

<https://doi.org/10.25208/vdv1255>

# Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей

© Заславский Д.В.<sup>2\*</sup>, Соболев А.В.<sup>3</sup>, Скрек С.В.<sup>1</sup>, Юновидова А.А.<sup>3,4</sup>, Зеянина М.И.<sup>3,4</sup>, Машука Д.М.<sup>4</sup>, Стародубцева Д.А.<sup>2</sup>, Шиманская М.Л.<sup>2</sup>, Зяблова Д.Д.<sup>2</sup>, Хамнагдаева А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор  
94000, Франция, Кретей, авеню дю Марешаль де Латр де Тассиньи, д. 51

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47

<sup>4</sup> ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна»  
191123, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24

**Обоснование.** Ключевым звеном в патогенезе атопического дерматита является нарушение барьерной функции кожи. Искусственное увлажнение кожи эмульсиями является основой терапии при заболевании. Разработка комплексных методов лечения пациентов с атопическим дерматитом с учетом патогенетических механизмов возникновения заболевания, его стадийности является актуальной задачей современной дерматологии.

**Цель исследования.** Целью клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости косметического средства крема Адмера при регулярном применении в составе комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом.

**Методы.** В статье приведены результаты открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования эффективности и безопасности крема Адмера у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, проведенного на базе французской Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна в период июнь — август 2020 г.

**Результаты.** В исследование вошли 35 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет включительно. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса Severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD). Среднее значение данного показателя снизилось на 33% со значения  $36,2 \pm 12,3$  на визите скрининга до  $24,2 \pm 11,4$  на визите 3, ( $p < 0,001$ ). Оценка динамики индекса Eczema area and severity index (EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ( $p < 0,001$ ).

Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления у 2 пациентов. Согласно экспертному мнению, зарегистрированные нежелательные явления не были связаны с нанесением исследуемого косметического средства. Зарегистрированные нежелательные явления представляли собой желудочно-кишечные нарушения и включали случаи диареи, боли в животе и на момент окончания исследования полностью разрешились.

**Заключение.** Оценка результатов проведенного исследования показала высокую эффективность и безопасность применения исследуемого косметического средства в качестве увлажняющего средства: четырехнедельная терапия приводит к уменьшению выраженности проявлений и степени тяжести атопического дерматита, снижению интенсивности зуда, повышению уровня гидратации кожи.

**Ключевые слова:** филагринол, эмульсии, крем, атопический дерматит.

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди'сЛабораторис Лтд.».

**Для цитирования:** Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., Юновидова А.А., Зеянина М.И., Машука Д.М., Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л., Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):52–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1255>



# Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children

© Denis V. Zaslavsky<sup>2\*</sup>, Aleksey V. Sobolev<sup>3</sup>, Sergey V. Skrek<sup>1</sup>, Anastasiya A. Yunovidova<sup>3,4</sup>, Maria I. Zelianina<sup>3,4</sup>, Dana M. Mashuka<sup>4</sup>, Darya A. Starodubceva<sup>2</sup>, Maria L. Shimanskaya<sup>2</sup>, Darya D. Zyablova<sup>2</sup>, Ayalga S. Khamnagdaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital  
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 51, 94000, Créteil, France

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Litovskaya str., 2, 194100, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov  
Piskarevskiy prosp., 47, 195067, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic, LLC  
Ryleeva str., 24, 191123, Saint Petersburg, Russia

**Background.** A key link in the pathogenesis of atopic dermatitis is a violation of the barrier function of the skin. Artificial skin moisturizing with emollients is the basis of palliative therapy for the disease.

**Aims.** The purpose of the study was to assess the effectiveness and tolerability of the cosmetic product Admera.

**Materials and methods.** The article presents the results of an open non-comparative prospective observational study of the efficacy and safety of Admera cream in pediatric patients with mild to moderate atopic dermatitis, conducted at the Pierre Wolkenstein Clinic for Skin Diseases in June-August 2020.

**Results.** The study included 35 patients aged 4 to 17 years. The study included 35 patients aged 4 to 17 years inclusive. The clinical study demonstrated a statistically significant decrease in the Severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD) index total score. The average value of this indicator decreased by 33% from the value  $36.2 \pm 12.3$  at the screening visit to  $24.2 \pm 11.4$  at the visit 3 ( $p < 0.001$ ). Assessment of the dynamics of the Eczema area and severity index (EASI) index showed a significant decrease in the total score of the indicator after 14 and 28 days of therapy relative to the baseline ( $p < 0.001$ ). The cosmetic product studied was well tolerated by patients. During the present study, 3 adverse events were reported in 2 patients. According to expert opinion, the recorded undesirable phenomena were not associated with the application of the studied cosmetic product. Reported adverse events were gastrointestinal disorders and included cases of diarrhea, abdominal pain and at the end of the study completely

**Conclusions.** Evaluation of the results of the study showed high efficacy and safety of the study drug as a moisturizing agent: four-week therapy leads to a decrease in the severity of Atopic dermatitis manifestations, a decrease in the intensity of pruritus, an increase in the level of skin hydration in the T-zone and on the patient's body.

**Keywords:** filagrinol, emollients, cream, atopic dermatitis, filament aggregating protein.

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**Source of funding:** the research was carried out with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

For citation: Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, Yunovidova AA, Zelianina MI, Mashuka DM, Starodubceva DA, Shimanskaya ML, Zyablova DD, Khamnagdaeva AS. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):52–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1255>



### Обоснование

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [1].

Атопический дерматит — одно из самых распространенных заболеваний детского возраста, поражающее приблизительно от 15 до 20% детей и от 1 до 7% взрослых. Дебют обычно происходит у 45% детей грудного возраста в течение первых 6 мес. жизни, на первом году жизни у 60% и до 5-летнего возраста у 85% больных [2, 3].

Атопический дерматит может иметь гистологическую картину острого, подострого или хронического спонгиоза дерматита. Полагают, однако, что, в отличие от других спонгиозных дерматитов, в частности от аллергического дерматита, для атопического дерматита характерны: акантоз, выраженная васкуляризация сосочкового слоя дермы, отсутствие или незначительное количество эозинофилов в дермальном инфильтрате. Кроме того, у пациентов с атопическим дерматитом в клинически здоровой коже отмечается рыхлый поверхностный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов [4].

