

ПРОБЛЕМЫ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Богданчикова П.В., Набока М.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Богданчикова Полина Владимировна, студентка 5 курса 536 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Автор, ответственный за переписку: Богданчикова Полина Владимировна, 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 24, polinabogd2000@yandex.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-54-63

Резюме: в настоящее время существует проблема недостаточной эффективности лечения поздних лучевых повреждений кожи. Возможности применения комбинированных схем лечения злокачественных новообразований, включающее в себя лучевую терапию, показывают как хорошие непосредственные, так и отдаленные результаты, увеличилась продолжительность жизни пациентов. Однако, также остается актуальным вопрос таких отдаленных местных лучевых повреждений, как лучевые язвы. Такие поражения в практике клинических онкологов обычно возникают от 1-1,5 месяца и более после окончания курса близкофокусной рентгенотерапии по поводу рака кожи. Особенность лучевых язв заключается в том, что они крайне плохо заживают даже вторичным натяжением. В патогенезе поздних лучевых язв, наряду с нарушением микроциркуляции, главную роль играет прямое повреждающее воздействие излучения на стволовые клетки и, вследствие этого, подавление репаративных процессов. По этой причине такие язвенные дефекты отличаются торпидностью к медикаментозному и хирургическому лечению. Анализ современной научной и практической литературы не в полной мере раскрывает особенности звеньев патогенеза развития постлучевых повреждений кожи, приводящих к развитию лучевой язвы. Перед исследователями поставлена цель поиска новых современных методов эффективного лечения данной патологии. Основной целью литературного обзора явилось теоретическое обоснование возможностей включения в комплекс патогенетического лечения лучевых язв кожи препаратов ферментных антиоксидантов и эпидермального фактора роста. Супероксиддисмутаза (СОД) – это активный фермент-антиоксидант, он подвергает нейтрализации избыточные свободные радикалы кислорода, а также оказывает выраженное противовоспалительное действие путем купирования окислительного постлучевого стресса тканей кожи. Эпидермальный фактор роста способствует росту клеток и дифференцировке стволовых клеток (СК), участвующих в регенерации язвенного дефекта. Патогенетически обоснованное этапное применение этих препаратов позволит повысить эффективность лечения постлучевых язв кожи. В данной работе представлена актуальная информация о патогенезе поздних лучевых язв кожи, механизме действия СОД, препаратов эпидермального фактора роста, а также о важности микроокружения и хоуминг-эффекта в купировании звеньев патогенеза лучевых язв и возможности их репаративной регенерации.

Ключевые слова: поздние лучевые язвы кожи, супероксиддисмутаза, стволовые клетки, хоуминг-эффект, эпидермальный фактор роста (ЭФР, EGF)

PROBLEMS OF LATE RADIATION INJURIES OF THE SKIN AND POSSIBILITIES OF THEIR TREATMENT

Bogdanchikova P.V., Naboka M.V.

Omsk State Medical University

Abstract: currently there is a problem of insufficient effectiveness of treatment of late radiation skin lesions. Possibilities of application of combined schemes of treatment of malignant neoplasms, including radiation therapy, show both good immediate and distant results, life expectancy of patients has increased. However, the issue of such remote local radiation lesions as radiation ulcers also remains relevant. Such lesions in the practice of clinical oncologists usually occur from 1-1,5 months and more after the end of the course of close-focus X-ray therapy for skin cancer. The peculiarity of radiation ulcers is that they heal extremely poorly even by secondary tension. In the pathogenesis of late radiation ulcers, along with disruption of microcirculation, the main role is played by the direct damaging effect of radiation on stem cells and, consequently, suppression of reparative processes. For this reason, such ulcerous defects are characterized by torpidity to drug and surgical treatment. The analysis of modern scientific and practical literature does not fully reveal the peculiarities of the pathogenesis of post-radiation skin lesions leading to the development of radiation ulcers. Researchers have set a goal to search for new modern methods of effective treatment of this pathology. The main purpose of the literature review was to theoretically substantiate the possibilities of including enzyme antioxidants and epidermal growth factor preparations into the complex of pathogenetic treatment of radiation skin ulcers. Superoxide dismutase (SOD) is an active enzyme-antioxidant, it neutralizes excessive free oxygen radicals, and also has a pronounced anti-inflammatory effect by means of oxidative post-radiation stress of skin tissues. Epidermal growth factor promotes cell growth and differentiation of stem cells (SC) involved in ulcer defect regeneration. Pathogenetically justified stepwise application of these drugs will improve the effectiveness of treatment of post-radiation skin ulcers. This paper presents the current information about the pathogenesis of late radiation skin ulcers, the mechanism of action of SOD, epidermal growth factor preparations, as well as the importance of the microenvironment and the homing effect in controlling the links of the pathogenesis of radiation ulcers and the possibility of their reparative regeneration.

