

Изучение иммуногистохимических показателей в эпидермисе и дерме при применении средств для регенерации кожи

© Т.Н. КОРОЛЬКОВА¹, Н.В. КАЛМЫКОВА², Е.В. КРУГЛИК³, Е.В. ЗИНОВЬЕВ⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

³Клиника пластической хирургии и косметологии «VIP Clinic», Калининград, Россия;

⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

При использовании деструктивных методов в косметологии важным аспектом является продолжительность реабилитационного периода. Поиск новых средств, ускоряющих процессы регенерации кожи, имеет большое практическое значение.

Цель исследования — изучение иммуногистохимических показателей кожи в ответ на применение препарата с эпидермальным фактором роста и покрытия, включающего гиалуроновую кислоту и коллаген.

Материал и методы. У восьми пациентов с ожоговой травмой изучали биоптаты краевой зоны донорского участка кожи на 7-й день терапии. Из них двое получали лечение спреем с эпидермальным фактором роста (ЭФР), двоим накладывали покрытие с гиалуроновой кислотой и коллагеном (ПГКК), двое получали лечение ЭФР и ПГКК и двоим лечили дермазином (контрольная группа). Из полученных биоптатов в криостатных срезах иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию маркеров Ki67, Vcl-2 к рецептору EGFR и HLA-DR.

Результаты. Применение ЭФР (низкие значения Ki67, высокие — Vcl-2 и HLA-DR) позволяет сместить баланс от пролиферации к дифференцировке для восстановления эпидермиса. Применение дермазина (высокие значения Ki67, отсутствие Vcl-2 и высокие значения HLA-DR в дерме) может свидетельствовать о затягивании фазы пролиферации. Применение только ПГКК не препятствует воспалительному процессу в коже. Сочетание ЭФР и ПГКК сохраняет пролиферацию и дифференцировку клеток в эпидермисе и дерме, имеет высокие значения HLA-DR и не выявляет маркер к EGFR в дерме.

Таким образом, выявлены особенности регенерации донорских участков кожи под воздействием разных методов терапии.

Ключевые слова: кожа, регенерация, эпидермальный фактор роста, покрытие с гиалуроновой кислотой и коллагеном, экспрессия маркеров Ki67, Vcl-2 к рецептору EGFR и HLA-DR.

Королькова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-7190-411X>

Калмыкова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4435-1884>

Круглик Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2249-5441>

Зиновьев Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Королькова Т.Н., Калмыкова Н.В., Круглик Е.В., Зиновьев Е.В. Изучение иммуногистохимических показателей в эпидермисе и дерме при воздействии средств для регенерации кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):460-467. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041460>

A study of immunohistochemical markers in the epidermis and dermis to measure the effect of topical preparations on the regeneration of skin

© T.N. KOROLKOVA¹, N.V. KALMYKOVA², E.V. KRUGLIK³, E.V. ZINOVYEV⁴

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

²The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disaster, Saint-Petersburg, Russia;

³Plastic surgery clinic and cosmetology «VIP Clinic», Kaliningrad, Russia;

⁴Saint-Petersburg institute of emergency care n.a. I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

When using invasive methods in cosmetology and plastic surgery, an important consideration is the length of the recovery period. The search for new products that accelerate skin regeneration processes is of great importance to the practice of this medicine.

The purpose of the study was to assess the immunohistochemical markers of skin in response to the use of an epidermal growth factor preparation, and a dressing with hyaluronic acid and collagen.

Material and methods. In eight patients with burn injuries, the biopsy specimens from the marginal zone of the donor skin graft were studied on the 7th day of therapy. Two of them had received spray-on-skin treatment with epidermal growth factor (EGF), two had dressings with hyaluronic acid and collagen (PHCC), two received EGF treatment and PHCC, and two were treated with Dermazin (control group). From the biopsy specimens, in cryostat sections, the measurements of markers Ki67, Bcl-2, to the EGFR receptor and HLA-DR were assessed by immunohistochemistry.

Автор, ответственный за переписку: Королькова Т.Н. — e-mail: tnkor@mail.ru

Corresponding author: Korolkova T.N. — e-mail: tnkor@mail.ru

Results. The use of EGF (low Ki67 values, high — Bcl-2 and HLA-DR) promotes a shift in the balance from cell proliferation to cell differentiation, restoring the epidermis. The use of Dermazin (high Ki67 values, lack of Bcl-2 and high HLA-DR values in the dermis) can reliably cause a protraction of the proliferation phase. The use of only PHCC does not prevent the inflammatory process in the skin. The combination of EGF and PHCC retains cell proliferation and differentiation in the epidermis and dermis, has high HLA-DR values and does not reveal a marker for the EGFR receptor in the dermis.

Thus, the features of the regeneration of donor skin grafts, as effected by different therapies, have been established.

Keywords: skin, regeneration, epidermal growth factor, dressing with hyaluronic acid and collagen, measurements of Ki67 and Bcl-2 markers to EGFR and HLA-DR receptors.