В результате молекулярно-генетических исследований у пациентов с атопическим дерматитом были выявлены мутации гена белка филаггрина (FLG), ведущие к нарушению барьерной функции кожи, а также мутации, способствующие сверхэкспрессии генов аллергического

воспаления. Мутации гена, кодирующего белок филаггрина, наблюдаются у 2/3 пациентов с атопическим дерматитом. Структурные изменения гена ассоциированы с утратой функции FLG и являются основным звеном патогенеза развития данного заболевания [5].

Известно, что в норме FLG регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса, способствуя агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет клеток, в единый комплекс (от англ. fillaggrin, filament aggregating protein — способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование богатых белком постклеточных структур, не имеющих органелл, называемых корнеоцитами. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече хромосомы 1 (1q21). Филаггрин образуется путем дефосфорилирования из полимерного белка профилаггрина, который содержит от 10 до 12 структурных мономеров. Меньшее количество мономеров в молекуле профилаггрина (то есть 10 против 12) определяет повышенный риск развития атопического дерматита [6].

На границе зернистого и рогового слоев профилаггрин-полимеры расщепляются на FLG-мономеры с помощью определенных протеаз, таких как ксазаза 1. Затем эти мономеры организуют полипептидные филаменты кератина для укрепления рогового слоя. В конечном итоге в верхней части рогового слоя FLG деградирует с образованием свободных аминокислот — уроганиновой (UCA) и пирролидонкарбоновой кислот (PCA). Данные молекулы образуют натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF), который способствует удержанию воды и гидратации кожи, а также поддержанию кислого pH эпидермиса [7] (рис. 1).

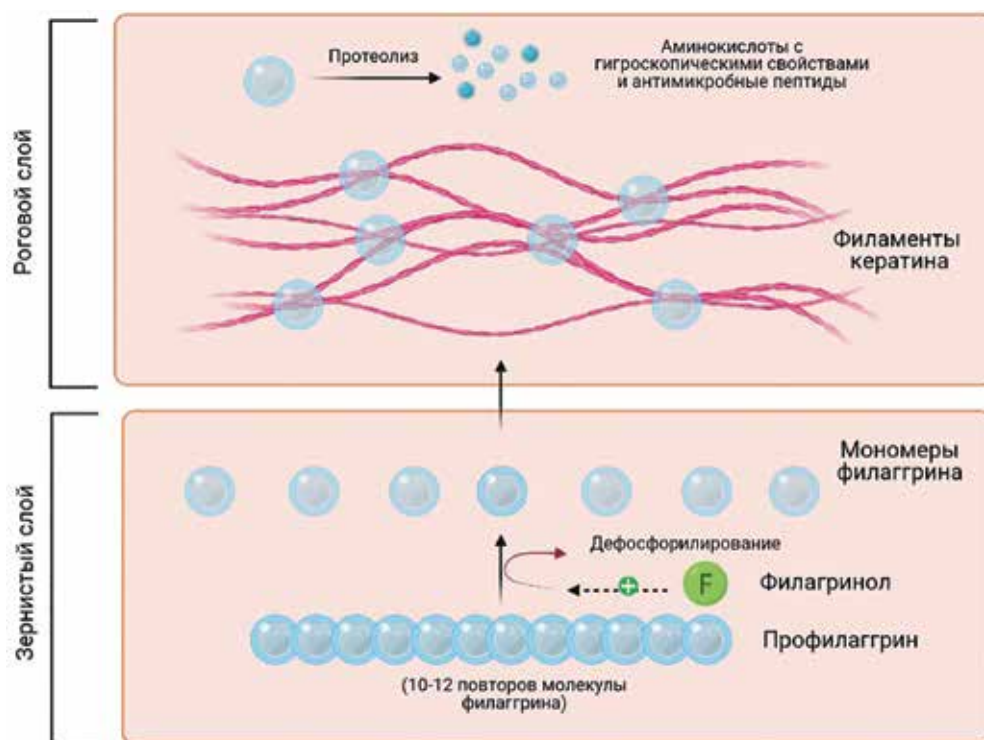


Рис. 1. Схематическое изображение процесса созревания молекулы филаггрина и ее биодegradации

Fig. 1. A schematic of the process of formation of the filaggrin molecule and its biodegradation

Кроме того, при деградации белковой молекулы образуется натуральный увлажняющий фактор, основные функции которого — увлажнение рогового слоя эпидермиса и поддержание кислого pH кожи.

Снижение уровня филаггрина в эпидермисе приводит к формированию щелей между кератиноцитами, что неизменно способствует потере влаги. Как правило, температура кожи в очагах поражения из-за локального воспаления выше, чем в здоровых тканях, что, в свою очередь, дополнительно способствует испарению жидкости. У пациентов с атопическим дерматитом увеличивается трансэпидермальная потеря жидкости, недостаток филаггрина приводит к истончению подкожно-жирового слоя — депо влаги, нарушению работы сальных желез, а также процессов клеточного деления [8]. Попадая в кожу сквозь микротрещины, экзогенные аллергены способствуют гиперсенсibilизации, запуская иммунный ответ, лежащий в основе хронического воспаления при атопическом дерматите (рис. 2).

Еще одним свойством филаггрина является его способность ограничивать рост золотистого стафилококка, обеспечивая нормальный состав микробиома кожи и поддерживая физиологический уровень кислотности эпидермиса [9, 10].

Воздействие факторов среды и вторичной пиодермии выступает в качестве пускового триггера и провоцирует обострения атопического дерматита у лиц с наследственной предрасположенностью, обуславливая хроническое течение болезни [11]. Воздействие внешних раздражителей на кожу с ослабленными барьерными свойствами приводит к формированию хронического

воспаления, вызывающего зуд. В свою очередь, стойкое воспаление дополнительно снижает барьерную функцию кожи, что приводит к возникновению патологической положительной обратной связи между эпидермисом и иммунной системой, формируя порочный круг патогенеза атопического дерматита [12].

В коже пациентов с атопическим дерматитом снижены содержание связывающих воду компонентов и гидратация рогового слоя эпидермиса, повышена ТЭПВ, значение pH демонстрирует тенденцию к повышению, что, в свою очередь, усиливает функцию сериновых протеаз калликреина 5 (kallikrein 5 KLK5), калликреина 7 (KLK7) и калликреина 14 (KLK14), которые ответственны за отшелушивание корнеоцитов [10, 13].

Применение эмолюентов позволяет прервать сформировавшийся цикл, восполнить водный баланс кожного покрова, восстановить его защитные свойства, уменьшить проявления воспаления и предупредить присоединение вторичной инфекции. Использование эмолюентов в качестве увлажняющих и смягчающих средств обосновано для всех пациентов с атопическим дерматитом независимо от степени тяжести заболевания [3].

