

Лечение буллезного эпидермолиза

В.И. Альбанова¹, В.А. Гольченко²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²лечебный факультет Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

В обзоре изложены методы лечения буллезного эпидермолиза, использовавшиеся в прошлом и утрачивающие актуальность в настоящем (антиколлагеназные препараты дифенин, альфа-токоферола ацетат, антибиотики). Приведены современные подходы к терапии заболевания (раневые покрытия, мази, биопластический материал с высоким регенераторным потенциалом). Представлены перспективы лечения буллезного эпидермолиза в будущем (клеточная, протеиновая и генная терапия).

Ключевые слова: наследственный буллезный эпидермолиз, лечение, дифенин, фенитоин, витамин E, раневые покрытия, коллаген VII типа

THERAPY OF BULLOUS EPIDERMOLYSIS

V.I. Albanova¹, V.A. Golchenko²

¹I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

The authors review the therapeutic approaches to bullous epidermolysis, used previously and assumed ineffective today (anticollagenase drug diphenin, alpha-tocopherol acetate, antibiotics). Modern approaches to therapy are presented: wound dressing materials, ointments, bioplastic material with a high regeneration potential. Prospects for therapy of bullous epidermolysis are outlined (cell, protein, and gene therapies).

Key words: hereditary bullous epidermolysis, therapy, diphenin, phenitoin, vitamin E, wound dressing, collagen VII

Наследственный буллезный эпидермолиз (БЭ) (син.: наследственная пузырчатка, механобуллезная болезнь) — редкое генетическое заболевание, главным клиническим проявлением которого является образование пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках при незначительной механической травме [1]. БЭ делится на три основные группы: простой, пограничный и дистрофический. Каждая группа включает в себя несколько форм, которые характеризуются разными типами наследования, локализацией пузырей, площадью поражения, тяжестью течения. В настоящее время главной целью лечения пациента, страдающего той или иной формой БЭ, является заживление дефектов на коже и слизистых оболочках, а также предотвращение образования новых пузырей и развития инфицирования. Своевременное назначение правильного лечения позволяет улучшить качество жизни пациента. Цель данного обзора литературы — представить актуальные методы лечения, которые могут быть применены на практике, а также предотвратить ошибки при лечении БЭ.

Методы лечения, ушедшие в прошлое

В 80—90-е годы XX века предполагалось, что ключевая роль в образовании пузырей при БЭ принадлежит коллагеназе — ферменту, разрушающему коллагеновые волокна [2—4]. В проводимых исследованиях у больных рецессивным дистрофическим и летальным БЭ Герлица выявлено повышение содержания фермента в коже в 3—4 раза, однако у больных доминантным дистрофическим БЭ подобного явления не наблюдалось [1]. Оставалось неясным также является ли обнаруживаемый повышенный уровень коллагеназы первичным или вторичным

в патогенезе заболевания. До установления истинных причин появления пузырей при БЭ для лечения использовались средства, обладающие антиколлагеназной активностью — дифенин (в иностранной литературе фенитоин), антибиотики (тетрацилин, эритромицин, триметоприм), высокие дозы витамина E. Дифенин относится к противосудорожным средствам, и его ингибирующее воздействие на коллагеназу является дополнительным свойством [5]. Предположительно препарат регулирует обмен соединительной ткани и пролиферацию фибробластов [6]. У пациентов, получавших дифенин, отмечалось снижение уровня медиаторов воспаления [7, 8]. Несмотря на некоторые положительные эффекты, группа, проводившая исследование по изучению БЭ (The Epidermolysis Bullosa Study Group, США), доказала неэффективность фенитоина в лечении БЭ [9]. Противоречивые результаты исследований по использованию антибиотиков в лечении БЭ опровергают эффективность данного вида терапии [10—12]. На современном этапе применение антибактериальных средств статистически и клинически необоснованно, так как у одной части пациентов отмечалось уменьшение количества пузырей, у другой — значительное увеличение [13, 14]. Высокие дозы витамина E (альфа-токоферола ацетата) также не имели практического значения при БЭ [15], так как положительный эффект от его применения отмечался в сочетании с симптоматической терапией, что не подтверждает эффективности препарата [16, 17]. Использование высоких доз витамина E в течение продолжительного промежутка времени может привести к его кумуляции в организме и передозировке. В настоящее время ни одно из этих средств не используется для лечения БЭ [18].

