efektu działania preparatu Flexiderm[®] firmy Herbol zawierającego kompleks sylimarynowo-fosfolipidowy, stosowanego zewnętrznie w postaci kremu u chorych na łuszczycę plackowatą z uwzględnieniem wybranych parametrów bariery naskórkowej (przeznaskórkowej utraty wody, nawilżenia naskórka).

Słowa kluczowe:

syylimaryna, łuszczyca pospolita, emolienty

WPROWADZENIE

Łuszczyca pospolita jest częstą zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się występowaniem typowych rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych łuską. Jest chorobą przewlekłą, która przebiega z okresami zaostrzeń i remisji i niejednokrotnie wymaga leczenia przez całe życie pacjenta. Zasadniczym celem terapii łuszczyca jest zahamowanie stanu zapalnego oraz normalizacja nieprawidłowego rogowacenia. W efekcie tego ostatniego dochodzi do powstawania łuski na powierzchni wykwitów. Opisuje się także zwiększoną suchość skóry chorych na łuszczycę. Tym samym nieodłącznym elementem uzupełniającym terapię łuszczyca, stosowanym niezależnie od stopnia nasilenia i rozległości zmian skórnych, są preparaty

nawilżająco-natłuszczające, zwane emolientami [1, 2].

Zasadniczą rolą emolientów jest ich działanie wygładzające i przywracające równowagę wodną bariery naskórkowej. Dodatkowo preparaty te wykazują właściwości przeciwświądowe oraz wpływają na normalizację procesu różnicowania keratynocytów, co jest szczególnie istotne w przypadku łuszczyca [3, 4]. Uzupełnienie składu emolientów o substancje o działaniu przeciwzapalnym powoduje, że preparaty te stanowią leczenie wspomagające w terapii tej choroby. W grupie substancji o działaniu przeciwzapalnym znajdują się między innymi ekstrakty roślinne, w tym flawonoidy pochodzące z ostropestu plamistego, rośliny znanej w medycynie od ponad 2000 lat i wykorzystywanej przede wszystkim w leczeniu schorzeń wątroby.

Abstract

Psoriasis vulgaris is a common inflammatory skin disease characterized by the presence of typical erythematous-papular lesions covered with scales. It is a chronic disease that occurs with periods of exacerbation and remission and often requires lifelong treatment. In psoriasis the increased dryness of the skin is described, so its important adjunct to therapy are moisturizing preparations called emollients. The aim of the study was to evaluate the effect of a preparation Flexiderm® containing silimarín-phospholipid complex (Herbapol company) used topically in the form of a cream in patients with plaque psoriasis including determination of selected parameters of the epidermal barrier function (transepidermal water loss, hydration of the epidermis).

Key words:

silimaryn, plaque psoriasis, emollients

Nowym, ale jak dotąd słabo poznanym jej zastosowaniem są choroby skóry, w tym łuszczyca.

Celem badań była ocena efektu działania preparatu Flexiderm® firmy Herbapol zawierającego kompleks sylimarynowo-fosfolipidowy, stosowanego zewnętrznie w postaci kremu u chorych na łuszczycę plackowatą z uwzględnieniem wybranych parametrów bariery naskórkowej (przez naskórkową utraty wody, nawilżenia naskórka). Preparat Flexiderm® Krem pielęgnacyjny jest pozyskiwany z naturalnych źródeł roślinnych: fosfolipidy pochodzą z soi, natomiast sylimaryna jest wyciągiem z ostropestu plamistego (*Silybum marianum*). Poza tym preparat ten zawiera wazelinę białą, olej parafinowy i mieszaninę estrów kaprylowych.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 30 chorych na łuszczycę plackowatą w wieku 18-62 lat (średnia wieku 44,5 roku), w tym kobiety stanowiły 53,3% (16 osób), a mężczyźni 46,7% badanych (14 osób). Rozpoznanie łuszczycy ustalono na podstawie badania dermatologicznego. Jedynie w wątpliwych przypadkach pobierano biopsję do badania histopatologicznego. Do badania zakwalifikowano pacjentów z łuszczycą łagodną, u których stopień nasilenia i rozległości zmian łuszczykowych mierzony wskaźnikami *psoriasis area severity index* (PASI) oraz *body surface area* (BSA) wyniosły odpowiednio ≤ 10 punktów i $\leq 10\%$.