Защитные свойства эмолюентов предопределяются молекулами, входящими в их состав. Крем Адмера имеет химический состав, свойства которого направлены на коррекцию эпидермальных показателей кожи. Компоненты Адмера крема включают: филаггринол — 5%, керамид РС 104 — 1%, ниацинамид — 4%, 18-бета-глицирретиную кислоту — 1%, масла ши — 1%, манго — 0,5%, какао — 0,5%, алоэ — 0,5% — и позволяют оказывать комбинированное действие на кожу.

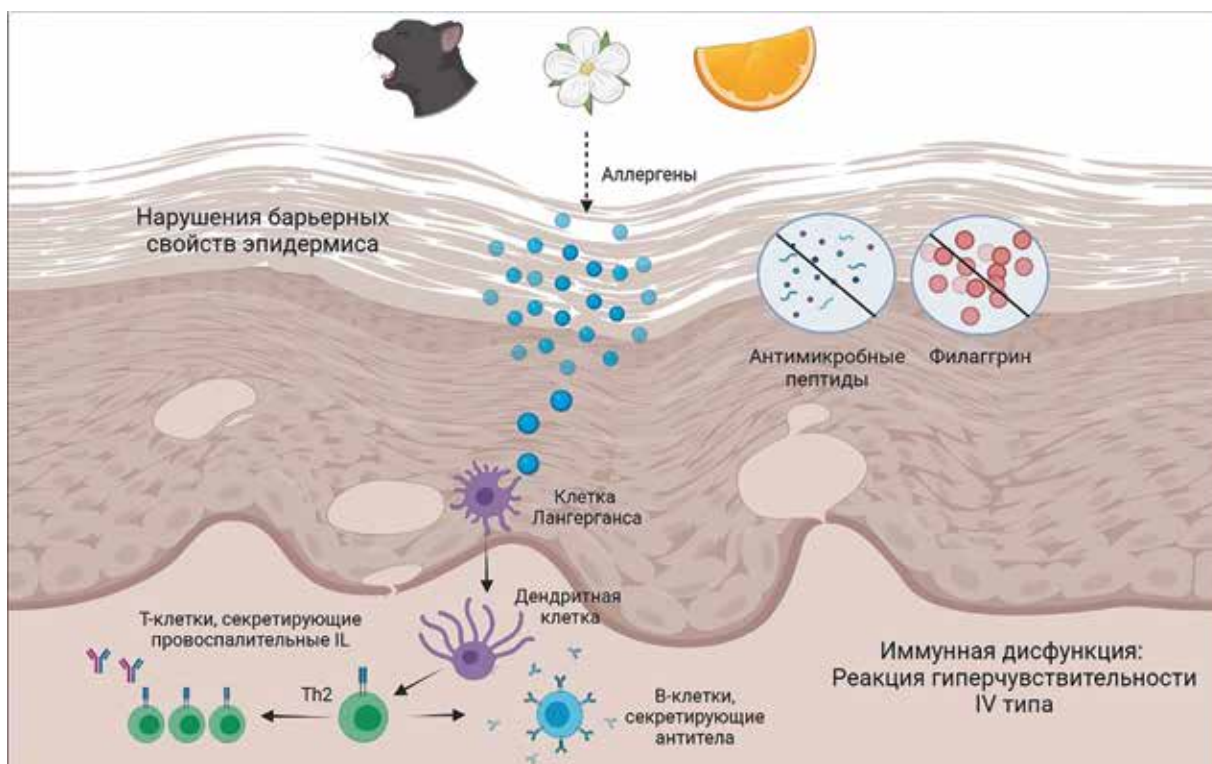


Рис. 2. Нарушение барьерных свойств эпидермиса ведет к формированию микротрещин, позволяющих аллергенам попадать вглубь кожного покрова, формируя реакции гиперсенсibilизации

Fig. 2. Violation of the barrier characteristics of the epidermis leads to the formation of microcracks that allow allergens to penetrate the depths of the skin, forming hypersensitivity reactions

Филаггрина является модулятором активности филаггрина, стимулирует его выработку. Его молекулы способны активировать ферменты АТФ-азы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина. Филаггрина также увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином (HRG). Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает увлажнение ее поверхности [14] (см. рис. 1).

Ниацинамид, также известный как никотинамид или витамин В3, способен улучшать функционирование кожного барьера за счет повышения уровня керамидов и прочих межклеточных липидов эпидермиса, а также способствует повышению экспрессии исходного фермента в биосинтезе сфинголипидов серин-пальмитойл-трансферазы [15].

Церамид РС 104 относится к природным липидам и вместе с жирными кислотами и холестерином формирует защитный слой кожи. Церамиды представляют собой ключевой компонент межклеточных липидов рогового слоя эпидермиса. Уровни керамидов в коже у пациентов с атопическим дерматитом снижены [15].

18-бета-глицирретиновая кислота — это тритерпеноид, получаемый из корня солодки. Она обладает противовоспалительными, противовирусными свойствами. Согласно результатам предшествующих исследований, глицирретиновая кислота может снижать воспаление за счет подавления экспрессии поверхностных маркеров и медиаторов воспаления, стимулируемых липополисахаридами зрелых дендроцитов [16].

Масла ши, манго, какао и алоэ являются природными компонентами, которые способствуют восстановлению защитной липидной пленки, предотвращая излишнюю потерю влаги, смягчают и придают коже эластичность [17].

Крем Адмера не содержит парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, вызывающих раздражение кожи.

На базе французской Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна в период июнь — август 2020 г. было проведено открытое проспективное наблюдательное несравнительное исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности применения эмолента Адмера крем («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) на протяжении 4 недель в составе комплексной терапии (бальнео- и антибактериальная терапия) атопического дерматита легкой и средней степени тяжести у детей разных возрастных групп. Протокол клинического исследования, информационный листок пациента и форма информированного согласия были утверждены на заседании локального этического комитета ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна» (выписка из протокола 06/2020 от 20 июня 2020 г.).

Целью клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости косметического средства Адмера (крем) при регулярном применении в составе комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом.

### Материалы и методы

В проведенном открытом проспективном наблюдательном несравнительном исследовании приняли

участие 35 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 4 до 17 лет включительно с диагнозом атопический дерматит легкой и средней степени тяжести, неосложненной формы. Средний возраст пациентов составил  $8,6 \pm 3,4$  года. Длительность исследования составила 28 дней.