Сведения об авторах:

Альбанова Вера Игоревна — доктор мед. наук, профессор (albanova@rambler.ru); Гольченко Вера Александровна — студентка (confiance@bk.ru).

Лечение в настоящее время

Этиопатогенетической терапии БЭ не существует. В настоящее время основное место в лечении пациентов занимает местная терапия, главными целями которой являются защита кожи и слизистых оболочек от травмирования, увлажнение и обеспечение эластичности кожи, создание благоприятных условий для заживления эрозий, уменьшения болезненности и предотвращения инфицирования [19]. Используемые методы наружного лечения можно подразделить на пять групп — повязки (раневые покрытия), коллагеновые покрытия, мази, биопластический материал с высоким регенераторным потенциалом, пересадка культивированных аллогенных кератиноцитов.

В настоящее время основу местного лечения БЭ составляют неадгезивные повязки (мепитель, мепилекс, урготюль [20], воскопран, атрауман, бранолинд, парапран, клиотекс и др.). Основным их свойством является отсутствие прочного контакта с влажной поверхностью эрозий и язв и окружающей кожей, что обеспечивается за счет наличия гидрофобного нижнего слоя. Повязки неплотно прилипают к коже и атрауматично удаляются. Высокая эластичность неадгезивных повязок позволяет моделировать их в соответствии с рельефом кожи. Поверх гидрофобного слоя располагают сорбирующий слой, часто содержащий антисептические, антибактериальные, обезболивающие и регенерирующие вещества (комбинированные покрытия). К комбинированным покрытиям, содержащим антисептики, относят парапран и бактиграс (с хлоргексидином), активтекс ХЛ и ХВИТ, гелепран (с мирамистином). Антибактериальные средства, включают повязки, активтекс ХФ и ФХФ, воскопран (с левомеколем), полипран (с диоксидином), бактерицидное действие оказывают также повязки с содержанием серебра: атрауман Аг, мепилекс, урготюль, ургосорб. К покрытиям, включающим обезболивающие свойства (лидокаин), относят гелепран, полипран. Обычные марлевые повязки сейчас не используют, так как при попытке снять приросшие к коже повязки происходит ее дополнительная травматизация. Но обычные марлевые и трубчатые сетчатые бинты можно накладывать поверх раневых покрытий для их фиксации (вторичная повязка). С этой задачей лучше справляются современные бинты (пеха-хафт, адаптик, ластодюр вайх).

Ко 2-й группе наружных средств относят коллагеновые, гидрогелевые и гидроколлоидные покрытия, плотно прилегающие к эрозиям и дну язв и создающие условия для лучшего заживления. К коллагеновым относятся коллахит III, коллахит FA, метуракол, комбутек, гешиспон. Основной компонент коллагеновых покрытий — губка из бычьего коллагена, контактирующая с раневым экссудатом, повязка набухает, оптимально покрывая раневую дефект, и затем высыхает, оставаясь на ране до ее заживления или до необходимости ее смены. В коллагеновые губки добавляют обезболивающие (коллахит FA), антисептические (коллахит III) и заживляющие вещества (метуракол). Особое место в этой группе занимает пластический материал Integra ("Integra LifeSciences-Holdings Corporation", США), который не имеет губчатого строения и состоит из 2 слоев: внутреннего, прилегающего к ране и содержащего коллаген, и наружного, состоящего из синтетического полисилоксанового полимера [21]. В эту же группу входят коллагеновые гидрогели (эмалан) и гидроколлоидные покрытия (дигестол, гидросорб, гидрокол, грануфлекс, сорбалгон), основным компонентом которого является гидроколлоидный слой, превращающийся в ране в гель. Образующийся гель связывает бактерии и тканевой детрит, создавая благоприятные условия для заживления раневых поверхностей.