Keywords: late radiation skin ulcers, superoxide dismutase, stem cells, homing effect, epidermal growth factor (EGF).

Перечень сокращений:

СОД – супероксиддисмутаза

ЭФР, EGF – эпидермальный фактор роста

СК – стволовые клетки

Введение. На сегодняшний день лучевая терапия применяется самостоятельно или в сочетании с другими способами лечения злокачественных новообразований кожи. Развитие радиационной техники и радиобиологии позволили улучшить результаты лучевой терапии, однако у 5-15% пациентов после окончания лечения имеются шансы получить те или иные поздние лучевые осложнения. Их возникновение зависит от радиочувствительности тканей, энергии излучения, методики лучевой терапии, особенности распределения эффективной дозы в облучаемом объеме и тд. [3]. Одним из возникающих осложнений является поздняя лучевая язва кожи. В настоящее время существует множество способов лечения поздних лучевых язв кожи, таких как хирургический, физиотерапевтический и лекарственный.

Хирургический метод лечения представляет собой иссечение лучевой язвы кожи с пластикой дефекта, также проводят островковую кожную пластику на грануляции лучевой язвы. Однако хирургические методы лечения являются травматичными и имеют высокий риск осложнений (Пасов В.В., 2010). Физиотерапевтический метод включает себя фонофорез – осуществляется при помощи ультразвука и медикаментозных препаратов одновременно. Также к физиотерапевтическим методам можно отнести лечение с применением озон/НО-ультразвукового метода в сочетании с супероксиддисмутазой, которое показало высокую эффективность при поздних лучевых повреждениях кожи, таких как лучевой фиброз [9].

В качестве лекарственных препаратов для местного лечения постлучевых язв кожи используют аппликации 5-10 % раствора димексида два раза в день в течение 3-4 недель, а также повязки с эмульсией «Синтозон» 1-2 раза в день в течение 4-6 недель. Однако

терапевтическая активность традиционного лечения малоэффективна, что связано с недостаточной изученностью патогенетических механизмов при проведении терапии. В связи с этим актуальной проблемой на сегодняшний день является поиск новых методов патогенетического лечения и профилактики поздних лучевых язв кожи.

После поглощения тканями квантов энергии ионизирующего излучения инициируется процесс появления свободных радикалов, приводящих к каскаду цепного свободно-радикального окисления и окислительному стрессу, сдвигу кислотно-щелочного баланса, изменениям в окислительно-восстановительных биохимических процессах, нарушающих обмен веществ (рис. 1). Под действием окислительного стресса происходит ингибирование синтеза ДНК и ферментативного окисления, образование вторичных токсинов и др., что, в конце концов, приводит к эндотоксикозу. При воздействии ионизирующего излучения возникает деструкция клеточных мембран вследствие активации перекисного окисления липидов, нарушается проницаемость и активный транспорт веществ через них; разрушаются мембраносвязанные ферменты, понижаются ионные градиенты клеток, происходит либерация литических ферментов, дезорганизация ядерных структур и, в конечном счете, гибель клеток в целом [10].