Диагноз атопический дерматит устанавливался на основании критериев Дж. М. Ханифин (J. M. Hanifin) и Г. Райка (G. Rajka) (1980 г.). Тяжесть заболевания устанавливалась на основании значения индекса SCORAD (легкая степень — менее 25 баллов, средняя степень — от 25 до 50 баллов, тяжелая — более 50 баллов).

Критериями включения также были:

- стадия атопического дерматита: стадия выраженных клинических проявлений (период обострения) без мокнутия и присоединения вторичной инфекции или стадия неполной ремиссии (заболевание контролируется, но имеются небольшие очаги поражения в виде инфильтрации, лихенизации, сухости кожи);
- распространенность кожного процесса: ограниченно-локализованный процесс;
- клинико-морфологические формы атопического дерматита: экссудативная или эритематозно-сквамозная или эритематозно-сквамозная с лихенификацией или лихеноидная;
- наличие клинических проявлений атопического дерматита, требующих применения увлажняющих средств без применения глюкокортикостероидов.

Пациенты после подписания формы информированного согласия наблюдались в амбулаторных условиях в течение 28 дней. Для дальнейшего анализа использовались данные, полученные на 3 визитах (визит 1 — скрининг, день 1; визит 2 — день  $14 \pm 1$ ; визит 3 — день  $28 \pm 2$ ).

Согласно протоколу клинического исследования крем следовало наносить не реже одного раза в день тонким слоем на чистую и сухую кожу как непосредственно на высыпания, так и на здоровую кожу. Дополнительные аппликации крема следовало также наносить после контакта с водой. Способ применения исследуемого продукта соответствовал рекомендациям, представленным в аннотации к косметическому средству [18]. Средняя частота нанесения продукта соответствовала стандартным рекомендациям об использовании эмолентов при атопическом дерматите [3].

В рамках комплексной терапии в числе разрешенных препаратов и процедур в данном исследовании могли использоваться:

- антимикробные препараты для наружного применения, например наружные средства, содержащие соединения серебра, водные растворы анилиновых красителей;
- ежедневные ванны с теплой водой ( $27-30$  °C) в течение 5 минут с мягким мылом pH 5–5,5 и с последующим нанесением на влажную кожу эмолента Адмера крем.

На этапе планирования клинического исследования предполагалось, что применение дерматокосметического средства Адмера у детей разных возрастных групп с атопическим дерматитом на фоне применения комплексной терапии будет содействовать более эффективному устранению симптомов заболевания, в частности, способствуя увлажнению и смягчению кожи, а также ослаблению субъективных ощущений.

С клинической точки зрения оценивались следующие параметры:

- Оценка выраженности (степени тяжести) атопического дерматита осуществлялась с учетом значения индекса SCORAD в начале исследования, полученного на скрининге, на 14-е сутки от начала исследования и в конце исследования на 28-е сутки. Уменьшение индекса SCORAD на  $\geq 25\%$  соответствовало значимому эффекту при лечении атопического дерматита.
- В качестве дополнительных критериев оценивалась динамика индекса EASI, IGA, интенсивности ксероза через 14 и 28 дней терапии по сравнению с исходным значением по данным ВАШ (визуальной-аналоговой шкалы).
- Также оценивалась частота применения крема Адмера и удовлетворенность от его применения на 28-й день терапии посредством психометрической шкалы Ликерта. По завершении курса применения крема оценивались его органолептические свойства.

В качестве объективных методик использовались инструментальные методы оценки индексов трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) методом вапометрии, прямая оценка влажности кожи методом корнеометрии и изменения pH кожи при помощи мультифункционального аппарата MultiSkinTestCenterMC 750 с возможностью измерения широкого спектра параметров кожи. Вапометрия, корнеометрия и pH-метрия проводились на различных участках кожи: щека, Т-зона, туловище, плечи, кисти, нижние конечности.

В рамках клинического исследования была организована обучающая программа при атопическом дерматите: избегание раздражителей, таких как мыло, шерсть животных, аллергены, химические вещества и других; соблюдение температурного режима помещения и режима влажности; пищевая культура; санитарная уборка домашних помещений; контакты с животными; поведение в период цветения растений и другие рекомендации были даны пациентам и их родителям.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, обобщены с помощью описательной статистики. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, процентов или долей. Интервальные (количественные) данные описаны с помощью: среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента вариации. Основной популяцией для оценки критериев эффективности являлась популяция по протоколу (PP).

В исследовании проверялась гипотеза о значимом улучшении после применения исследуемого косметического средства относительно исходного уровня (отсутствия «равенства»). В качестве первичного критерия эффективности был выбран показатель: «Динамика индекса SCORAD через 28 дней терапии по сравнению с исходным значением, полученным на скрининге».

Для оценки динамики количественных данных сравнение значений с исходным уровнем проводилось с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона для зависимых выборок при распределении данных, отличном от нормального, или с помощью

параметрического t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, если данные на каждом визите соответствовали нормальному закону распределения. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Для тестирования гипотезы о значимом улучшении после применения исследуемого косметического средства при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  (5%) для обеспечения мощности 80% объем выборки был рассчитан для первичного критерия эффективности индекса SCORAD с учетом несравнительного одностороннего дизайна и составил 29 пациентов, с учетом возможного выбывания планировалось включить в исследование дополнительных пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R (версии 3.6.0).

### Результаты

В исследование были включены 35 пациентов: 15 мужского пола (42,9%) и 20 женского (57,1%), в возрасте от 4 до 17 лет с диагностированным атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, соответствующие всем критериям отбора. Средний возраст составил  $9,7 \pm 3,5$  года ( $M \pm \delta$ , где M — среднее арифметическое,  $\delta$  — стандартное отклонение).

У 25,7% пациентов зарегистрирован прием предшествующей терапии препаратами групп топических ГКС (I и II степени потентности), антигистаминных препаратов, прочих эмолентов. Число пациентов с установленными предшествующими или сопутствующими заболеваниями или аллергическими реакциями составило 45,7%.

В ходе физикального осмотра у всех пациентов были отмечены отклонения только по результатам оценки состояния кожных покровов и видимых слизистых, что обусловлено наличием основного заболевания атопического дерматита. Каких-либо иных отклонений по результатам осмотра других органов не зарегистрировано ни у одного из участников исследования.

У всех пациентов были оценены исходные параметры, необходимые для последующей оценки эффективности терапии (медианы значений): индекс SCORAD (34,9 балла), индекс EASI (5,5 балла), шкала IGA (2,5 балла), шкала ВАШ для оценки ксероза (5 баллов), индекс ТЭПВ (от 29 до 33 г/м<sup>2</sup>/ч на различных участках кожи) и показатель корнеометрии (27 до 36 ед. на различных участках кожи) и pH кожи (от 5,1 до 5,8 на различных участках кожи). По результатам скрининга все включенные пациенты соответствовали критериям отбора и были допущены к применению терапии в рамках исследования. Оценка комплаентности к исследуемому продукту проводилась на основании данных, представленных в Дневнике пациента.