К 3-й группе средств относятся увлажняющие мази и кремы, способствующие улучшению процессов кератинизации, повышению мягкости, прочности и эластичности

кожи и ее устойчивости к механическому травмированию. Мази, содержащие витамин А (радевит, видестим, редецил), а также лечебные косметические средства, наносят на сухие участки кожи после заживления эрозий. Среди увлажняющих мазей и кремов выделяют трикзера, айсида крем-гель, топикрем и др. За рубежом также используют белый парафин. При длительно не заживающих язвах по их периферии наносят мази, способствующие лучшему заживлению, — с витамином А (радевит, видестим), дексапантенолом (бепантен), гемодериватами телячьей крови (солкосерил, актовегин). При развитии инфицирования применяются антибактериальные мази (полимиксин М, банеоцин, бактробан, фуцидин) короткими курсами (5—7 дней).

Средства, относящиеся к биопластическим материалам с высоким регенераторным потенциалом, в перспективе способны решить проблему быстрого заживления раневых дефектов при БЭ. Они содержат клетки и вещества, родственные или идентичные содержащимся в коже человека. Среди них выделяют пластический материал OrCel-matrix ("Ortec International Inc.", США), Apligraf (Graftskin) ("Organogenesis", США), Гиаматрикс ("Hyamatrix", Россия). OrCel-matrix состоит из коллагеновой губки, в ячейках которой располагаются аллогенные кератиноциты и фибробласты. Apligraf [22—25], по структуре аналогичный OrCel-matrix, отличается дополнительным содержанием биологически активных веществ и цитокинов, которые ускоряют регенерацию. Гиаматрикс в качестве основного компонента содержит химически модифицированную гиалуроновую кислоту [26]. Под воздействием УФ-облучения происходит сшивание ее макромолекул, после чего биоматериал приобретает свои свойства, обеспечивающие дренаж раны и создание благоприятных условий для ее заживления.

К 5-й группе методов наружной терапии относится пересадка культивированных аллогенных кератиноцитов. Культивирование аутогенных кератиноцитов кожи с нормальной структурой занимает 2—3 нед. У больных БЭ скорость пролиферации кератиноцитов снижается пропорционально возрасту, что затрудняет использование их собственных клеток. Точный механизм заживления при применении аллогенных кератиноцитов неизвестен. Предполагается, что пересаженные кератиноциты вырабатывают факторы роста, цитокины и другие биологически активные вещества, способствующие пролиферации, миграции клеток и реэпителизации дефекта. У больных БЭ процесс заживления отмечен на 7-е сутки после пересадки культивированных кератиноцитов, количество дефектов на коже уменьшилось на 50%. Через 3 нед после проведенного лечения эрозивные участки на коже продолжали появляться, но их выраженность значительно уменьшилась по сравнению с состоянием до пересадки [27].

Перспективы лечения буллезного эпидермолиза

Существуют три основных перспективных подхода в лечении БЭ — протеиновая, генная и клеточная терапия. Протеиновая терапия заключается во введении в кожу белка с нормальной структурой и функцией, осуществляющего замещение дефектного белка. Попытки применения данного вида лечения делаются во многих медицинских областях. Значительные трудности возникают при использовании протеиновой терапии при БЭ, так как для этого используют специфические структурные белки (коллаген VII типа, субъединицы ламинина 332) [1, 28], которым для проявления функциональной активности необходимо пройти ряд значительных изменений, что составляет основную сложность их применения. Например, при рецессивном дистрофическом БЭ коллаген VII типа должен пройти все стадии конформации для оптимального встраивания в структуру якорных фибрилл [1, 29, 30]. Кроме того, необходимо обеспечить полноценную адгезию молекул коллагена к лигандам базальной мембраны эпидермиса. После проведения

протеиновой терапии возможно развитие аутоиммунного ответа [31]. Еще одним затруднением в развитии этого вида терапии является способ введения белка человеку. Протеиновая терапия, в случае преодоления возникающих трудностей, сможет обеспечить быстрое, клинически значимое улучшение в состоянии пациентов.