Важная роль в патогенезе лучевых язв кожи отводится нарушению тканевой микроциркуляции с последующим развитием ишемического некроза, как исхода лучевого эпителиита сосудов микроциркуляторного русла. По причине нарушения репарационных процессов и хронического воспаления, заживление язвенной поверхности происходит долгое время. В дальнейшем может присоединиться инфекция,

приводящая к усугублению негативных процессов заживления. Также, особенностями лучевой язвы кожи являются длительная экссудация и медленное отторжение некротизированной ткани вследствие недостаточной иммунной реактивности. Далее в процессе заживления лучевой язвы кожи развивается грануляционная

ткань, и происходит длительная эпителизация поражения, которая может продолжаться годами (Пасов В.В., 2010). Учитывая вышеперечисленные факты, купирование окислительного стресса тканей стоит рассматривать как приоритетную задачу патогенетической терапии, решение которой возможно применением антиоксидантов.

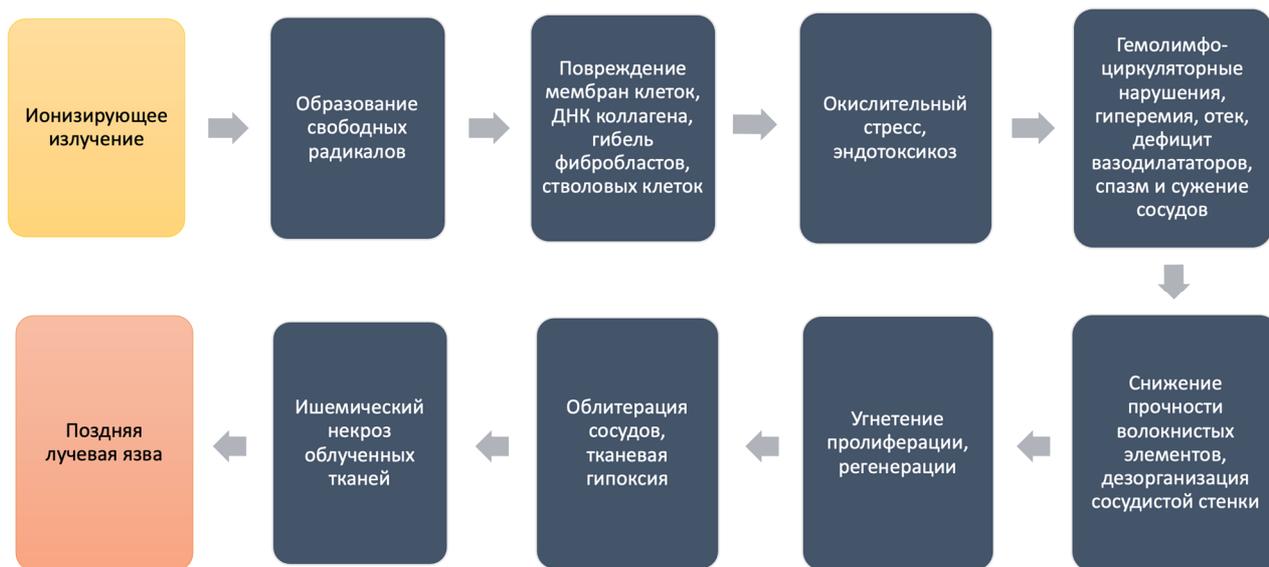


Рис. 1. Динамика тканевых реакций при воздействии лучевой терапии

Так, антиоксидантными препаратами выбора следует считать ферментные, так как их отличие от неферментных заключается в том, что после нейтрализации свободных радикалов их молекула остается неповрежденной и способна действовать дальше, тогда как неферментные антиоксиданты в процессе нейтрализации необратимо расходуются. К супероксиддисмутазам относят группу металлоферментов, которые катализируют дисмутацию супероксидных анион-радикалов, поддерживая концентрацию этих радикалов в клетке на низком уровне (Мерзляк М.Н., 1975). Особенностью СОД также является предотвращение накопления нейтрофилов в очаге воспаления, которые, в свою очередь, секретируют лизосомальные ферменты, поддерживающие вторичное разрушение близлежащих тканей [14].