Korolkova T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-7190-411X>

Kalmykova N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4435-1884>

Kruglik E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2249-5441>

Zinovyev E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korolkova TN, Kalmykova NV, Kruglik EV, Zinovyev EV. A study of immunohistochemical markers in the epidermis and dermis to measure the effect of topical preparations on the regeneration of skin. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):460-467. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kliniderma201918041460>

Использование деструктивных методов в косметологии довольно распространено. Важным аспектом является продолжительность реабилитации пациента после выполненной процедуры. В связи с этим изучение средств, способных ускорить процесс регенерации поврежденного участка кожи, представляет собой актуальное научно-практическое направление в косметологии.

В основе заживления неглубоких ран лежит инициация воспалительной реакции, опосредованная факторами роста, цитокинами и хемокинами, эпителизация за счет сохранившихся придатков кожи и краевого эпидермиса, что в итоге приводит к полному и быстрому восстановлению кожи с незаметными рубцами или без них [1, 2].

Известно, что при использовании различных цитокинов, факторов роста, покрытий для ран процессы регенерации протекают быстрее. Наше внимание привлекли препарат на основе эпидермального фактора роста (ЭФР) и покрытие, состоящее из гиалуроновой кислоты и коллагена (ПГКК).

ЭФР относится к цитокинам и полипептидам, состоит из 53 аминокислот, присутствует во всех клетках тканей организма и регулирует их рост. ЭФР управляет ростом клеток эпителия, эндотелия и фибробластов, улучшает пролиферацию тканей, регулирует хемотаксис. В нормальных условиях содержание факторов роста в организме человека относительно невелико и стабильно. Однако при повреждениях в полости раны возрастает количество рецепторов, чувствительных к ЭФР, что приводит к повышению его концентрации и миграции клеток из неповрежденных тканей в пораженные участки. Поврежденная поверхность в короткие сроки выстилается клетками, что способствует заживлению кожи и слизистых оболочек без образования рубцов, препятствует развитию раневых инфекций и значительно сокращает сроки заживления [3].

На заживление ран положительно влияют различные раневые покрытия. Оптимальные повязки или покрытия должны обеспечить защиту раны от дальнейшей травмы, гарантировать влажную внутреннюю поверхность покрытия, абсорбировать или удалять избыток экссудата, предотвращать загрязнение и обеспечивать среду, способствующую реализации естественных защитных механизмов [4].

Цель исследования: изучить иммуногистохимические показатели кожи в ответ на применение препарата с ЭФР и покрытия, включающего гиалуроновую кислоту и коллаген.

Материал и методы

Обследована группа из 8 пациентов, получавших лечение в Ленинградской областной клинической больнице по поводу ограниченных глубоких ожогов. Пациентам была показана аутотрансплантация кожи (с участков здоровой кожи с бедер и ягодиц). После взятия материала регенерация донорских участков происходила с помощью различных препаратов. Пациентов распределили в четыре группы: 2 пациента на донорские участки кожи получали наружно препарат на основе ЭФР (GeneTime, ООО «НовоНексус», Китай), 2 пациента — покрытие ПГКК (материал гистозэквивалент-биопластический G-Derm/ДЖИ-ДЕРМ, ООО «Джи-Групп», Россия), 2 пациента — сочетание ЭФР с ПГКК, 2 пациента (контроль) — крем дермазин («ЛЕК», Словения). Через 7 дней выполняли взятие материала из регенерированной зоны.

Имуногистохимические исследования образцов кожи проводили на криостатных срезах по ранее описанной методике [5]. Криостатные срезы толщиной 5 мкм фиксировали абсолютным ацетоном, высушивали и окрашивали антителами с целью выявления экспрессии маркеров пролиферации (Ki67), антиапопто-

Таблица 1. Изменчивость маркеров эпидермиса под влиянием местных лечебных средств. Показатели однофакторного дисперсионного анализа**Table 1.** Variability of epidermis markers for each of the topical preparations. Measurements of univariate analysis of variance

Антиген	SS	df	MS	F	p
Vcl-2	1,10	3	0,37	16,4	8,7E-08
HLA-DR	1714,4	3	571,5	76,9	0,00001
EGFR	0,091	3	0,03	5,4	0,002
Ki67	1039,6	3	346,5	7,1	0,0003

Примечание. Здесь и в табл. 2: SS — сумма квадратов отклонения от среднего, df — степени свободы, MS — средний квадрат, F — критерий Фишера, p — уровень значимости.

Таблица 2. Изменчивость маркеров дермы под влиянием местных лечебных средств. Показатели однофакторного дисперсионного анализа**Table 2.** Variability of dermal markers for each of topical preparations. Measurements of univariate analysis of variance

Антиген	SS	df	MS	F	p
Vcl-2	0,009	3	0,003	0,48	0,69
HLA-DR	1160,3	3	3720,1	70,3	0,00001
EGFR	2,8	3	0,93	110,4	0,0001
Ki67	572,8	3	190,9	9,2	0,00003

за (Vcl-2), рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR) и антигену гистосовместимости (HLA-DR). В работе использовали следующие антитела: Anti-Ki-67 («Bio Genex», США), Anti-Vcl-2 («Dako», Дания), Anti-EGFR («Bio Genex», США), Anti-HLA-DR («Diagnostic Bio Systems», США). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием набора полимера Super Sensitiv TM Polimer HRP IHC Detection Systems («Bio Genex»). Результат реакции проявляли хромогеном диаминобензином (DAB), препараты окрашивали гематооксилином. Готовые гистологические препараты фотографировали. По отдельности проводили съемку эпидермиса и дермы.

