

<https://doi.org/10.25208/vdv16766>

Биотехнологии в дерматовенерологии: настоящее и будущее

© Мартынов А.А.¹, Власова А.В.^{2*}, Мартынова М.А.³

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

Одним из самых стремительно развивающихся научных направлений в настоящее время являются биотехнологии, которые в последнее десятилетие стали мощным оружием и помощником в диагностике, прогнозе и лечении ряда заболеваний, в том числе болезней кожи. В статье подробно освещены ключевые подразделы медицинских биотехнологий, применяемых в дерматовенерологии, таких как генная терапия, молекулярная диагностика, фармакогеномика и генная (тканевая) инженерия. Подчеркивается потенциал применения биотехнологий в дерматовенерологии, который остается главной надеждой больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, а также врачей-дерматовенерологов.

Ключевые слова: биотехнологии; дерматовенерология; генная терапия; молекулярная диагностика; фармакогеномика; генная инженерия

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Мартынов А.А., Власова А.В., Мартынова М.А. Биотехнологии в дерматовенерологии: настоящее и будущее. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):31–41.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16766>



<https://doi.org/10.25208/vdv16766>

Biotechnology in dermatology: present and future

© Andrey A. Martynov¹, Anna V. Vlasova^{2*}, Maria A. Martynova³

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

One of the fastest disciplinary measures 21 century is biotechnology, which in the last decade has become a powerful tool and assistant in the diagnosis, prognosis and elimination of various diseases. The article is devoted to a description of the following sections of medical biotechnologies used in dermatology, such as gene therapy, molecular diagnostics, pharmacogenomics and genetic (tissue) engineering. The article creates the potential for the use of biotechnology in dermatology, which remains the main hope of dermatology patients and dermatologists.

Keywords: biotechnology; dermatovenereology; gene therapy; molecular diagnostics; pharmacogenomics; genetic engineering

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the manuscript was prepared and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

For citation: Martynov AA, Vlasova AV, Martynova MA. Biotechnology in dermatology: present and future. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):31–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16766>



■ Актуальность

Одним из самых стремительно развивающихся научных направлений в настоящее время являются биотехнологии. Данная наука представляет собой мультидисциплинарное направление, развивающее технологии применения генетических структур, биомолекул и живых организмов для решения задач в таких областях, как сельское хозяйство, энергетика, медицина, химические производства и др. Термин «биотехнология» был введен венгерским инженером Карлом Эреки при описании процесса крупномасштабного производства свинины с использованием в качестве корма сахарной свеклы (в книге «Biotechnologie», Берлин, 1919 г.). По определению Эреки, биотехнология — это «все виды работ, при которых из сырьевых материалов с помощью живых организмов производятся те или иные продукты».

На современном этапе развития научной мысли медицина и биотехнология стали чрезвычайно часто пересекаться между собой, стремясь к предотвращению, диагностике и лечению заболеваний на самых ранних этапах. Ключевыми направлениями биотехнологии, применяемыми в медицине, являются молекулярная диагностика, геновая инженерия (которую принято подразделять на такие подразделы, как геновая терапия, разработка вирусных векторов, процессы клонирования/гибридизации и др.), фармакогеномика, биоинформатика, регенеративная медицина (включающая тканевую инженерию, клеточную терапию и др.), биофармакология (создание вакцин, рекомбинантного инсулина/гормонов, моноклональных антител, заместительных ферментных терапий и др.), персонализированная медицина, наномедицина (рис. 1) [1].

Геновая терапия

Геновой терапией принято называть медицинскую технологию, которая использует различные медицинские и геноинженерные подходы, нацеленные на лечение расстройств или болезней при помощи переноса сконструированного генетического материала в клетки человека.

Подходы генетической коррекции включают в себя восстановление или замену дефектных генов, усиление

экспрессии нормальных генов, ингибирование мутантных и чужеродных генов, а также восстановление экспрессии ингибированных.

На сегодняшний день особое внимание уделяется методикам редактирования генома с использованием технологий, основанных на применении нуклеаз, направляемых короткими РНК (CRISPR/Cas9 и сходные системы геномного редактирования). Вместе с тем на данный момент не существует одобренной методики терапии, основанной на геномном редактировании в дерматовенерологии, в том числе по причине опасений, таких как: нетаргетные модификации; возникновение аутоиммунных заболеваний; отсутствие эффективных систем доставки; сложность мутаций, вызывающих наследственные заболевания кожи; полигенный характер многих заболеваний; сложность с длительным персистенцией отредактированных клеток в коже, а также этические соображения.