Выделяют несколько форм СОД, отличающихся между собой строением активного центра:

1. Cu-, Zn-содержащая СОД – состоит из двух субъединиц и локализуется у эукариот в цитозоле эритроцитов, в цитоплазме и ядре нервных клеток и между мембранами митохондрий (Elchuri S., 2008).
2. Mn-содержащая – состоит из четырех субъединиц, находится у эукариот в митохондриях печени и миокарда (Li Y., 1995).
3. Fe-содержащая – располагается в митохондриях у эукариот в небольших количествах (Биленко М.В. 1991).
4. Также была выявлена внеклеточная форма СОД, схожая по химическому составу и свойствам с Cu-Zn-содержащей СОД. Ее особенность в том, что она не взаимодействует с лейкоцитами и эритроцитами и не

оказывает влияние на образование активных форм кислорода гранулоцитами (Дубинина Е.Е, 1993).

Наиболее распространенной в современном мире в виду своей наибольшей активности является Cu-, Zn-содержащая форма СОД, ее содержание в организме человека может достигать 3900 мг. Выделение этой формы СОД из крови возможно благодаря высокому уровню содержания

в печени и эритроцитах (Волыхина В.Е. 2009).

Клиническое применение Cu-, Zn-содержащих форм СОД в настоящее время реализовано в составе таких лекарственных препаратов, как «Рексод» (Егорова Д.А., Чурилова И.В., 2018) [9, 11], «Содерм Форте», «Пероксинорм», «ЭриСОД», что, учитывая патогенез поздних лучевых язв кожи, создает возможность применения ферментных антиоксидантов в их лечении (рис. 2).