Фотографии обрабатывали с применением программы Морфология 5.0, где выделяли области скопления белка — иммуногистохимического маркера, в зависимости от характера маркера выполняли морфометрию. Для Ki67 подсчитывали количество меченых клеток в поле зрения микроскопа, для Vcl-2 и EGFR — оптическую плотность, HLA-DR — доля окрашенной площади в препарате (в %).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 6.1. Соответствие показателей иммуногистохимического исследования нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для выявления различий между группами был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Внутригрупповые различия выявляли с использованием апостериорных критериев, в частности критерия Тьюки (Tukey HSD). Достоверность различий принимали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) сравнения четырех групп показал, что применение

местных лечебных средств влияет на все исследованные маркеры эпидермального слоя кожи: Ki67 ($F=25,1$; $p \leq 0,001$), HLA-DR ($F=76,9$; $p \leq 0,001$), Vcl-2 ($F=17,5$; $p \leq 0,001$), EGFR ($F=5,4$; $p \leq 0,01$). (табл. 1).

Анализ дермального слоя в группах показал, что проведенные процедуры влияют на маркеры Ki67 ($F=9,2$; $p \leq 0,001$), EGFR ($F=110,4$; $p \geq 0,001$), HLA-DR ($F=70,3$; $p \leq 0,001$), но не отражаются на Vcl-2 ($F=0,48$; $p > 0,05$) (табл. 2).

Результаты сравнивали между указанными группами. Через 7 дней раневого заживления во всех вариантах наблюдать процессы активной пролиферации в коже. Меньше всего пролиферирующих клеток (маркер Ki67) в эпидермисе отмечено при использовании ЭФР+ПГКК (табл. 3, рис. 1). Больше всего пролиферирующих клеток было при использовании ПГКК и дермазина (различия достоверны). Показатели пролиферации при использовании отдельно ЭФР занимают среднюю позицию и достоверно не отличаются от других групп.

В дерме также сохраняется выявленная разница, но с более выраженными различиями между группами, в группах с использованием ЭФР (ПГКК + ЭФР или только ЭФР) пролиферация достоверно ниже, чем в группе дермазина и ПГКК.

По маркеру Vcl-2 межгрупповые сравнения выявили достоверные отличия в эпидермисе в группах применения ЭФР (табл. 4, рис. 2). Значение показателя содержания антиапоптотического маркера Vcl-2 при применении только ЭФР достоверно выше, чем при использовании ЭФР+ПГКК или только ПГКК. При использовании дермазина маркер в эпидермисе на этом сроке не выявлен.

В дерме статистически значимых различий по этому маркеру между группами не наблюдается.