PROTOKÓŁ BADANIA

U wszystkich chorych na łuszczycę preparat Flexiderm® był stosowany 2 razy dziennie (co 12 godz.) na całą skórę prawego i lewego przedramienia przez 4 tyg. W obrębie skóry lewego

przedramienia na zmiany łuszczykowe dodatkowo 2 razy na dobę stosowano miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe o średniej sile działania, należące do grupy IV i V według amerykańskiej klasyfikacji. Przeprowadzono pomiar TEWL (*transepidermal water loss*) oraz pomiar nawilżenia naskórka przy użyciu aparatu firmy Courage-Khazaka Electronic GmbH (Köln, Niemcy). Wykonano 20 pomiarów w 1-sekundowych odstępach, po czym wyliczono z nich średnią wartość. Wyznaczona wartość TEWL została wyrażona w jednostkach gram na metr kwadratowy na godzinę ($\text{g}/\text{m}^2/\text{godz.}$). Stopień nawilżenia naskórka oceniono metodą pojemnościową przy użyciu urządzenia Corneometr CM 825, która pozwala ocenić pojemność elektryczną wierzchnich warstw naskórka do głębokości ok. 10-20 μm . Przeprowadzono 3 pomiary, z uzyskanych wartości wyliczono średnią wartość. Wyniki pomiaru korneometrycznego przedstawiono w arbitralnie przyjętych jednostkach [7, 8].

Wszystkie pomiary wykonano na skórze powierzchni wyprostnych przedramienia zarówno prawego, jak i lewego w obrębie reprezentatywnych blaszek łuszczykowych o porównywalnym stopniu nasilenia procesu chorobowego. Badania dokonywano zawsze w tych samych warunkach zewnętrznych (w tym samym pomieszczeniu, przy stałej temperaturze oraz wilgotności powietrza), zgodnie z zaleceniami producenta. Do monitorowania stanu dermatologicznego pacjenta w obrębie skóry wyprostnych powierzchni wykorzystano uproszczoną wersję wskaźnika PASI (*psoriasis area severity index*), w którym oceniono rumień (w skali od 0 do 4), naciek (w skali od 0 do 4) oraz złuszczenie (w skali od 0 do 4). Maksymalna liczba punktów do uzyskania za pomocą tego wskaźnika wynosiła 16. Pomiary biofizyczne skóry wykonywano przed włączeniem pacjenta do badania oraz po 2 i 4 tyg. stosowania preparatu.

W obszarze skóry objętej pomiarem chorzy nie stosowali żadnych preparatów nawilżających poza preparatem Flexiderm®.

Uzyskano pisemną zgodę pacjentów na udział w badaniu.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym do

Adres do korespondencji:

Dr n. med. **Adriana Polańska**

Zakład Dermatologii i Wenerologii

Uniwersytetu Medycznego

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

e-mail: adriana-polanska@wp.pl

porównania w analizowanych odstępach czasu zastosowano analizę wariancji ANOVA dla pomiarów powtarzanych z testem *post hoc* Tukeya. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano test nieparametryczny Friedmana z testem wielokrotnych porównań Dunna. Do porównania w dwóch grupach wiekowych zastosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych lub test Manna-Whitneya. Za statystycznie istotne uznano wyniki, dla których $p < 0,05$.

WYNIKI

PASI

Średnie wartości wskaźnika PASI wyznaczone w obrębie prawego i lewego przedramienia nie różniły się statystycznie istotnie w ocenie dokonanej przed leczeniem. Natomiast w badaniu przeprowadzonym po 2 i 4 tygodniach leczenia stwierdzono statystycznie istotne różnice w średnich wartościach wskaźnika PASI pomiędzy ramieniem prawym i lewym ($p < 0,05$), przy czym zwiększoną poprawę obserwowano na ramieniu lewym, gdzie stosowano preparaty z glikokortykosteroidami i emolientem. Wykazano statystycznie istotne różnice w średnich wartościach wskaźnika PASI pomiędzy oceną kliniczną dokonaną przed wprowadzeniem leczenia i po 2, a także 4 tygodniach terapii łączonej preparatem glikokortykosteroidowym i emolientem (lewe przedramię). Natomiast nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w średnich wartościach wskaźnika PASI pomiędzy oceną kliniczną dokonaną przed wprowadzeniem leczenia i po 2 tygodniach. Obserwowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy badaniem wstępnym i po 4 tygodniach terapii samym emolientem (prawe przedramię). Wyniki przedstawiono dodatkowo na rycinie 1.