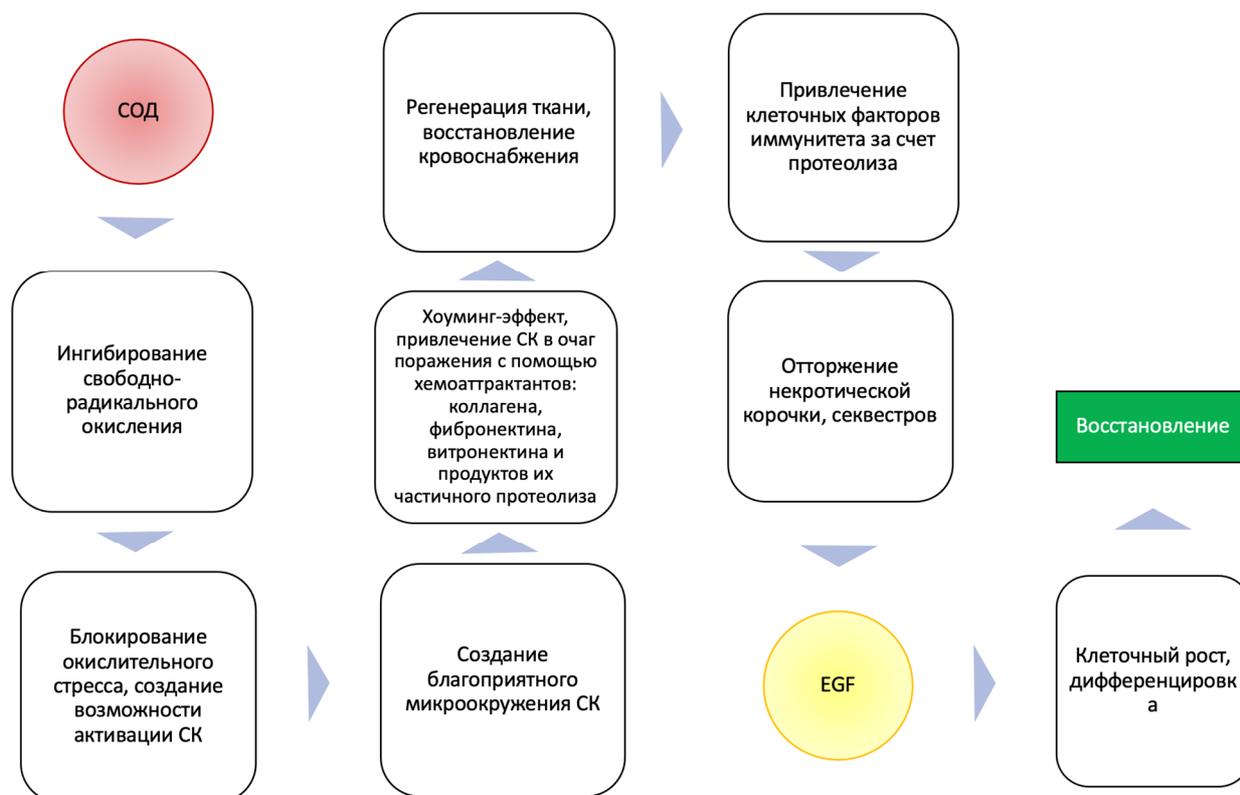


Рис. 2. Лечение поздних лучевых язв путем применения СОД и EGF

Ионизирующее излучение, вызывающее повреждение стволовых клеток и гибель росткового слоя тканей, являются главным фактором, препятствующим их регенерации (Филин С.В, 1999). Таким образом, для обеспечения регенерации постлучевой язвы кожи необходимо привлечение стволовых клеток в зону повреждения посредством хоуминг-эффекта. Хоуминг-эффект представляет собой способность СК находить и фиксироваться в зоне поражения, восполняя при этом утраченную

функцию [7]. Микроокружение контролирует свойства, поведение, направление и степень дифференцировки стволовых и дочерних клеток (Терских В.В, 2007). Компонентами ниши стволовой клетки являются поддерживающие клетки, межклеточные контакты, внеклеточный матрикс, секретируемые регуляторные компоненты, нейроэндокринные и низкомолекулярные факторы, а также физические факторы (ток жидкости, растяжение, сжатие, электрические

сигналы и др.) (рис. 3) [8]. Внеклеточный матрикс, секретируемый клетками микроокружения, представляется важнейшим компонентом ниши, он способствует прикреплению и самоподдержанию стволовых клеток; является местом для хранения факторов роста и других активных веществ в неактивной форме [15]. Считается, что первичное заселение ниши стволовых клеток происходит в ходе эмбрионального развития, вторичное – во время регенерации тканей. Клетки ниши секретируют хемоаттрактанты (фактор стволовых клеток SCF, эпидермальный фактор роста, хемокины, простагландины, колонии-стимулирующие факторы и др.), которые привлекают определенные стволовые клетки. В то же время, хоуминг-эффект обеспечивается специфичностью внеклеточного матрикса ниши и рецепторами на поверхности стволовой клетки, которые определяют ее дальнейшую дифференцировку [16]. При повреждении тканей хемоаттрактантами могут быть растворимые формы белков внеклеточного матрикса и продукты их частичного протеолиза (Thibault M.M., 2007). При взаимодействии со специфическими рецепторами на их поверхности, они вызывают перестройку цитоскелета и стимулируют миграцию клеток. Таким образом, для обеспечения хоуминг-эффекта необходимо создать благоприятное микроокружение. Кислород, находящийся в составе ниши,

также является важным компонентом для функционирования клеток. Молекулы кислорода необходимы для окислительных процессов, которые регулируют функционирование и рост клеток, однако избыток кислорода в форме свободных радикалов оказывает повреждающее действие, поэтому организм поддерживает концентрацию кислорода в узких границах [12]. Исследователи (Ch. Liu и соавт., 2017) показали, что окислительный стресс приводит к повреждению фибробластов, которые продуцируют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса ниши стволовой клетки. Повреждение, по мнению авторов, может происходить двумя путями: путем ингибирования анаболизма коллагена, либо же путем косвенного усиления катаболизма посредством влияния на TGF- β 1 [18]. При окислительном стрессе кроме компонентов внеклеточного матрикса, страдают также и компоненты внутриклеточного матрикса: происходит накопление моноцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате, повышается уровень Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, нарушается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. При этом снижается экспрессия м-РНК проколлагенов 1 и 3 типов фибробластами. В результате уменьшается количество фибробластов, снижается активность пролиферации и синтез компонентов внутриклеточного матрикса [4].