Согласно значению индекса SCORAD, в группу исследования вошли 15 (42,9%) пациентов с легкой степенью тяжести атопического дерматита и 20 пациентов (57,1%), у которых течение с атопическим дерматитом было расценено как среднетяжелое.

По полученным данным, среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило  $36,2 \pm 12,3$ . Через 28 дней терапии среднее значение данного показателя равнялось  $24,2 \pm 11,4$  балла. По результатам сравнения с исходным уровнем (визит 1) с помощью T-критерия Вилкоксона

через  $28 \pm 2$  дня (визит 3) терапии отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Разница средних значений между визитами 3 и 1 и 95% двусторонний доверительный интервал (ДИ) для разности средних составили  $-11,946$  ( $-14,323$ ;  $-9,568$ ). Поскольку ДИ не содержит в себе 0, то гипотеза об отсутствии «равенства» выполняется.

Оценка распространенности и тяжести атопического дерматита по индексу EASI основывалась на установлении процента пораженной поверхности тела и степени тяжести ключевых симптомов: эритемы, инфильтрации, папул, отека, эксфолиаций, лихенификации. Чем более высокий балл был получен по указанному индексу, тем более выраженными являлись проявления атопического дерматита. На основании анализа индекса EASI оценивался вторичный критерий эффективности: динамика индекса EASI через 14 и 28 дней терапии по сравнению с исходным значением, полученным на скрининге.

Среднее значение индекса EASI на визите скрининга составило  $6,4 \pm 4,3$ , через 14 и 28 дней терапии зафиксировано статистически значимое снижение среднего значения индекса до  $5,9 \pm 3,2$  и  $3,9 \pm 2,8$  соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 4). В частности, степень выраженности таких клинических симптомов, как эритема и инфильтрация, в среднем уменьшились более чем на 62%.

В качестве вторичного критерия эффективности рассматривался показатель оценки степени поражения кожи у пациентов на основании шкалы IGA, отражавшей выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения. Чем более высокий балл был получен

по указанному индексу, тем более тяжелыми были поражения кожи. Оценка поражения кожи и тяжести атопического дерматита, проведенная по индексу IGA, показала, что на скрининге средний балл по шкале составил  $2,5 \pm 0,4$ : у 11% пациентов была зарегистрирована практически чистая кожа (степень 1), у 32% — легкая степень тяжести (степень 2), у оставшихся 57% — средняя степень тяжести основного заболевания (степень 3). Значение среднего балла индекса IGA на визите 2 через 2 недели терапии статистически значимо не отличалось от такового на визите 1 ( $p \geq 0,05$ ). После четырех недель терапии различия с исходным уровнем достигли статистической значимости — среднее значение балла равнялось  $1,5 \pm 0,5$  ( $p = 0,003$ ); у 2,9% была отмечена чистая кожа (степень 0), у 20% установлена практически чистая кожа (степень 1), количество пациентов с легкой степенью тяжести атопического дерматита (степень 2) по шкале IGA составило 57,1%, а удельный вес пациентов со средней степенью тяжести атопического дерматита (степень 3) снизился до 20% (рис. 5).

Оценка интенсивности ксероза, проводившаяся по 10-балльной ВАШ (визуальная аналоговая шкала), продемонстрировала, что исходно на визите скрининга средний балл составил  $5,0 \pm 1,4$ . Последующая оценка ксероза по ВАШ через 2 и 4 недели терапии обнаружила статистически значимое снижение среднего балла ( $p < 0,001$ ):  $3,9 \pm 1,4$  и  $3,0 \pm 1,4$  соответственно (рис. 6). Уже через 2 недели терапии интенсивность ксероза оценивалась на 1 балл у 5,7% пациентов (на скрининге на 1 балл не был оценен ни один случай ксероза), при этом максимальное значение оценки по ВАШ

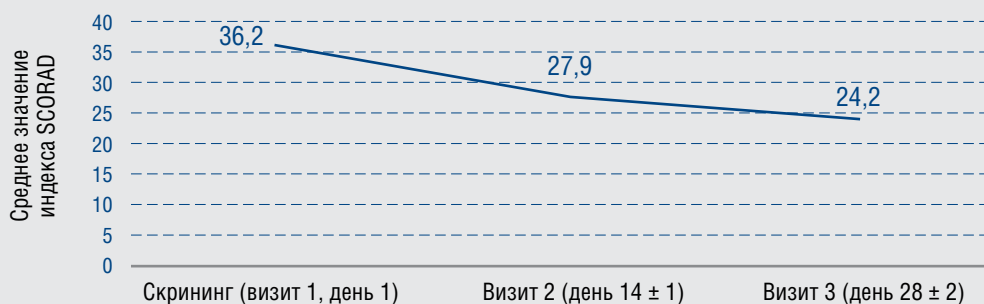


Рис. 3. Динамика значений индекса SCORAD у пациентов с атопическим дерматитом на протяжении всего исследования, средний балл

Fig. 3. Dynamics of SCORAD index score in patients with atopic dermatitis throughout the study