TEWL

Porównując obie badane lokalizacje (prawe i lewe przedramię), zauważalne jest, że średnie wartości TEWL nie różniły się statystycznie istotnie w ocenie dokonanej przed leczeniem oraz po 2 i 4 tygodniach leczenia. Obserwowano natomiast zmniejszenie TEWL w trakcie terapii (w tygodniu 0, 2 i 4) zarówno w obrębie ramienia prawego, jak i lewego, a uzyskane wyniki różniły się istotnie statystycznie (tab. 1).

Tabela 1. Średnie wartości wskaźnika lokalnego PASI, TEWL oraz nawilżenia naskórka przed leczeniem, po 2 i 4 tygodniach stosowania preparatu Flexiderm

Table 1. The mean values of the local PASI, TEWL and skin hydration before treatment, after 2 and 4 weeks of the use of Flexiderm

	Miejsce oceny na przedramieniu	Przed leczeniem	Po 2 tyg. leczenia	Po 4 tyg. leczenia
PASI*	Prawe	6,1	5,3	4
	Lewe	6,03	3,5	2,9
TEWL	Prawe	27,2	20,1	10,3
	Lewe	26,8	18,3	12,1
Pomiary nawilżenia	Prawe	7,9	24,9	29,8
	Lewe	8,1	26,9	33

Objaśnienia: PASI (*psoriasis area severity index*) – uproszczona wersja wskaźnika PASI – lokalny PASI

Pomiary nawilżenia naskórka

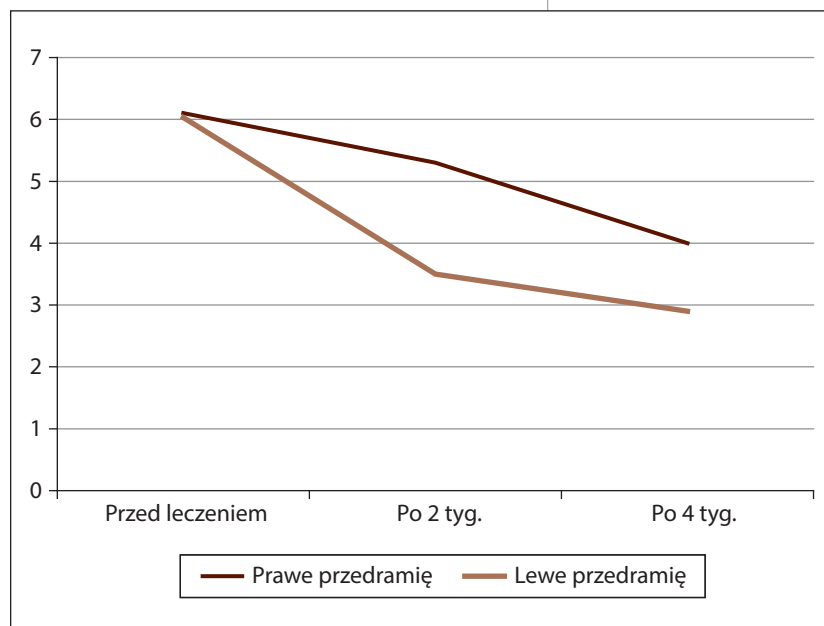
Średnie wartości pomiarów nawilżenia naskórka mierzone w obrębie prawego i lewego przedramienia nie różniły się statystycznie istotnie w ocenie dokonanej przed leczeniem oraz po 2 tygodniach terapii, natomiast różniły się istotnie po 4 tygodniach leczenia. W obrębie obu lokalizacji obserwowano zwiększenie nawilżenia w związku z prowadzoną terapią zarówno w tygodniu 2., jak i 4. w odniesieniu do tygodnia 0. Różnice były istotne statystycznie (tab. 1).