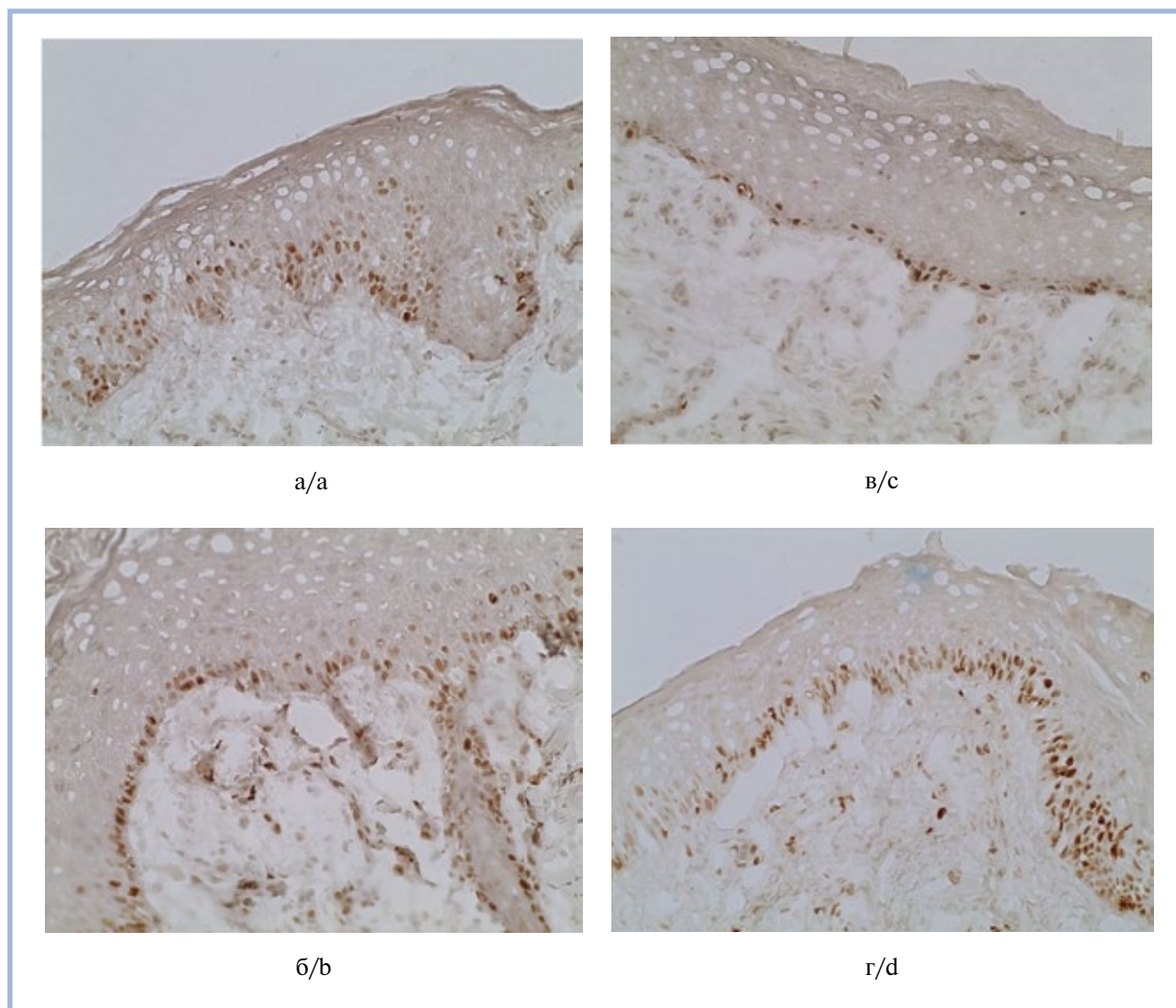


Рис. 1. Показатели маркера Ki67 в эпидермисе донорской раны (ув. 250) на 7-й день после терапии: спреем с ЭФР (а); покрытием с ГКК (б); сочетанием спрея с ЭФР и ПГКК (в); дермазином (г).

Fig. 1. Measurements of Ki67 in the epidermis of the donor wound (250X) on the 7th day after therapy: spray with EGF (a); dressing with PHCC (b); combination of spray with EGF and PHCC (c); dermazin (d).

Таблица 3. Показатели маркера Ki67 в коже, количество меченых ядер (Mean + SEM)

Table 3. Measurements of the marker Ki67 in the skin, the number of labeled nuclei (Mean + SEM)

Группа лечения	Эпидермис	Дерма
ЭФР	14,1+2,09 n=11	5,3+0,55**^^^ n=20
ПГКК	19,0+1,37 n=22	8,5+0,63 n=20
ПГКК+ЭФР	9,6+0,85*** ^ n=19	5,7+0,78**^^^ n=19
Дермазин	18,4+1,52 n=10	12,0+1,68 n=20

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, различие достоверно по сравнению с группой, пролеченной ПГКК; ^ – p<0,05; ^^ – p<0,001, различие достоверно по сравнению с группой, пролеченной дермазином.

Таблица 4. Показатели маркера Bcl-2 в коже, оптическая плотность (Mean + SEM)

Table 4. Measurements of the marker Bcl-2 in the skin, optical density (Mean + SEM)

Группа лечения	Эпидермис	Дерма
ЭФР	0,401+0,019^^^ n=19	0,435+0,019 n=19
ПГКК	0,174+0,054** n=12	0,418+0,011 n=19
ПГКК+ЭФР	0,188+0,043***^ n=24	0,445+0,082 n=17
Дермазин	0,0 n=9	0,420+0,199 n=20

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, различие достоверно по сравнению с группой, пролеченной препаратом ЭФР; ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001, различие достоверно по сравнению с группой, пролеченной дермазином.