Рис. 3. Состав микроокружения в нише стволовой клетки.

На сегодняшний день вопросы улучшения микроциркуляции, раневой детоксикации и повышения клеточного звена иммунитета решены применением озонных и ультразвуковых технологий в лечении лучевых язв [9]. Однако вопросы, касаемые механизма купирования окислительного стресса и стимуляции хоуминг-эффекта остаются спорными.

Учитывая все вышеперечисленные обстоятельства, для создания благоприятного хоуминг-эффекта необходимо купировать окислительный стресс, возникший при лучевом воздействии, что обеспечивается внедрением в схемы лечения ферментных антиоксидантов. С другой стороны, стимулирование миграции стволовых клеток, их дифференцировки позволят получить пул зрелых клеток, заполняющих язвенный дефект.

Применение в схемах лечения поздних лучевых язв кожи препаратов эпидермального фактора роста

позволяет стимулировать клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова. Так, согласно современной классификации, семейство рецепторов эпидермального фактора роста представлено четырьмя молекулами: EGFR, HER-2/neu (ErbB-2), HER-3 (ErbB-3) и HER-4 (ErbB-4) (Тимаков М.А., 2010). Эпидермальный фактор роста в настоящее время изучен достаточно хорошо, он относится к цитокинам и полипептидам, обнаруживается в клетках всех тканей организма человека и регулирует их рост (Barling P.M., 2005). При травмах, ранах и других поражениях, увеличивается количество рецепторов, чувствительных к определенному виду фактора роста; повышается его концентрация, что способствует миграции клеток из интактных тканей в пораженные участки. Высокое число рецепторов к ЭФР выявлено в пролиферирующих клетках эпителия, что позволяет с высокой эффективностью назначать его

препараты для лечения постлучевых язв кожи [5]. Также известно, что экспрессия мРНК эпидермального фактора роста при получении ЭФР выше, чем у лиц, которые его не получают [1819].

Клиническое применение эпидермального фактора роста стало возможным с появлением на отечественном рынке таких лекарств, как «Эбермин» (производитель Эбер Биотек С). Действующим веществом препарата является рекомбинантный ЭФР, а также сульфадиазин серебра, обеспечивающий антисептическое действие. Во время прохождения клинических испытаний при лечении пациентов с длительно незаживающими ранами, ожогами, венозными трофическими язвами выяснили, что лечение Эбермином достоверно сократило сроки эпителизации дефектов, было отмечено очищение язвенной поверхности от фибрина и некротических масс, образование яркой грануляционной ткани в сравнении с традиционным лечением. Также было замечено ускорение заживления площади раневой поверхности на 2,5% (Крылов П.К., 2006; Парахонский А.П, 2008) [6].

К современным препаратом эпидермального фактора роста также относят: «Хитоскин-холл» - препарат в виде пористой пленки с нанесенным на нее эпидермальным фактором роста [13]; «Эберпрот-П», разработанный на Кубе – инъекционная форма, применяется при трофических язвах [1, 13]; «Gene time»

эпидермальный фактор роста компании «Элком» - препарат в форме спрея, применяется при радиационных повреждениях кожи; EJI EGF – препарат эпидермального фактора роста японского производителя, применяется в виде микропаульной техники в лечении ожогов и дерматитов, после удаления новообразований; EGF@CCN – препарат, разработанный в Китае, представляет собой водных спрей на основе наночастиц хитозана, загруженных куркумином, модифицированных с эпидермальным фактором роста, показавший эффективность при заживлении глубоких ран у крыс в эксперименте [17].