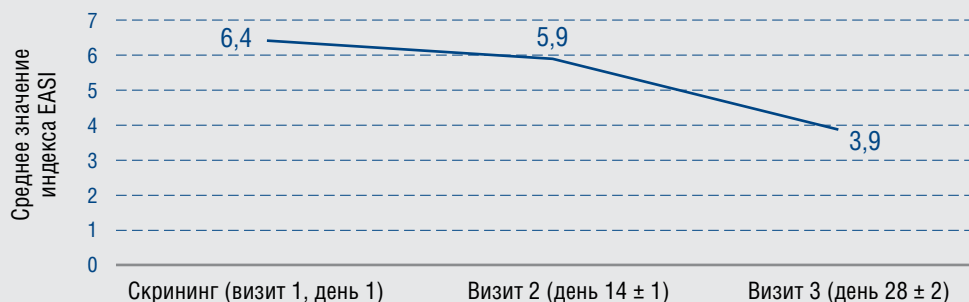
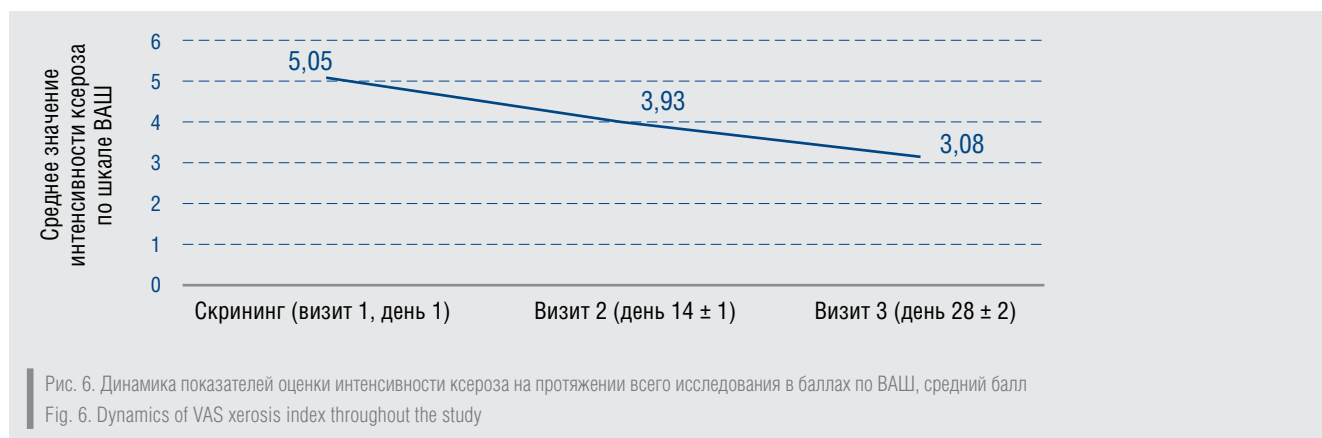
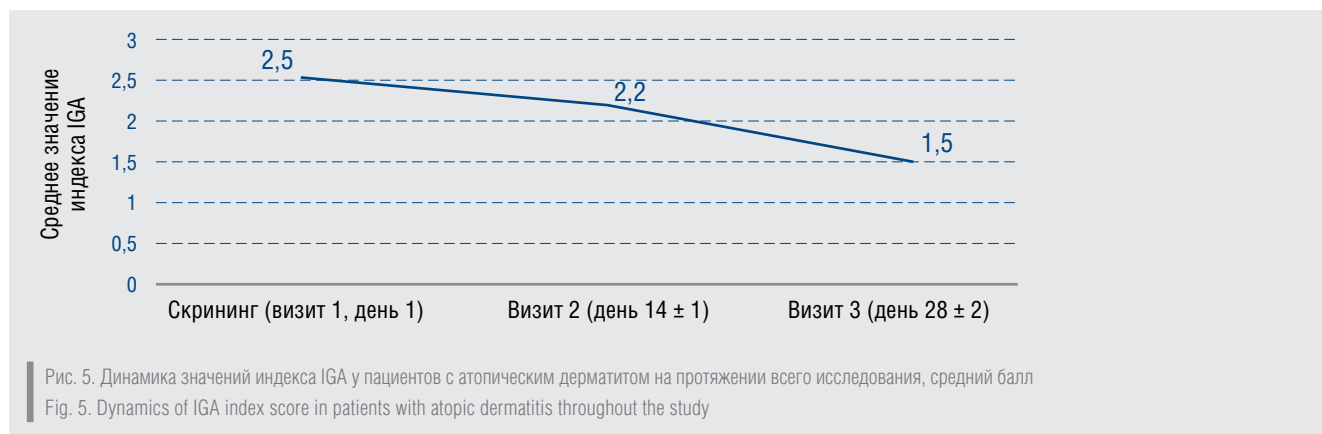


Рис. 4. Динамика значений индекса EASI у пациентов с атопическим дерматитом на протяжении всего исследования, средний балл

Fig. 4. Dynamics of EASI index score in patients with atopic dermatitis throughout the study



уменьшилось с 8 до 6 баллов. Через 4 недели терапии интенсивность ксероза в 1 балл была оценена у 25,7% пациентов, а наибольшая выраженность ксероза достигала только 5 баллов по ВАШ.

Для объективизации данных командой исследователей было принято решение использовать два диагностических метода (инструментальный и клинический).

Проведенный инструментальный анализ параметров кожи при помощи мультифункционального аппарата MultiSkinTestCenterMC 750 показал статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й недель терапии ( $p < 0,001$ ): на визите 1 среднее значение индекса составило  $47,3 \pm 11,1$  г/м<sup>2</sup>/ч, на визите 2 —  $41,6 \pm 8,7$  г/м<sup>2</sup>/ч, на визите 3 —  $31,3 \pm 11,0$  г/м<sup>2</sup>/ч.

Было также отмечено статистически значимое увеличение уровня гидратации кожи в Т-зоне через 4 недели лечения по сравнению с исходным уровнем: на визите 1 среднее значение показателя корнеометрии составляло  $30,5 \pm 12,0$  ед., на визите 3 —  $45,9 \pm 12,3$  ед. ( $p = 0,027$ ), через 2 недели статистически значимых от исходного уровня отличий не отмечалось ( $p \geq 0,05$ ).

Уровень кислотности (pH) кожи в исследовании измерялся с помощью pH-метрии на щеках, теле, плечах, кистях, ногах, а также в Т-зоне. Полученные средние результаты pH находились в пределах нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне щек) и не продемонстрировали статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 недели его применения ( $p \geq 0,05$ ).

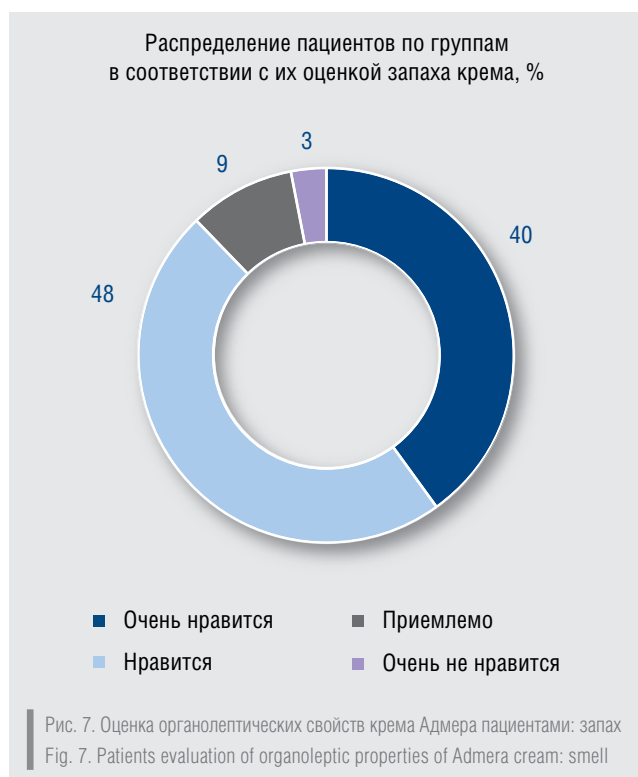
По окончании 4 недель терапии родители или усыновители пациентов оценивали удовлетворенность от применения косметического средства крема Адмера по 5-балльной шкале Ликерта. Чем более высокий балл был достигнут по данной шкале, тем более высокая удовлетворенность отмечалась после применения крема. Средний балл по шкале Ликерта составил  $4,6 \pm 0,4$ . Все опрошенные оценили удовлетворенность от применения крема посредством ответов «хорошо» (34,3%) и «отлично» (65,7%), равных 4 и 5 баллам по шкале Ликерта соответственно.