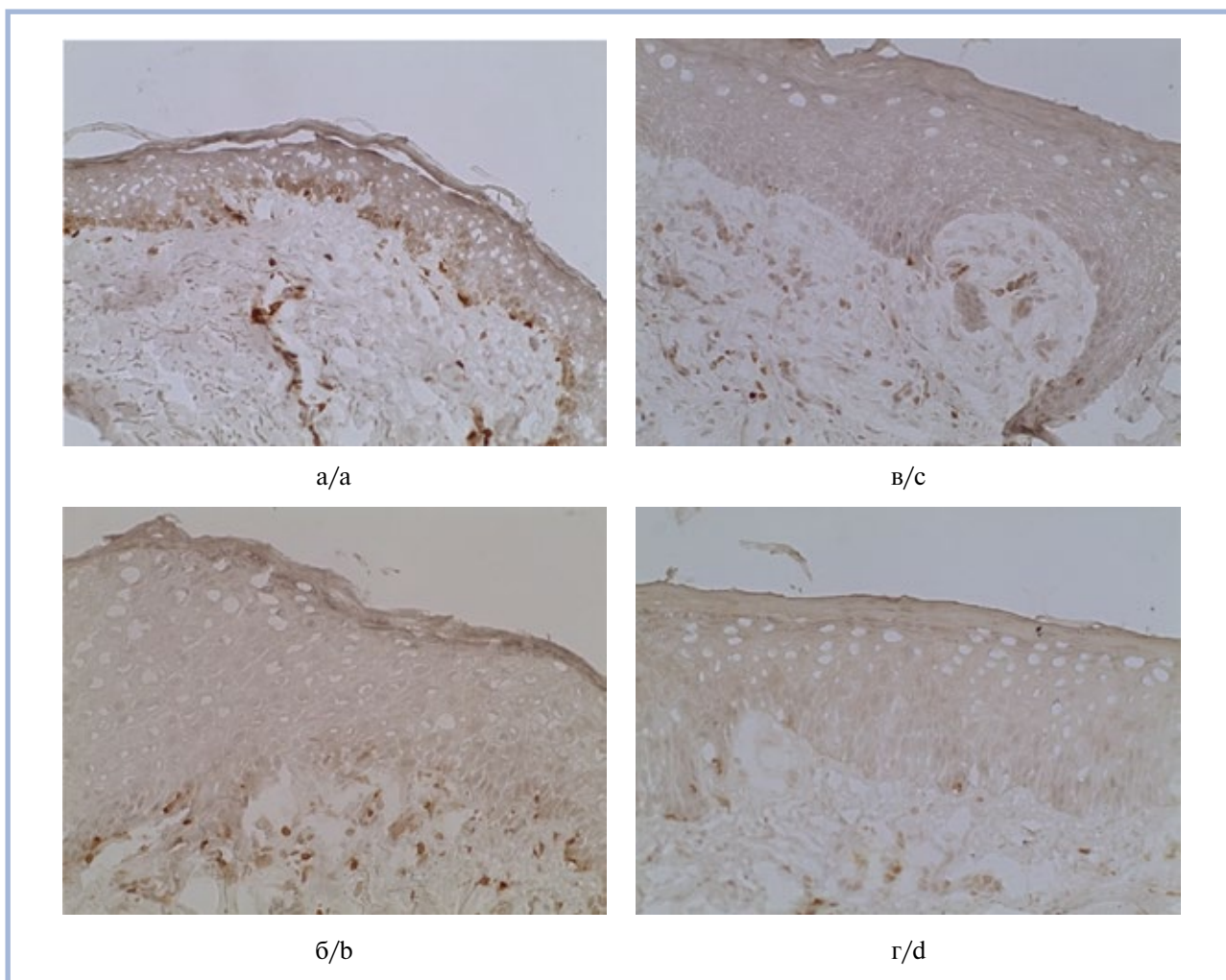


Рис. 2. Показатели маркера Bcl-2 в эпидермисе донорской раны (ув. 250) на 7-й день после терапии: спреем с ЭФР (а); покрытием с ГКК (б); сочетанием спрея с ЭФР и ПГКК (в); дермазином (г).

Fig. 2. Measurements of the marker Bcl-2 in the epidermis of the donor wound (250X) on the 7th day after therapy: spray with EGF (a); dressing with PHCC (b); combination of spray with EGF and PHCC (c); dermazin (d).

Таблица 5. Показатели маркера HLA-DR в коже, доля площади в % (Mean + SEM)

Table 5. Measurements of the marker HLA-DR in the skin, % (area ratio, Mean + SEM)

Группа лечения	Эпидермис	Дерма
ЭФР	14,73+0,99 ^{^^^} n=16	7,9+0,82 ^{^^^} n=18
ПГКК	4,6+0,65 ^{***^^} n=19	17,0+1,81 ^{***^^} n=16
ПГКК +ЭФР	3,41+0,42 ^{***^} n=19	15,4+2,22 ^{***^^} n=20
Дермазин	0,0 ^{***} n=10	40,5+1,49 ^{***} n=19

По маркеру HLA-DR достоверные отличия выявлены в группах применения ЭФР (табл. 5, рис. 3). Значение показателя в эпидермисе при использовании только ЭФР достоверно выше, чем при использовании ЭФР+ПГКК или только ПГКК. В группе использования дермазина маркер HLA-DR не выявлен.

В дерме, напротив, при ЭФР содержание маркера наименьшее, а при применении дермазина показатели HLA-DR наибольшие и эти различия статистически значимы. Разницы между группами ПГКК и ПГКК+ЭФР по HLA-DR не выявлено.

По маркеру EGFR в эпидермисе наибольшие значения выявлены в группе применения ЭФР (табл. 6,