Заключение. На сегодняшний день, согласно современному представлению о патогенезе лучевых язв кожи, нам предоставляется патогенетически обоснованное этапное лечение, где основными этапами являются: купирование окислительного стресса препаратами и СОД, привлечение стволовых клеток в зону поражения путем хоуминг-эффекта и стимуляция клеточного роста и дифференцировки применением препаратов эпидермального фактора роста. Несмотря на прогресс, совершенный в науке и практике, патогенез поздних лучевых язв кожи в настоящее время остается достаточно сложным и является актуальной задачей для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernomorec N.V., Chur N.N., Shkoda M.V., Jaroshevich N.A. Jeberprot-p v lechenii troficheskikh jazv pri nejropaticheskoy forme sindroma diabeticheskoy stopy. Hirurgija Belarusi na sovremennom jetape: materialy XVI sezda hirurgov Respubliki Belarus' i Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: v 2 chastjah, Grodno, 01–02 nojabrja 2018 goda 2018;2:173-176. (Черноморец Н.В., Чур Н.Н., Шкода М.В., Ярошевич Н.А. Эберпрот-п в лечении трофических язв при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия Беларуси на современном этапе: материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и

Республиканской научно-практической конференции: в 2 частях, Гродно, 01–02 ноября 2018 года 2018;2:173-176.)

2. Chernomorec N.V., Chur N.N., Shkoda M.V., Jaroshevich N.A. Primenenie preparata Jeberprot-p v lechenii troficheskikh jazv u pacientov s nejroishemicheskoy formoj sindroma diabeticheskoy stopy. Hirurgija Belarusi na sovremennom jetape: materialy XVI s#ezda hirurgov Respubliki Belarus' i Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: v 2 chastjah, Grodno, 01–02 nojabrja 2018 goda 2018;2:171-173. (Черноморец Н.В., Чур Н.Н., Шкода М.В., Ярошевич Н.А. Применение препарата Эберпрот-п в лечении трофических

язв у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Хирургия Беларуси на современном этапе: материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции: в 2 частях, Гродно, 01–02 ноября 2018 года 2018;2:171-173.)

3. Galchenko L.I., V.V. Matochkin V.V. Luchevye oslozhenija pri luchevoj terapii. Uchebnoe posobie dlja studentov. Irkutsk IGMU 2015:4. (Галченко Л.И., В.В. Маточкин В.В. Лучевые осложнения при лучевой терапии. Учебное пособие для студентов. Иркутск ИГМУ 2015:4.)

4. Gluhov A.A., Aralova M.V. Patofiziologija dlitel'no nezazhivajushih ran i sovremennye metody stimuljacii ranevogo processa. Novosti hirurgii 2015;23(6):673–680. (Глухов А.А., Аралова М.В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. Новости хирургии 2015;23(6):673–680.)

5. Kabaloeva D.V., Akkalaev A.B., Chovrebov A.Ch. Zazhivlenie povrezhdenij slizistoj obolochki polosti rta pod vlijaniem primenenija rekombinantnogo jepidermal'nogo faktora rosta. Mediko-farmaceuticheskiy zhurnal Pul's 2020;22(12):19-22. (Кабалоева Д.В., Аккалаев А.Б., Цховребов А.Ч. Заживление повреждений слизистой оболочки полости рта под влиянием применения рекомбинантного эпидермального фактора роста. Медико-фармацевтический журнал Пульс 2020;22(12):19-22.)

6. Kruglova L.S., Strelkovich T.I. Troficheskie jazvy venoznogo geneza. Metody lechenija. Gospital'naja medicina: nauka i praktika 2018;1(2):43–47. (Круглова Л.С., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. Методы лечения. Госпитальная медицина: наука и практика 2018;1(2):43–47.)

7. Nikolenko V.N., Medvedev Ju.A., Ljundup A.V., Balasanova K.V., Zolotopup N.M. Primenenie kletochnyh tehnologij v cheljustno-licevoj hirurgii. Chast' 1. Stomatologija 2013;92(4):82-84. (Николенко В.Н., Медведев Ю.А., Лյундуп А.В., Баласанова К.В., Золотопуп Н.М. Применение клеточных технологий в челюстно-лицевой хирургии. Часть 1. Стоматология 2013;92(4):82-84.)