DYSKUSJA

Zgodnie z rekomendacjami ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego stosowanie emolientów w przypadku łuszczycy stanowi leczenie wspomagające tej choroby [1, 2]. Preparaty te mają szczególne zastosowanie

Ryc. 1. Zmiany wskaźnika lokalnego PASI po 2 i 4 tyg. w obrębie skóry prawego i lewego przedramienia u chorych stosujących preparat Flexiderm.

Fig. 1. The evolution of the local PASI score at 2 and 4 weeks within the skin of the right and the left forearm in patients using Flexiderm.



w zmniejszaniu uczucia świądu skóry, redukcji złuszczenia i poprawy odległych wyników terapeutycznych. Wykazują dobrze udokumentowane działanie nawilżająco-okluzyjne, odbudowują barierę naskórkową i wygładzają naskórek. Warto wspomnieć o roli emolientów w tzw. terapii przerywanej/weekendowej, w której stosowane naprzemiennie z glikokortykosteroidami miejscowymi zmniejszają ryzyko ich działań niepożądanych [4, 5]. Wytyczne amerykańskie z 2009 roku zalecają ich stosowanie 3-krotnie w ciągu doby. Są to preparaty uznane za bezpieczne u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także w grupie pacjentów pediatrycznych [6].

Z wyciągów roślinnych dodawanych do podłoża emoliencyjnych na uwagę zasługują preparaty zawierające aloes, który charakteryzuje się zawartością polisacharydów (w tym glukomananów) o prawdopodobnych właściwościach immunomodulacyjnych. Istnieją dwa randomizowane placebo-kontrolowane badania, w których oceniano efekty działania preparatów o takim składzie w przypadku łuszczycy o łagodnym i średnim nasileniu [9, 10]. W analizowanych pracach uzyskano rozbieżne wyniki. W badaniu Syeda i wsp. wykazano istotną statystycznie redukcję stopnia nasilenia zmian skórnych, z kolei w pracy badaczy duńskich takiej poprawy nie obserwowano.

Natomiast w niniejszej pracy ocenie poddano komercyjnie dostępny preparat Flexiderm, zawierający kompleks sylimarynowo-fosfolipidowy (1%), który jest niepowtarzalnym na rynku polskim emolientem o takim składzie. Sylimaryna zawarta w stosowanym emolencie jest flawonoglikanem pochodzenia roślinnego, który należy do grupy organicznych związków chemicznych będących pochodnymi flawonoidów. Wywodzi się z nasion ostropestu płamistego (*Silybum marianum*, *Asteraceae*), rośliny z regionu basenu Morza Śródziemnego [11, 12]. Naczelnym przedstawicielem kompleksu sylimaryny i zarazem jej najaktywniejszym składnikiem jest sylibina, stanowiąca ok. 60% masy sylimaryny. Sylibina występuje w dwóch formach izomerycznych A i B w stosunku 1:1; kompleks ten zwany jest sylibiną. Ponadto ostropest płamisty zawiera izosylibinę, sylidioninę, sylichrystynę i inne związki z tej grupy. Sylimaryna i sylibina są znane zwłaszcza z ich działania hepatoprotekcyjnego i regenerującego funkcje wątroby. Najnowsze badania wskazują na ich dodatkowe właściwości przy miejscowym zastosowaniu, w tym przeciwzapalne, antyoksydacyjne, a także przeciwnowotworowe [12, 13].

Wykazano, że sylimaryna hamuje generację wolnych rodników (redukuje produkcję nadtlenku wodoru) w obrębie ludzkich keratynocytów i mysich fibroblastów, minimalizując lub zapobiegając fotouszkodzeniom skóry. W jednym z badań na modelu mysim badano jej działanie przeciwnowotworowe i stwierdzono, że sylibina w dawce 9 mg/mysz hamowała stres oksydacyjny i odpowiedź immunologiczną związaną z TNF-alfa, IL-6, IL-1beta, COX-2. Stwierdzono tym samym, że stosowana miejscowo zapobiega fotokarcinogenezie indukowanej promieniowaniem UVB oraz UVA. Hamuje aktywność UVB-indukowanej syntazy tlenku azotu (NO), tym samym przyczyniając się do obniżenia stężenia NO zaangażowanego w procesy zapalne, a także zmniejsza ryzyko oparzenia skóry i tworzenia przebarwień posłonecznych. Według badaczy z Kolorado szacowany efekt fotoprotekcyjny przy zastosowaniu sylibiny miejscowo i ogólnie obniża ryzyko UVB-karcinogenezy o 78%. Z innych możliwych zastosowań warto wspomnieć o jej wpływie na proces gojenia się ran [14, 15]. Właściwości te badano na modelu zwierzęcym (szczury) i stwierdzono zwiększenie ekspresji glikozoaminoglikanów i kolagenu oraz innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej [16].