Геновую терапию принято разделять на две группы по методу переноса генов в клетки: с помощью вирусных векторов и векторов невирусной природы.

Вирусная система переноса генов

Наиболее изученным и распространенным способом введения генетического материала в клетки является доставка при помощи конструкций на основе вирусов. При более детальном рассмотрении вирусных векторов и их применения в медицине стоит отметить вклад некоторых вирусных векторов на основе таких вирусов, как ретровирусы, аденовирусы, герпесвирусы и аденоассоциированные вирусы. Вирусная система переноса генов может происходить двумя способами — *in vivo* и *ex vivo* (рис. 2¹) [2].

На сегодняшний день существует лишь несколько одобренных геновых терапий для лечения кожных заболеваний [6].

Veremagene Gegerpavec (Vyjuvek) при буллезном дистрофическом эпидермолизе. В 2022 г. была проведена финальная стадия испытаний, нацеленная на изучение использования геля Veremagene Gegerpavec [4]. Данный гель содержит модифицированный вирус простого герпеса первого типа, который был спроектирован таким образом, что распространение

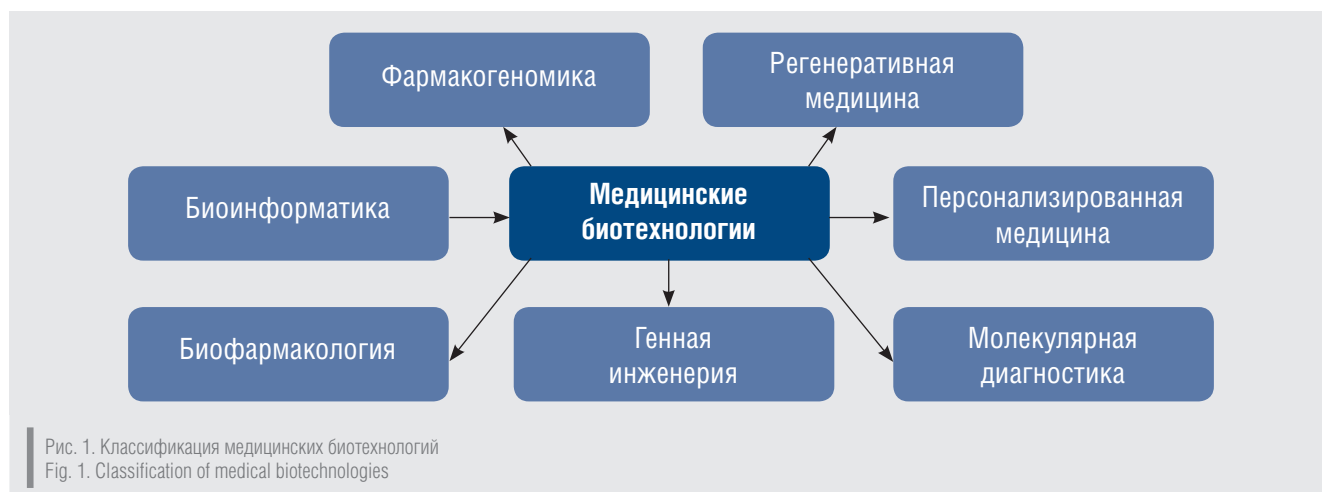


Рис. 1. Классификация медицинских биотехнологий
Fig. 1. Classification of medical biotechnologies

¹ Печатается согласно лицензии 4.0 по: [2] (This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License).