Генная терапия заключается в замене дефектного гена на нормально функционирующий. При БЭ используют два метода: замену дефектного гена в участке кожи с последующей трансплантацией пациенту или введение фармакологических средств для коррекции процессов репликации, транскрипции, трансляции [32—37]. При первом способе лечения в зависимости от пути введения генетического материала выделяют методику *in vivo* и *ex vivo*. Способ *in vivo* основан на способности клеток абсорбировать плазмидную ДНК, содержащую нормальные гены. Предварительно осуществляется "упаковка" генетического материала в векторную молекулу (например, липосомы, вирусы) [38, 39]. Введение плазмидной ДНК осуществляется при помощи внутримышечной, внутрикожной или внутривенной инъекции. При методе *ex vivo* нормально функционирующий ген сначала переносится в клетки, культивируемые в лабораторных условиях, а затем их помещают в трансплантат [1, 40, 41]. При втором методе генной терапии применяют вещества, влияющие на процессы реализации генетической информации (синтез различных молекул РНК, белка). Среди них выделяют вещества, влияющие на сплайсинг, аминогликозиды, прекращающие действие стоп-кодонов, а также средства, обеспечивающие механизм "нокаут — замена" (отключение работы дефектных генов и замена их на нормальные гены). Впервые метод генной терапии был применен в 2006 г. у больного пограничным БЭ. Через 3 года транс-ген продолжал экспрессироваться. В пересаженной коже отмечалось стойкое увеличение количества функционально активного ламинина 332. Основными трудностями генной терапии являются возможность развития аутоиммунной реакции, возможность восстановления способности вирусных частиц вызывать развитие инфекционного процесса (метод введения ДНК *in vivo*); высокая стоимость и др. Преодолев эти трудности, данный вид лечения может стать перспективным в лечении БЭ.

Клеточная терапия заключается во введении в организм человека клеток, способных заменить функцию генетически поврежденных клеток. Метод клеточной терапии включает в себя инъекционное введение фибробластов в кожу, использование полипотентных стволовых клеток, а также пересадку костного мозга. Первый способ клеточной терапии основан на способности фибробластов синтезировать достаточное количество коллагена для обеспечения полноценной связи между эпидермисом и дермой. В результатах исследований на мышах с рецессивным дистрофическим БЭ отмечено, что максимальный срок функционирования фибробластов 28 дней. Но благодаря длительному периоду полувыведения коллагена VII типа положительный эффект терапии отмечался дольше (до 70—100 дней) [42, 43]. В дальнейшем необходима оптимизация культуральных свойств клеток для увеличения продолжительности их существования в дерме. Пересадка костного мозга играет значительную роль в восстановлении поврежденных органов, в том числе и кожи. Данный метод позволяет усилить структурную прочность кожи, обеспечивая организм на протяжении всей жизни стволовыми клетками кожи без генетических дефектов [44—47]. Хотя пересадка костного мозга и является хорошо разработанной медицинской процедурой, отмечен высокий риск развития осложнений у больных БЭ, что ограничивает возможности ее применения. Метод полипотентных стволовых клеток основан на исправлении стволовых клеток путем перепрограммирования собственных клеток кожи пациента, делающее их сходными с эмбриональными стволовыми клетками [48, 49]. Клеточная тера-

пия является перспективным методом в лечении БЭ, но в настоящее время в России ее применение ограничено отсутствием законодательной базы. Все перечисленные методы находятся за рубежом на этапе разработки и клинических испытаний. В настоящее время их применение затруднено отсутствием достаточной доказательной базы и высокой стоимостью.