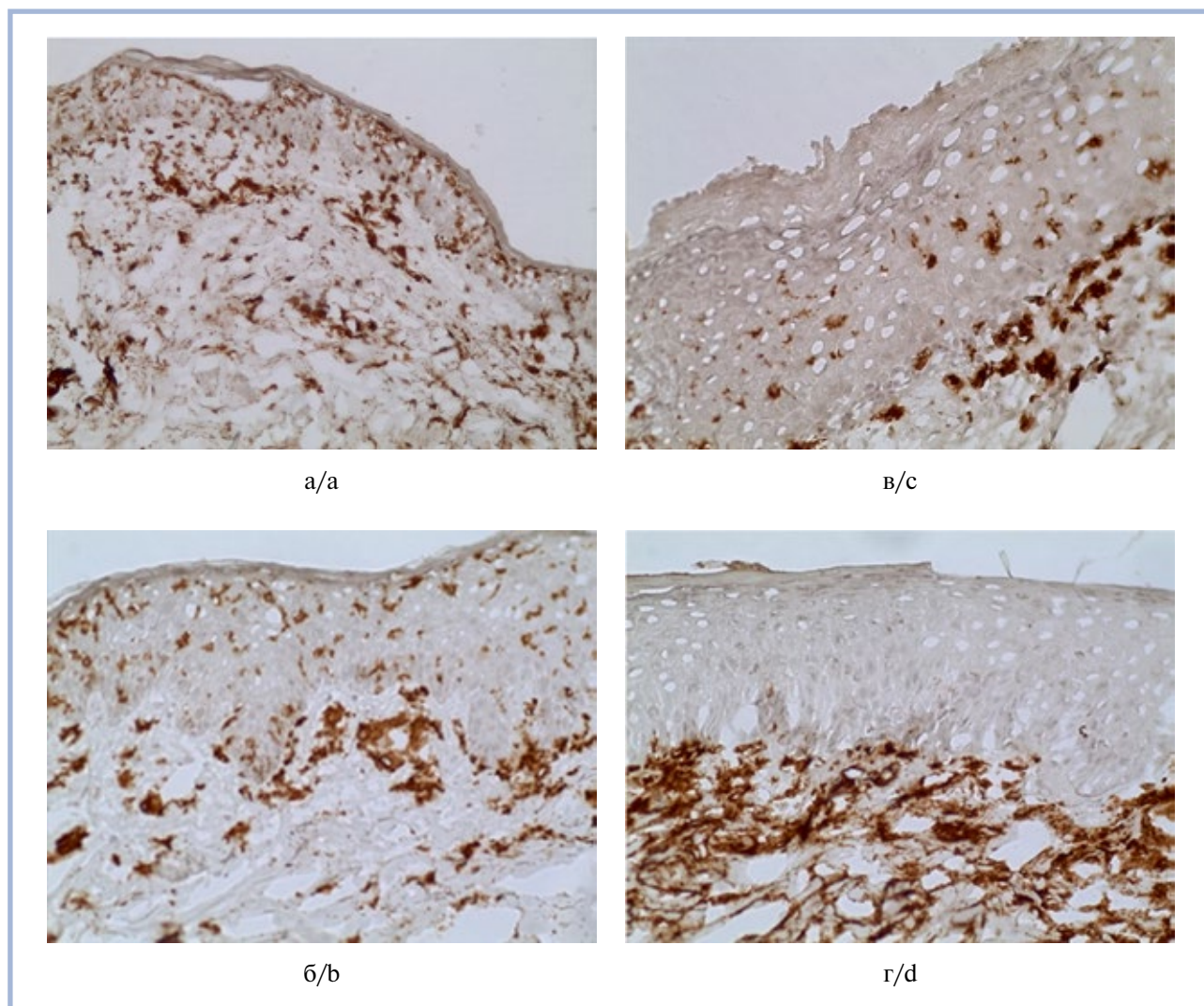


Рис. 3. Показатели маркера HLA-DR в коже донорской раны (ув. 250) на 7-й день после терапии: спреем с ЭФР (а); покрытием с ГКК (б); сочетанием спрея с ЭФР и ПГКК (в); дермазином (г).

Fig. 3. Measurements of the HLA-DR marker in the skin of the donor wound (250X) on the 7th day after therapy: spray with EGF (a); dressing with PHCC (b); combination of spray with EGF and PHCC (c); dermazin (d).

Таблица 6. Показатели маркера EGFR в коже, оптическая плотность (Mean + SEM)

Table 6. Measurements of the marker EGFR in the skin, optical density (Mean + SEM)

Группа лечения	Эпидермис	Дерма
ЭФР	0,413+0,022 n=20	0,461+0,026 n=20
ПГКК	0,326+0,015** n=12	0,404+0,02 n=17
ПГКК+ЭФР	0,345+0,013* n=24	0,0***^^ n=20
Дермазин	0,388+0,02 n=10	0,430+0,027 n=19

рис. 4) и эти показатели достоверно выше, чем при использовании ЭФР+ПГКК или только ПГКК, но не отличаются от показателей в группе дермазина.

В дерме не обнаружено различия в содержании маркера между вариантами ЭФР и ПГКК и дермазина, однако выявлено полное отсутствие экспрессии рецептора на этом сроке в группе совместного использования ЭФР+ПГКК.

Обсуждение

По данным литературы, антиапоптозный белок Bcl-2 экспрессируется преимущественно в зонах, содержащих пролиферирующие клетки или клетки с большой продолжительностью жизни, он оказывает гомеостатическое влияние на численность клеточной популяции [6]. Экспрессия Bcl-2, повышая устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза, защищает эндотелий, мигрирующие стволовые клетки и фибробласты от высокоактивных продук-