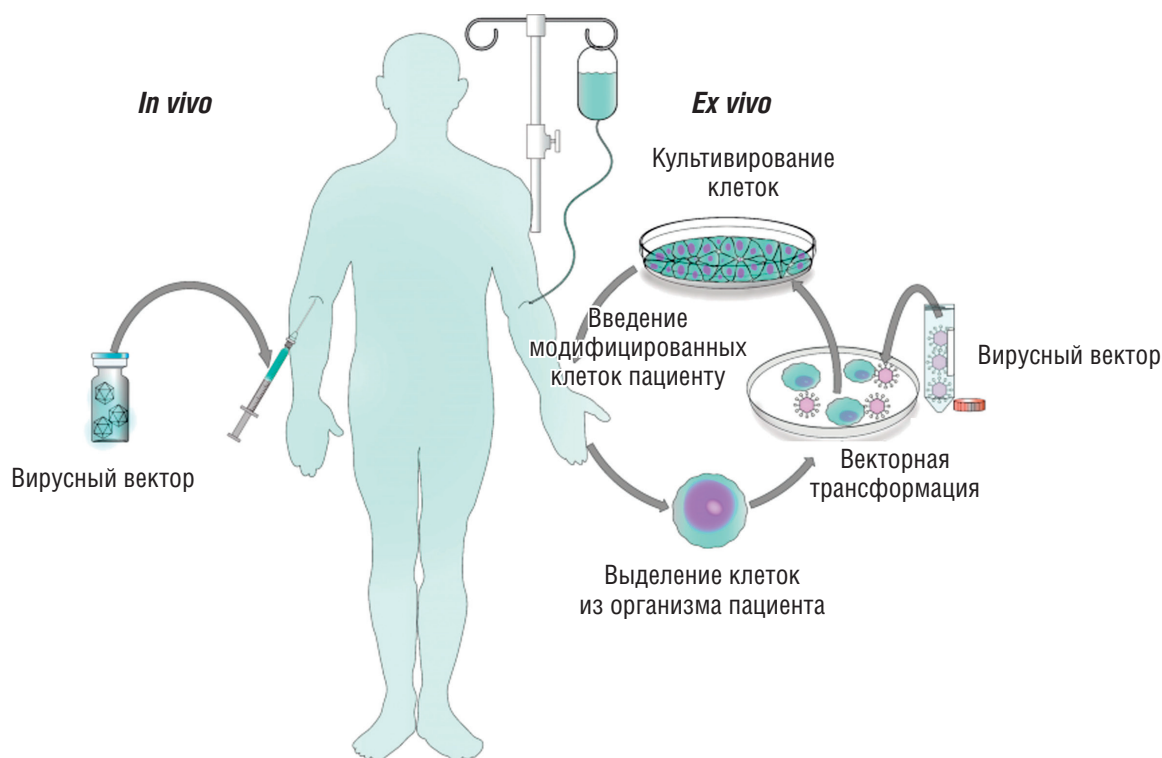


Рис. 2. Перенос генов *in vivo* и *ex vivo*
Fig. 2. In vivo and ex vivo gene transfer

вируса ограничивается необходимыми типами клеток, а именно эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами, помимо этого, преимуществом данного вируса является его свойство не интегрировать свой вирусный геном в геном хозяина. Модифицированный вирус простого герпеса первого типа способен доставлять в клетки больных RDEB исправную копию гена *COL7A1*, кодирующего коллаген-7 (COL7). COL7 — основной компонент заякоренных фибрилл дермо-эпидермальной адгезии, способствующих прикреплению эпидермиса к дерме, мутация (мутации) которого приводят к дистрофическому буллезному эпидермолизу.

По результатам данного исследования, проведенного с участием 31 пациента, доля первичных ран с полным заживлением через 6 месяцев составила 67% у тех, кто прошел лечение при помощи Veremagene Herpepravec. Весной 2023 г. Veremagene Herpepravec получил одобрение в США для лечения ран у пациентов в возрасте 6+ месяцев с буллезным дистрофическим эпидермолизом с мутацией (мутациями) в гене *COL7A1* [5].

Talimogene laherparepvec (IMLYGIC). Другой одобренной генной терапией является IMLYGIC, назначаемая при нерезектабельной метастатической меланоме стадии IIIВ/С–IVM1а. IMLYGIC представляет собой внутриопухольный препарат генетически модифицированного онколитического вируса простого герпеса первого типа (HSV-1), в геном которого встроены ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), стимулирующего местные и системные противоопухолевые иммунные

реакции, что в итоге приводит к лизису опухолевых клеток (рис. 3²). Принято назначать в комбинации с такими биологическими препаратами, как ипилимумаб и пембролизумаб [7].