Несмотря на значительный прогресс в молекулярной генетике и точное определение истинных причин возникновения разных форм БЭ, эффективного специфического лечения не существует. Старые методы отвергнуты как неэффективные, и в настоящее время основным методом лечения БЭ является симптоматическая, преимущественно наружная, терапия. Протеиновая терапия, генная и клеточная терапия требуют доработки и дополнительных клинических испытаний, но в перспективе способны решить проблему лечения БЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fine J.-D., Hintner H.* Life with Epidermolysis Bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy. Wein; New York: Springer-Verlag; 2009: 210—26.
2. *Valle K.J., Bauer E.A.* Enhanced biosynthesis of human skin collagenase in fibroblast cultures from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Clin. Invest.* 1980; 66(2): 176—87.
3. *Bauer E.A.* Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: evidence for an altered collagenase in fibroblast cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1977; 74(10): 4646—50.
4. *Stricklin G.P., Welgus H.G., Bauer E.A.* Human skin collagenase in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Clin. Invest.* 1982; 69(6): 1373—83.
5. *Scheinfeld N.* Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. *Dermatol. Online J.* 2003; 9(3): 6.
6. *Talas G., Adams T.S., Eastwood M., Rubio G., Brown R.A.* Phenytoin reduces the contraction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa fibroblast populated collagen gels. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997; 29(1): 261—70.
7. *Fine J.D., Johnson L.* Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1988; 124(9): 1402—6.
8. *Cooper T.W., Bauer E.A.* Therapeutic efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis. A comparison of short- and long-term treatment. *Arch. Dermatol.* 1984; 120(4): 490—5.
9. *Caldwell-Brown D., Stern R.S., Lin A.N., Carter D.M.* Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Epidermolysis Bullosa Study Group. N. Engl. J. Med.* 1992; 327(3): 163—7.
10. *Weiner M., Stein A., Cash S., de Leoz J., Fine J.D.* Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a double-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(3): 613—4.
11. *Lara-Corrales I., Parkin P.C., Stephens D., Hamilton J., Koren G., Weinstein M., et al.* The efficacy of trimethoprim in wound healing of patients with epidermolysis bullosa: a feasibility trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): 264—70.
12. *Malkinson F.D., Retief C.R., Pearson R.W.* Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(8): 997—8.
13. *Veien N.K., Buus S.K.* Treatment of epidermolysis bullosa simplex (EBS) with tetracycline. *Arch. Dermatol.* 2000; 136(3): 424—5.
14. *Fine J.D., Eady R.A.* Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a new indication for one of the oldest and most widely used drugs in dermatology? *Arch. Dermatol.* 1999; 135(8): 981—2.
15. *Pehr K., Forsey R.R.* Why don't we use vitamin E in dermatology? *CMAJ.* 1993; 149(9): 1247—53.
16. *Shirakata Y., Shiraishi S., Sayama K., Shinmori H., Miki Y.* High-dose tocopherol acetate therapy in epidermolysis bullosa sib-