8. Nimirickij P.P., Sagaradze G.D., Efimenko A.Ju. [i dr.]. Nisha stvolovoj kletki. Citologija 2018;60(8):575-586. (Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю. [и др.]. Ниша стволовой клетки. Цитология 2018;60(8):575-586.)

9. Pedder V.V., Naboka M.V., Churilova I.V. [i dr.]. Opyt primenenija kompleksnogo ozon/NO-ul'trazvukovogo metoda lechenija luchevyh fibrozov v sochetanii s preparatom Reksod. Omskij nauchnyj vestnik 2012;2(114):140-145. (Педдер В.В., Набока М.В., Чурилова И.В. [и др.]. Опыт применения комплексного озон/NO-ультразвукового метода

лечения лучевых фиброзов в сочетании с препаратом Рексод. Омский научный вестник 2012;2(114):140-145.)

10. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K. [i dr.]. Obosnovanie primenenija termo- i fotohromoult'razvukovogo metoda lechenija lucheвого fibroza m'jagkih tkanej u onkologicheskix pacientov. Omskij nauchnyj vestnik 2012;1(104):144-148. (Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. [и др.]. Обоснование применения термо- и фотохромультразвукового метода лечения лучевого фиброза мягких тканей у онкологических пациентов. Омский научный вестник 2012;1(104):144-148.)

11. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K. [i dr.]. Ocenka vozmozhnosti primenenija preparata Reksod pri realizacii ozon/NO-ul'trazvukovogo metoda lechenija luchevyh fibrozov kozhi i m'jagkih tkanej. Omskij nauchnyj vestnik 2012;2(114):135-140. (Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. [и др.]. Оценка возможности применения препарата Рексод при реализации озон/NO-ультразвукового метода лечения лучевых фиброзов кожи и мягких тканей. Омский научный вестник 2012;2(114):135-140.)

12. Ratushnyj A.Ju. Replikativnoe starenie mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok cheloveka v uslovijah s razlichnym soderzhanijem kisloroda. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskix nauk 2019:15. (Ратушный А.Ю. Репликативное старение мезенхимальных стромальных клеток человека в условиях с различным содержанием кислорода. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук 2019:15)

13. Sedov V.M., Andreev D.Ju., Paramonov B.A., Antonov S.F. Novye otechestvennye ranevye pokrytija "Hitoskin-koll" v lechenii troficheskix jazv nizhnix konechnostej. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija 2012;10;2(38):58-63. (Седов В.М., Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Антонов С.Ф. Новые отечественные раневые покрытия "Хитоскин-колл" в лечении трофических язв нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;10;2(38):58-63.)

14. Shahmardanova S.A., Gulevskaja O.N., Seleckaja V.V. [i dr.]. Antioksidanty: klassifikacija, farmakoterapevticheskie svojstva, ispol'zovanie v prakticheskoj medicine. Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii 2016;3:4-15. (Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. [и др.]. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2016;3:4-15.)

15. Brizzi M.F., Tarone G., Defilippi P. Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche. Curr. Opin. Cell Biol 2012;24:645–651.

16. Halova I., Draberova L., Draber P. Mast cell chemotaxis – chemoattractants and signaling pathways. *Front. Immunol* 2012;3(119):1–19.
17. Li Y, Leng Q, Pang X, Shi H, Liu Y, Xiao S, Zhao L, Zhou P, Fu S. Therapeutic effects of EGF-modified curcumin/chitosan nano-spray on wound healing. *Regen Biomater* 2021;8(2).
18. Liu C, Wang Y, Li BS, Yang Q, Tang JM, Min J, Hong SS, Guo WJ, Hong L. Role of transforming growth factor β -1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med* 2017;40(2):347-356.
19. Zhang J, Hu W, Diao Q, Wang Z, Miao J, Chen X, Xue Z. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):1643-1648. doi: 10.3892/etm.2018.7133.