Do tej pory nie oceniano działania sylimaryny zawieszanej w podłożu emoliencyjnym u chorych z łuszczycą, dodatkowo nie badano jej wpływu na parametry bariery naskórkowej i nie porównywano wyników badania z wpływem miejscowych glikokortykosteroidów. Niniejsze badania są w tym zakresie pionierskie.

Nasze badania potwierdzają wspomagający efekt terapii łuszczycy preparatami emoliencyjnymi. U wszystkich chorych obserwowano poprawę stanu dermatologicznego zarówno przy stosowaniu samego emolientu, jak i miejscowego glikokortykosteroidu łącznie z emolientem. Przy czym poprawa w zakresie nasilenia zmian skórnych w przypadku terapii łączonej z glikokortykosteroidem była istotnie większa, bowiem lokalny wskaźnik PASI obniżył się po 2 tygodniach i utrzymał się na tym poziomie przez kolejne 2 tygodnie. W przypadku stosowania samego emolientu zaobserwowano obniżenie wskaźnika lokalnego PASI w porównaniu z wartościami wyjściowymi i jego dalszym stopniowym spadkiem po 4 tygodniach. W badaniach z innych ośrodków efekt działania emolientów w łuszczycy porównywano z działaniem glikokortykosteroidów miejscowych, obserwując poprawę stanu dermatologicznego rzędu 15%, a nawet 47% przy zastosowaniu samego

podłoża (placebo) [6, 17-19]. Przykładowo w badaniu z użyciem klobetazolu u 81% pacjentów stosujących ten steroid uzyskano 50% poprawę stanu dermatologicznego w porównaniu z 22% poprawą u pacjentów leczonych jedynie za pomocą podłoża [18]. W innym badaniu z użyciem halcynoidu aż 45% pacjentów prezentowało zmniejszenie stanu zapalnego po zastosowaniu samego podłoża [19].

W niniejszym badaniu wydaje się, że poprawa stanu dermatologicznego pacjentów z łuszczycą wynika z przeciwzapalnego efektu kompleksu sylimarynowo-fosfolipidowego. Jak wspomniano wcześniej, sylimaryna wpływa na zmniejszenie ekspresji TNF-alfa i IL-1, które jak wiadomo są zaangażowane w patomechanizm powstawania zmian łuszczycowych [13].

W przebiegu łuszczycy, podobnie jak w atopowym zapaleniu skóry, obserwuje się defekt bariery naskórkowej, wyrażony zwiększeniem TEWL i obniżeniem zawartości wody w wierzchnich warstwach naskórka [20, 21]. Niniejsze badania potwierdzają istnienie tych zaburzeń. Pod wpływem leczenia obserwowano poprawę w zakresie nawilżenia zmian skórnych. Parametry korneometryczne przed wdrożeniem terapii były skrajnie niskie (< 10 j.), wskazując na znacznego stopnia odwodnienie naskórka. Według normy producenta urządzenia korneometr na prawidłowe nawilżenie naskórka wskazują pomiary od 40 j. W niniejszym badaniu nie osiągnięto takich wartości nawet po 4-tygodniowej aplikacji emolientu, chociaż obserwowano stopniową poprawę tego parametru.

Podobne obserwacje poczyniono w odniesieniu do wskaźnika TEWL, którego

zmniejszanie się w kolejnych etapach badania wskazuje na poprawę funkcjonowania bariery naskórkowej. Uznaje się, że wartości wskaźnika > 25 g/m²/godz. wiążą się z istotnymi zaburzeniami w zakresie bariery naskórkowej i takie wartości stwierdzono przed rozpoczęciem badania, natomiast po 2 tygodniach obserwowano zmniejszenie tych parametrów, porównywalne w obu analizowanych regionach. Wyniki te stanowią potwierdzenie korzystnego wpływu emolientów na funkcjonowanie bariery naskórkowej.