Частота применения исследуемого косметического продукта рассчитывалась на основании данных, представленных в Дневнике пациента. Согласно проведенному статистическому анализу, в разные дни исследования один раз в день крем использовали от 2,9 до 20,6% пациентов, два раза в день — от 8,6 до 37,1%, три раза в день — от 34,3 до 71,4%, четыре раза в день — от 2,9 до 37,1%, пять раз в день — от 2,9 до 11,4%.

После окончания использования крема Адмера на визите 3 по результатам опроса родителей или усыновителей была произведена оценка органолептических свойств косметического продукта — запаха и текстуры, консистенции. Большинство пациентов положительно оценили органолептические свойства крема Адмера (рис. 7, 8).

Исзуемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ) у 2 пациентов. Согласно экспертному мнению,





зарегистрированные НЯ не были связаны с нанесением исследуемого косметического средства. Каждое НЯ в исследовании было зарегистрировано однократно (частота встречаемости 2,9%), общее количество пациентов с НЯ в исследовании составило 5,7%. Зарегистрированные НЯ представляли собой желудочно-кишечные нарушения и включали случаи диареи, боли в животе и на момент окончания исследования полностью разрешились. В ходе настоящего исследования не было установлено случаев развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

### Обсуждение результатов

Значительная доля нарушений барьерной функции эпидермиса при атопическом дерматите связана с метаболизмом межклеточных липидов [13]. Они являются фундаментальной частью рогового слоя и рассматриваются как раствор в «кирпичной» модели эпидермиса. Эти липиды состоят из керамидов, свободных жирных кислот и холестерина в соотношении 1:1:1. Липиды формируются и хранятся в пластинчатых тельцах зернистого слоя и высвобождаются во внеклеточное пространство, когда кератиноциты дифференцируются в роговом слое эпидермиса. Аномалии в ферментах, ответственных за обработку липидов и транспортировку из пластинчатых телец, приводят к множеству заболеваний, связанных с недостаточной барьерной функцией кожи. Снижение содержания керамидов с длинной цепью также может способствовать дефекту эпидермального барьера, поэтому в крем Адмера включены керамиды.

Средства базового ухода за атопичной кожей являются важнейшей составляющей в лечении пациентов с атопическим дерматитом. Эмоленты назначаются всем пациентам вне зависимости от тяжести,

распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений [1].

В проведенном открытом проспективном наблюдательном несравнительном исследовании проверка статистической гипотезы подтвердила значимое улучшение состояния детей разного возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести после 4 недель применения крема Адмера в составе комплексной терапии по сравнению с исходным уровнем. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что четырехнедельная терапия с использованием исследуемого продукта восстанавливает свойства эпидермального барьера, снижает интенсивность ксероза и усиливает гидратацию кожи.

У подавляющего числа пациентов, получающих исследуемый продукт, выявлено статистически значимое снижение коэффициента индекса SCORAD. Его снижение на третьем визите определялось диапазоном от  $36,2 \pm 12,3$  до  $24,2 \pm 11,4$ , что соответствует снижению на 33% ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, анализ динамики снижения индекса EASI подтвердил значительное снижение суммарного коэффициента относительно исходного уровня через 14 и 28 дней терапии (рис. 9–14).

Снижение выраженности клинических проявлений атопического дерматита может свидетельствовать об эффективности применения крема Адмера и повышении качества жизни пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Также согласно данным, полученным в ходе оценки пациентами органолептических свойств препарата, в подавляющем большинстве случаев запах и консистенция крема Адмера были оценены как хорошие или отличные.

Таким образом, наблюдаемая положительная динамика в отношении кожных проявлений атопического дерматита легкой и средней степени тяжести



*а*



*б*

Рис. 9. Пациент А., 16 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
 Fig. 9. Patient A., 16 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



*а*



*б*

Рис. 10. Пациент А., 16 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
 Fig. 10. Patient A., 16 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 11. Пациент В., 14 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
 Fig. 11. Patient B., 14 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 12. Пациент В., 14 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
 Fig. 12. Patient B., 14 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



*а*



*б*

Рис. 13. Пациент С., 7 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
Fig. 13. Patient С., 7 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



*а*



*б*

Рис. 14. Пациент Д., 10 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)  
Fig. 14. Patient Д., 10 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)

у детей позволяет рекомендовать крем Адмера в качестве средства выбора для достижения и поддержания контроля кожных проявлений atopического дерматита. В ходе проведенного исследования были также установлены высокий уровень безопасности и хорошая переносимость крема, что подтверждается малой частотой НЯ и приверженностью пациентов к лечению. Положительные результаты оценки пациентами влияют на деятельность медицинского персонала и повышают комплаентность лечения [19, 20].