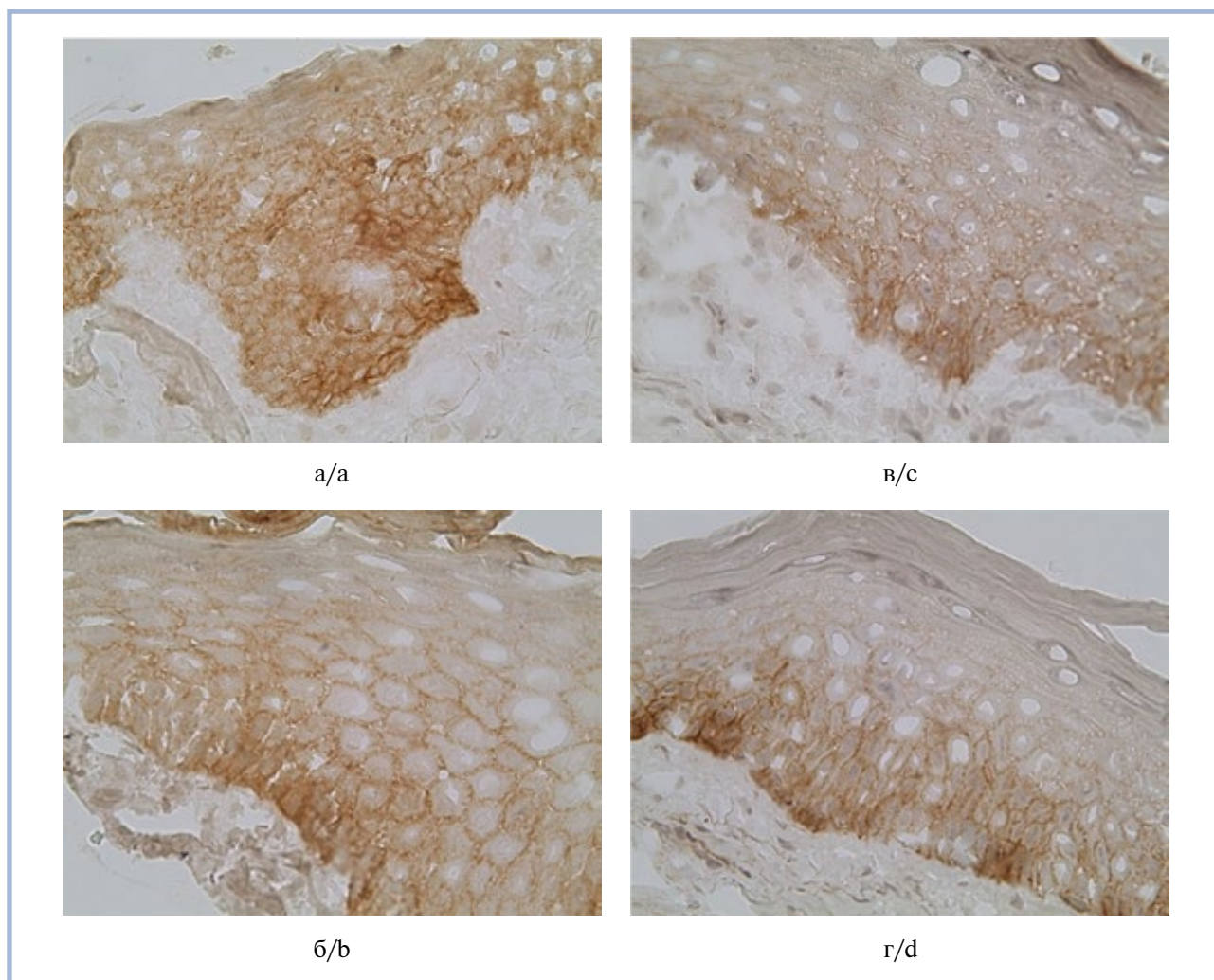


Рис. 4. Показатели маркера EGFR в эпидермисе донорской раны (ув. 500) на 7-й день после терапии: спреем с ЭФР (а); покрытием с ГКК (б); сочетанием спрея с ЭФР и ПГКК (в); дермазином (г).

Fig. 4. Measurements of the EGFR marker in the epidermis of the donor wound (500X) on the 7th day after therapy: spray with EGF (a); dressing with PHCC (b); combination of spray with EGF and PHCC (c); dermazin (d).

тов цитотоксических клеток и макрофагов в месте воспаления [7, 8].

Факторы роста семейства EGF, продуцируемые в коже макрофагами и кератиноцитами, осуществляют важные функции в эпителизации раневой поверхности. Эти аутокринные лиганды прикрепляются к EGFR на кератиноцитах и инициируют механизм последующего каскада, поддерживая пролиферацию, миграцию кератиноцитов и реэпителизацию [9]. Уменьшение экспрессии EGFR на поверхности клеток и подавление передачи сигналов EGFR может быть ключевым фактором в патогенезе хронических ран [1].

Иммуногистохимический анализ показал, что существуют некоторые закономерности, выявленные при окраске на маркеры HLA-DR, Bcl-2 и Ki67 в эпидермисе и дерме, которые не противоречат физиологическому течению процессов регенерации в коже. Наименьшие показатели пролиферативной ак-

тивности эпидермиса в группах с применением ЭФР, которые сопровождаются увеличением содержания Bcl-2, могут свидетельствовать о постепенном смещении баланса от пролиферации к дифференцировке эпидермиса, о восстановлении эпителиального слоя. В пользу процессов восстановления при применении ЭФР свидетельствует также рост HLA-DR-маркеров в эпидермисе. Данные показатели близки по своим значениям к показателям нормальной интактной кожи, установленным нами ранее [5].

Напротив, наибольшие показатели пролиферации клеток эпидермиса при применении дермазина, при невозможности выявить маркер Bcl-2, может свидетельствовать о затягивании фазы пролиферации. Самые высокие показатели HLA-DR в дерме при использовании дермазина также свидетельствуют об активном воспалительном процессе в наблюдаемые сроки.

Мы высказали предположение о наличии некоторого влияния методов лечения на иммуногистохимические показатели регенерирующей донорской раны.