Невирусная генная терапия и доставка лекарственных веществ с использованием различных биотехнологий

На протяжении последних лет в дерматовенерологии активно разрабатываются инновационные методики доставки различных генетических структур при помощи невирусных наноносителей. Одно из ключевых препятствий в разработке технологий — проницаемость клеточной мембраны, которую пытаются преодолеть при помощи таких физических техник, как ионофорез, сонопорация, внедрение генной пушкой, электропорация, биорастворимые микроиглы, ультразвук, магнитофекция и ряд других. Существуют также химические векторы, позволяющие доставлять необходимые молекулы внутрь клеток [11].

Также в последнее время проводится много исследований, в рамках которых разрабатываются способы трансдермальной доставки лекарственных веществ (TDDS), основанные на нанотехнологиях [12]. Примерами носителей, разрабатываемых с целью доставки различных нуклеиновых кислот, являются углеродные нанотрубки [13], липосомы [14–20] и пептиды [21]. В одном из последних исследований, проведенном в Семеновском Университете, был продемонстрирован потенциал экзосом мезенхимальных стволовых клеток и регуляторных Т-клеток при лечении таких заболева-

² Печатается согласно лицензии 4.0 по: [7].



Рис. 3. Результат прохождения терапии при применении препарата IMLYGIC пациентом 62 лет, обратившимся к специалистам с двумя крупными поражениями лодыжки и метастазами в лимфатических узлах, вызванными акральной меланомой. Пациент проходил курс лечения IMLYGIC на протяжении двух лет, добившись полной ремиссии, которая также наблюдалась спустя два года после окончания терапии: а — при первичном осмотре; б — спустя 6 месяцев после назначения IMLYGIC; в — спустя 12 месяцев после назначения IMLYGIC
 Fig. 3. The results of IMLYGIC therapy received by a 62-year-old patient presented with 2 huge malleolar lesions and metastasis in the lymph nodes caused by acral melanoma. The patient underwent therapy with the IMLYGIC for 2 years, achieving complete remission, which was also observed 2 years later after the end of therapy: a — during the initial examination; б — 6 months after the prescription of IMLYGIC; в — 12 months after the prescription of IMLYGIC

ний, как псориаз и рассеянный склероз [22]. Несмотря на большие успехи в изучении вирусных векторов, уже применяемых для лечения различных заболеваний кожи, у данного подхода существует ряд недостатков: онкогенез, иммуногенность, специфичность трансгенной доставки, ограниченная способность упаковки ДНК, сложность производства векторов [8–10].

Молекулярная диагностика

На протяжении многих столетий диагностика кожных заболеваний осуществлялась врачами в первую очередь путем визуального анализа первичных и вторичных морфологических элементов, и для установления точного диагноза всегда не хватало дополнительных диагностических исследований. Молекулярная диагностика является стремительно развивающейся областью лабораторной медицины, ответственной за выявление и изучение в протеоме и геноме биологических маркеров, которые зачастую являются патогенными. Данная область науки позволяет выявлять, классифицировать, прогнозировать и контролировать реакцию организма на различную терапию. Благодаря накопленным знаниям за последние 50 лет в таких дисциплинах, как экспрессия генов и их функционирование, молекулярная диагностика перешла из высокой науки в повседневную клиническую реальность. В частности, в дерматовенерологии стали применять такие диагностические методики, как иммуногистохимия, ПЦР, хромогенная *in situ* гибридизация (CISH), секвенирование нового поколения, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и др.

Полимеразная цепная реакция (PCR)

Более 30 лет назад была изобретена лабораторная техника, позволяющая быстро амплифицировать определенные сегменты ДНК. Данная процедура позволяет выявить, находится ли определенный сегмент ДНК в некотором образце, благодаря чему становится возможным выявить различные заболевания и наличие мутаций. Оценка результатов ПЦР проводится зачастую путем ПЦР-диагностики в реальном времени. Отличительной чертой данного способа является детекция

результата в процессе амплификации. PCR широко используется в дерматовенерологии, например, для выявления хламидийной, гонококковой, микоплазменной инфекций, а также сифилиса и генитального герпеса [23–25].