Podsumowując, wstępne badania z zastosowaniem preparatu Flexiderm potwierdzają defekt bariery naskórkowej w łuszczycy i wskazują na konieczność uzupełniania terapii miejscowych tej choroby preparatami nawilżająco-natłuszczającymi. Wydaje się, że zastosowanie analizowanego emolientu zawierającego sylimarynę o dodatkowych właściwościach przeciwrodnikowych może być szczególnie przydatne w leczeniu łuszczycy z wykorzystaniem promieniowania ultrafioletowego.

WNIOSKI

Skóra chorych na łuszczycę wykazuje defekt bariery naskórkowej, stąd zasadne jest stosowanie preparatów nawilżająco-natłuszczających jako terapii wspomagającej.

Krem pielęgnacyjny Flexiderm z uwagi na potencjalne właściwości przeciwzapalne i antyrodnikowe może mieć wspomagające zastosowanie w każdym schemacie leczenia łuszczycy.

Piśmiennictwo

1. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A. i wsp.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 83-96.
2. Szepietowski J., Kaszuba A., Adamski Z., Placek W., Salomon J.: Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów. *Dermatologia Kliniczna* 2011; 13 (4): 2019-2014.
3. Harcharik S., Emer J.: Steroid-sparing properties of emollients in dermatology. *Skin Therapy Lett* 2014; 19 (1): 5-10.
4. Londen M.: Role of emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 11: 771-788.
5. Proksch E.: The role of emollients in the management of disease with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 75-80.
6. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M. i wsp.: American Academy of Dermatology. Uidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (4): 643-659.
7. Pinnagoda J., Tupker R.A., Agner T. i wsp.: Quidelines for transepidermal water loss measurement: a report from the standardization group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164-178.

8. Berardesca E.: EEMCO guidelines for the assessment of stratum corneum hydration; electrical methods. *Skin Res Technol* 1997; 3: 126-132.
9. Paulsen E., Korsholm L., Brandrup F.: A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 (3): 326-331.
10. Syed T.A., Ahmad S.A., Holt A.H., Ahmad S.A., Ahmad S.H., Afzal M.: Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health* 1996; 1 (4): 505-509.
11. Singh R.P., Agarwal R.: Cosmeceuticals and silibinin. *Clin Dermatol* 2009; 27 (5): 479-484.
12. Gu M., Singh R.P., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R.: Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Cancer Res* 2007; 67 (7): 3483-3491.
13. Singh R.P., Agarwal R.: Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4 (4): 655-663.
14. Dhanalakshmi S., Mallikarjuna G.U., Singh R.P., Agarwal R.: Silibinin prevents ultraviolet radiation-caused skin damages in SKH-1 hairless mice via a decrease in thymine dimer positive cells and an up-regulation of p53-p21/Cip1 in epidermis. *Carcinogenesis* 2004; 25 (8): 1459-1465.
15. Gu M., Singh R.P., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R.: Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Cancer Res* 2007; 67 (7): 3483-3491.
16. Tabandeh M.R., Oryan A., Mohammad-Alipour A., Tabatabaei-Naieni A.: Silibinin regulates matrix metalloproteinase 3 (stromelysin1) gene expression, hexoseamines and collagen production during rat skin wound healing. *Phytother Res* 2013; 27 (8): 1149-1153.
17. Olsen E.A., Cram D.L., Ellis C.N., Hickman J.G., Jacobson C. i wsp.: A double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate 0.05% (Temovate) scalp application in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24 (3): 443-447.
18. Lepaw M.I.: Double-blind comparison of halcinonide solution and placebo control in treatment of psoriasis of the scalp. *Cutis* 1978; 21 (4): 571-573.
19. Lebwohl M., Sherer D., Washenik K., Krueger G.G., Menter A., Koo J., Feldman S.R.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0,05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002; 41 (5): 269-274.
20. Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W. i wsp.: Evaluation of selected skin barrier functions in atopic dermatitis in relation to the disease severity and pruritus. *Postep Derm Alergol* 2012; 29: 373-377.
21. Takahashi H., Tsuji H., Minami-Hori M., Miyauchi Y., Iizuka H.: Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum. *J Dermatol* 2014; 41 (2): 144-148.