Покрытие ПГКК сохраняет влажную среду в ране, необходимую для естественного заживления. При использовании только ПГКК в эпидермисе и в дерме количество пролиферирующих клеток (Ki67) наиболее высокое по сравнению с другими группами, однако их показатель дифференцировки (Vcl-2) низкий. Через 1 нед после использования ПГКК в дерме иммунокомпетентных клеток (HLA-DR) в 3 раза больше, чем в эпидермисе, а экспрессия маркера EGFR ниже в эпидермисе по сравнению с дермой. Можно предположить, что ПГКК не препятствует развитию воспалительного процесса в коже при лечении.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Т.Н. Королькова
Сбор и обработка материала — Е.В. Круглик, Е.В. Зинoviev, Н.В. Калмыкова

Статистическая обработка данных — Е.В. Круглик, Н.В. Калмыкова

Написание текста — Е.В. Круглик, Т.Н. Королькова
Редактирование — Т.Н. Королькова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Использование ЭФР на донорских участках кожи позволяет сохранить пролиферативную активность клеток и повысить их устойчивость к апоптозу, способствует миграции иммунокомпетентных клеток в эпидермис.

Лечение ПГКК+ЭФР сохраняет пролиферативную активность клеток, в дерме поддерживает воспалительный процесс и в большей степени сохраняет устойчивость клеток к апоптозу, чем при использовании только ПГКК, влияет на регенераторную активность в эпидермисе.

Малое количество пациентов не позволяет нам делать окончательные выводы, но настраивает на дальнейшую работу в изучении вопросов, связанных с регенерацией кожи.

Authors' contributions:

The concept and design of the study — T.N. Korolkova
Collecting and interpreting the data — E.V. Kruglik, E.V. Zinovyev, N.V. Kalmykova

Statistical analysis — E.V. Kruglik, N.V. Kalmykova
Drafting the manuscript — E.V. Kruglik, T.N. Korolkova
Revising the manuscript — T.N. Korolkova

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *JEADV*. 2012;26(7):812-820. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04415.x>
- Коррекция рубцов*. Под ред. Арндта К.А.; ред. серии Дж.С. Доувер; Пер. с англ. под общей редакцией Виссарионова В.А. М.: ООО «Рид Элсивер»; 2009. *Korreksiya rubtsov*. Pod red. Arndta K.A.; red. serii Dzh.S. Douver; Per. s angl. pod obshchei redaktsiei Vissarionova V.A. M.: ООО «Rid Elsilver»; 2009. (In Russ.).
- Рюмин Д.В. Эпидермальный фактор роста — спрей «GENETIME» в лечении эрозивных и эрозивно-язвенных баланитов и баланопоститов. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2010;2:66-72. Ryumin DV. Epidermal growth factor — spray «GENETIME» in the treatment of erosive and erosive-ulcerative balanitis and balanopostitis. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2010;2:66-72. (In Russ.).
- Thomas S. Hydrocolloid dressings in the management of acute wounds: a review of the literature. *Intern Wound J*. 2008;5:602-613. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2008.00541.x>
- Королькова Т.Н., Гома С.Е., Калмыкова Н.В. Иммуногистохимическое исследование кожи после мезотерапии пептидами и препаратом на основе нуклеиновых кислот. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(3):22-31. Korol'kova TN, Goma SE, Kalmykova NV. Immunohistochemical study of the skin after mesotherapy with polypeptides and nucleic acid preparations. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(3):22-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201817322>
- Введение в молекулярную биологию канцерогенеза: Уч. пос.* / А.А. Новик, Т.А. Камилова, В.Н. Цыган; Под ред. Шевченко Ю.Л. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004:103-130. *Vvedenie v molekulyarnuyu biologiyu kantserogenezu: Uch. pos.* /A.A. Novik, T.A. Kamilova, V.N. Tsygan; Pod red. Shevchenko Yu.L. M.: GEOTAR-MED; 2004:103-130 (In Russ.).
- Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. М.: Медицина; 1999. Yarilin A.A. *Osnovy immunitologii*. M.: Meditsina; 1999. (In Russ.).
- Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семглазов В.Ф. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток. *Цитология*. 2008;50(6):511-520. Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Several aspects of the regeneration process conducted by means multipotent stem cells. *J Tsitologiya*. 2008;50(6):511-520. (In Russ.).
- Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol*. 2005;1:2005.0010. <https://doi.org/10.1038/msb4100014>

Поступила в редакцию 23.01.19

Received 23.01.19

Принята к печати 02.07.19

Accepted 02.07.19

Нанесение Неотанина
перед наружными гормональными
средствами позволяет устранить зуд
в 4 раза быстрее¹



Неотанин®



www.neotantin.ru

Информация предназначена для дерматологов

0+

ИнтелБИО

ООО «ИНТЕЛБИО»
142802, РФ, Московская область, г. Ступино,
ул. Давыдовского, д. 1, офис 4,

тел. 8 (495) 924-15-99
www.intelbio.org

Не является
лекарственным средством

¹ Новикова И.В. и др. Эффективность Неотанина в лечении пациентов с зудящими дерматозами. ИА Холодильникова, ИИ Маненкова, Клиническая дерматология и венерология, №4/19