### Заключение

Основным патогенетическим обоснованием применения крема Адмера является его способность

восстанавливать свойства эпидермального барьера (уровень гидратации, значение pH, состояние гидролипидной мантии). Репарация эпидермиса приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений atopического дерматита, снижению интенсивности зуда и сухости кожи, значительно повышая качество жизни пациентов. Согласно результатам проведенного исследования, было отмечено, что крем обладает высоким профилем безопасности, оптимальными органолептическими свойствами и подходит для регулярного использования. Эффективность крема подтверждена как в период обострения atopического дерматита в качестве патогенетической терапии, так и в период ремиссии в качестве поддерживающего лечения. ■

## Литература/References

1. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. СПб.: Фолиант, 2016. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Saint Petersburg: Foliant Publishing House; 2016 (In Russ.)]
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopical eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
3. Горланов И.А., Мильявская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматология. М.: ИГ ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gorlanov IA, Leina LM, Zaslavsky DV, Milyavskaya IR, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. Pediatric dermatovenereology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)]
4. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров П.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У. и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. Ташкент: Baktria Press; 2014. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zajcev VS, Ibragimov KU, et al. Dermatopathology of the inflammatory skin diseases. Tashkent: Baktria Press; 2014 (In Russ.)]
5. Hongwei H, Roan F, Ziegler F. The atopical march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunological reviews*. 2017;278.1:116–130. doi: 10.1111/imr.12546
6. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А. Экзематозные (спонгиозные) дерматозы. Иллюстрированное руководство для врачей. М.: Фармтек; 2018. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. Eczematous dermatoses. Illustrated guideline for clinical practitioners. Moscow: Farmtek; 2018 (In Russ.)]
7. Ćepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopical march. *Biochemia medica*. 2019;29.2:214–227. doi: 10.11613/BM.2019.020501
8. Czarnowicki T, Krueger J, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopical dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopical march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139.6:1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
9. Nutten S. Atopical dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition and metabolism*. 2015; 66.Suppl. 1: 8–16. doi: 10.1159/000370220
10. Заславский Д.В., Барнинова А.Н. Микробиом кожи при atopическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. *Медицинский совет*. 2018;2:170–176. [Zaslavsky DV, Barinova AN. Cutis microbiome in patients with atopical dermatitis, and features of the various basic care products. *Medical council*. 2018;2:170–176 (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176
11. Sirikudta W, Wararat K. Moisturizers for patients with atopical dermatitis: an overview. *J Allergy Ther*. 2013;4.4:1–6. doi:10.4172/2155-6121.1000143
12. Заславский Д.В., Туленкова Е.С., Монахов К.Н., Холодилова Н.А., Кондратьева Ю.С., Тамразова О.Б. и др. Экзема: тактика выбора наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(3):56–66. [Zaslavsky DV, Tulenkova ES, Monahov KN, Holodilova NA, Kondrat'eva YUS, Tamrazova OB, et al. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(3):56–66 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66
13. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopical dermatitis and the stratum corneum: part 2: other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopical skin. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013;6.11.49.
14. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopical dermatitis: Essential topics to prevent the atopical march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350-358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002
15. Giacomoni PU. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. *Relata Technica Website, Issues*. 2015.
16. Chromy A. Multispectral 3D Surface Scanning System RoScan and its Application in Inflammation Monitoring and Quantification. *Biomagine*. 2018. doi: 10.5220/0006557601060113
17. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res*. 2017;15(3-4):75–87. doi: 10.3121/cm.2017.1363
18. Информационный листок-вкладыш крема Адмера [Informational list-insert of the Admera cream (In Russ.)]
19. Заславский Д.В., Харбедия Ш.Д., Хведелидзе М.Г., Исеннов С.К., Витенко Н.В., Кучумова Н.Г. Результаты оценки пациентами деятельности медицинского персонала. В сборнике: Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении. Материалы IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. Под общей редакцией О.В. Кравченко, Г. Хана. 2010; 28–29. [Zaslavsky DV, Harbediya SHD, Hvedelidze MG, Isenov SK, Vitenko NV, Kuchumova NG. Results of the patient's assessment of the medical care provider's work. *New horizons: innovations and cooperation in medicine and health care. Materials of the IX Russian-*

German scientific practical conference of the Forum named R. Kokha and I.I. Mechnikova edited by O.V. Kravchenko, G. Hana. 2010;28–29 (In Russ.)]  
 20. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., Артамонов К.В., Исенов С.К., Харбедия Ш.Д. и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010;17(2):5–7. [Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, Artamonov KV, Isenov SK, Harbedia SD, et al. Some results of the assessment of patients of the quality of medical care Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlova. 2010;17(2):5–7 (In Russ.)]

им. акад. И.П. Павлова. 2010;17(2):5–7. [Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, Artamonov KV, Isenov SK, Harbedia SD, et al. Some results of the assessment of patients of the quality of medical care Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlova. 2010;17(2):5–7 (In Russ.)]

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Заславский Д.В., Соболев А.В.; сбор и обработка материала — Скрек С.В., Юновидова А.А.; написание текста — Зелянина М.И., Машука Д.М.; иллюстрации — Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С.; редактирование — Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л.

**Authors' participation:** all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Denis V. Zaslavsky, Aleksey V. Sobolev; collection and processing of material — Sergey V. Skrek, Anastasiya A. Yunovidova; text writing — Maria I. Zelyanina, Dana M. Mashuka; figures — Darya D. Zyablova, Ayalga S. Khamnagdaeva; editing — Darya A. Starodubceva, Maria L. Shimanskaya.

### Информация об авторах

**\*Заславский Денис Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; e-mail: venerology@gmail.com  
**Соболев Алексей Владимирович** — д.м.н., профессор; <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; e-mail: sobolev757@rambler.ru  
**Скрек Сергей Владиславович** — к.м.н., <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr  
**Юновидова Анастасия Александровна** — <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com  
**Зелянина Мария Ивановна** — <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail  
**Машука Дана Мамуновна** — e-mail: dmashuka@mail.ru  
**Стародубцева Дарья Андреевна** — e-mail: zablovadara3913@gmail.com  
**Шиманская Мария Леонидовна** — e-mail: m\_shimanskaya93@mail.ru  
**Зяблова Дарья Дмитриевна** — e-mail: Night\_dream\_joker@mail.ru  
**Хамнагдаева Аялга Сергеевна** — e-mail: khamnagdayeva@inbox.ru

### Information about the authors

**\*Denis V. Zaslavsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; e-mail: venerology@gmail.com  
**Aleksey V. Sobolev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; e-mail: sobolev757@rambler.ru  
**Sergey V. Skrek** — MD, Cand. Sci. (Med.); <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr  
**Anastasiya A. Yunovidova** — <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com  
**Maria I. Zelyanina** — <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail  
**Dana M. Mashuka** — e-mail: dmashuka@mail.ru  
**Darya A. Starodubceva** — e-mail: zablovadara3913@gmail.com  
**Maria L. Shimanskaya** — e-mail: m\_shimanskaya93@mail.ru  
**Darya D. Zyablova** — e-mail: Night\_dream\_joker@mail.ru  
**Ayalga S. Khamnagdaeva** — e-mail: khamnagdayeva@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 26.06.2021  
 Принята к публикации: 16.09.2021  
 Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 26.06.2021  
 Accepted: 16.09.2021  
 Published: 15.10.2021