- lings of the Cockayne-Touraine type. *J. Dermatol.* 1993; 20(11): 723—5.
17. *Hintner H., Schuler G., Fritsch P.* Epidermolysis bullosa acquisita: diagnosis by optic immunofluorescent demonstration of junctional antigens and vitamin E treatment. *Hautarzt.* 1982; 33(6): 310—4.
 18. *Альбанова В.И.* Буллезный эпидермолиз: диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
 19. *Kuvat S.V., Bozkurt M.* Conservative treatment of a patient with epidermolysis bullosa presenting as bart syndrome: a case report. *Case Rep. Med.* 2010; 2010: 302345. doi: 10.1155/2010/302345.
 20. *Blanchet-Bardon C., Bohbot S.* Using Urgotul dressing for the management of epidermolysis bullosa skin lesions. *J. Wound Care.* 2005; 14(10): 490—1, 494—6.
 21. *Rottman S.J., Glat P.M.* The use of a biologic tissue matrix (Integra™ bilayer matrix wound dressing) in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa pseudosyndactyly deformity. *Wounds.* 2006; 18(11): 315—22.
 22. *Zaulyanov L., Kirsner R.S.* A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(1): 93—8.
 23. *Falabella A.F., Valencia I.C., Eaglstein W.H., Schachner L.A.* Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch. Dermatol.* 2000; 136(10): 1225—30.
 24. *Falabella A.F., Schachner L.A., Valencia I.C., Eaglstein W.H.* The use of tissue-engineered skin (Apligraf) to treat a newborn with epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(10): 1219—22.
 25. *Fivenson D.P., Scherschun L., Choucair M., Kukuruga D., Young J., Shwayder T.* Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(6): 886—92.
 26. *Рахматуллин Р.Р., Бурлуцкая О.И., Адельшина Л.Р., Бурцева Т.И.* Эффективность нового метода восстановления дефекта кожи у больного с врожденным буллезным эпидермолизом: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 2: 190—2.
 27. *Shin K.C., Park B.Y., Kim H.K., Kim W.S., Bae T.H.* The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Ann. Dermatol.* 2011; 23(3): 393—7.
 28. *Igoucheva O., Kelly A., Uitto J., Alexeev V.* Protein therapeutics for Junctional Epidermolysis bullosa: incorporation of recombinant $\beta 3$ chain into laminin 332 in $\beta 3$ -/-keratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1476—86.
 29. *Remington J., Wang X., Hou Y., Zhou H., Burnett J., Muirhead T. et al.* Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol. Ther.* 2009; 17(1): 26—33.
 30. *Kern J.S., Loeckermann S., Fritsch A., Hausser L., Roth W., Magin T.M. et al.* Mechanisms of fibroblast cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa: high stability of collagen VII favors long-term skin integrity. *Mol. Ther.* 2009; 17(9): 1605—15. doi: 10.1038/mt.2009.144.
 31. *Chen M., Kim G.H., Prakash L., Woodley T.D.* Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity.* 2012; 45(1): 91—101. doi: 10.3109/08916934.2011.606450.
 32. *Ito K., Sawamura D., Goto M., Nakamura H., Nishie W., Sakai K. et al.* Keratinocyte/fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation. *Am J Pathol.* 2009; 175(6): 2508—17. doi: 10.2353/ajpath.2009.090347.
 33. *Cao T., Longley M.A., Wang X.J., Roop D.R.* An Inducible Mouse Model for Epidermolysis Bullosa Simplex. *J. Cell Biol.* 2001; 152(3): 651—6.
 34. *Wally V., Brunner M., Lettner T., Wagner M., Koller U., Trost A. et al.* K14 mRNA reprogramming for dominant epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(23): 4715—25.
 35. *Petek L.M., Fleckman P., Miller D.G.* Efficient KRT 14 Targeting and Functional Characterization of Transplanted Human Keratinocytes for the Treatment of Epidermolysis Bullosa Simplex. *Mol. Ther.* 2010; 18(9): 1624—32.
 36. *Natsuga K., Sawamura D., Goto M., Homma E., Goto-Ohguchi Y., Aoyagi S. et al.* Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogeneic cultured dermal substitute. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(2): 165—9.
 37. *Gache Y., Pin D., Gagnoux-Palacios L., Carozzo C., Meneguzzi G.* Correction of dog dystrophic epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal autografts. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(10): 2069—78. doi: 10.1038/jid.2011.172.
 38. *Titeux M., Pendaries V., Zanta-Boussif M.A., Décha A., Pironon N., Tonasso L. et al.* SIN retroviral vectors expressing COL7A1 under human promoters for ex vivo gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol. Ther.* 2010; 18(8): 1509—18. doi: 10.1038/mt.2010.91.
 39. *Baldeschi C., Gache Y., Rattenholl A., Bouillé P., Danos O., Ortonne J.P. et al.* Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(15): 1897—905.
 40. *Robbins P.B., Lin Q., Goodnough J.B., Tian H., Chen X., Khavari P.A.* In vivo restoration of laminin 5 $\beta 3$ expression and function in junctional epidermolysis bullosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(9): 5193—8.
 41. *Gache Y., Baldeschi C., Del Rio M., Gagnoux-Palacios L., Larcher F., Lacour J.P., Meneguzzi G.* Construction of skin equivalents for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum. Gene Ther.* 2004; 15(10): 921—33.
 42. *Ortiz-Urda S., Lin Q., Green C.L., Keene D.R., Marinkovich M.P., Khavari P.A.* Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(2): 251—5.
 43. *Wong T., Gammon L., Liu L., Mellerio J.E., Dopping-Hepenstal P.J., Pacy J. et al.* Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(9): 2179—89.
 44. *Tolar J., Ishida-Yamamoto A., Riddle M., McElmurry R.T., Osborn M., Xia L.* Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood.* 2009; 113(5): 1167—74. doi: 10.1182/blood-2008-06-161299.
 45. *Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Sasaki M., Hoshina D., Natsuga K. et al.* Bone marrow transplantation restores epidermal basement membrane protein expression and rescues epidermolysis bullosa model mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(32): 14345—50. doi: 10.1073/pnas.1000044107.
 46. *Wagner J.E., Ishida-Yamamoto A., McGrath J.A., Hordinsky M., Keene D.R., Woodley D.T. et al.* Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa Bone Marrow Transplantation for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(7): 629—39. doi: 10.1056/NEJ-Moa0910501.
 47. *Tamai K.* Stem cell therapy for intractable skin diseases. *Nihon Rinsho.* 2011; 69(12): 2167—71. in Japanese
 48. *Itoh M., Kiuru M., Cairo M.S., Christiano A.M.* Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(21): 8797—802.
 49. *Tolar J., Xia L., Riddle M.J., Lees C.J., Eide C.R., McElmurry R.T. et al.* Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(4): 848—56. doi: 10.1038/jid.2010.346.