Иммуногистохимия

Другим широко применяемым методом в клинической диагностике является иммуногистохимия (ИГХ). Данная техника играет важную роль в верификации диагноза, а также прогнозировании дальнейшего поведения болезни, выборе таргетной терапии, выявлении резистентности и чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии. Основная задача ИГХ — выявление определенных антигенов в клетках и тканях при помощи детекции связи между антигеном и антителом. В большинстве случаев при исследовании иммуногистохимическим методом используется световой микроскоп [27]. Принято разделять ИГХ-анализ на два метода: в случае первого подхода принято использовать только первичные антитела (прямой иммуногистохимический метод), а при другом подходе используются также и вторичные антитела (непрямой иммуногистохимический метод). В случае прямого ИГХ-метода первичные антитела конъюгированы с линкерными молекулами, например биотином, которые позволяют рекрутировать репортерные молекулы, либо же само антитело напрямую связывается с репортерными молекулами, которые, в свою очередь, могут быть обнаружены при помощи флуоресцентного или хромогенного исследования. Что касается второго варианта с использованием вторичных антител, принято использовать первичные неконъюгированные антитела против определенного антигена, которые впоследствии присоединяются к вторичным конъюгированным/меченым антителам, а они уже будут замечены при флуоресцентной или хромогенной микроскопии [28].

Иммуногистохимия часто применяется для выявления таких заболеваний, как меланوما, меланоточный невус, базальноклеточная и плоскоклеточная карцинома, Т- и В-клеточная лимфома кожи, псориаз и многие другие [29, 30].

Секвенирование нового поколения

Высокопроизводительные методы секвенирования нуклеиновых кислот, разработанные в последние годы, дают возможность быстро расшифровывать нуклеотидные последовательности ДНК и РНК, тем самым позволяя изучать полные или таргетные регионы геномов, экзомов и транскриптов любого организма.

Современные методы секвенирования характеризуются высокой производительностью, что дает возможность быстро проводить полногеномное секвенирование или анализировать экзом (WES) или выборочные гены. Располагая данными секвенирования, возможно биоинформатическими методами осуществлять сравнение геномов и поиск отличий в последовательностях и мутациях. К сегодняшнему дню в дерматовенерологии возможно идентифицировать мутации, приводящие к таким заболеваниям, как меланома (BRAF, Germline alterations in CDKN2A), Т- и В-клеточная лимфома кожи, ихтиоз, плоскоклеточная карцинома кожи. Данная методика является также вспомогательным средством для выбора оптимальной таргетной терапии [32–34].

Фармакогеномика

Данное научное направление изучает влияние гена/генов на реакцию организма при применении различных препаратов. Ключевая цель работы в данной сфере — полная адаптация назначаемых препаратов/терапии к каждому человеку или группе людей, которой можно добиться при выявлении непереносимости организмом различных компонентов и расчете верной дозировки препарата. К настоящему моменту FDA одобрено несколько фармакогеномных биомаркеров биологических препаратов, нацеленных на лечение дерматозов. Проведение тестов на наличие данных биомаркеров перед назначением некоторых препаратов может помочь сократить количество пациентов с возникающими побочными эффектами, а также уменьшить количество летальных исходов. Один из примеров биомаркеров — BRAF V600, который должен быть обнаружен перед назначением зельборфа при неоперабельной или метастатической меланоме [35]. Иным примером является G6PD, уровень которого проверяется в крови перед назначением дапсона при герпетиформном дерматите (болезни Дюринга) [36]. Помимо этого, существует биомаркер CYP2C19, экспрессия которого должна быть проверена перед назначением лекарственного препарата аброцитиниб у больных атопическим дерматитом [37]. Другим биомаркером является DPYD, исправную работу которого важно определить перед назначением лекарственного препарата фторурацил у больных с базальноклеточным раком / актиническим кератозом [38].

Биологические (биофармацевтические) препараты

К группе биологических, как правило, относят лекарственные препараты, в состав которых входят одно или несколько активных веществ, изготовленных или полученных из биологического источника (живого организма). Существует несколько классов биопрепаратов, применяемых в дерматовенерологии.

Ингибиторы фактора некроза опухоли

Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) — гомотримерный белок, производимый макрофагами, Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. ФНО является одним из ключевых провоспалительных цитокинов

в организме человека. Принято считать, что нарушения регуляции ФНО могут приводить к таким заболеваниям, как псориаз, гангренозная пиодермия, саркоидоз, меланома, алопеция, гнойный гидраденит, болезнь Бехчета и др. [39]. На данный момент при выявлении одного из указанных заболеваний, как правило, назначают такие лекарственные препараты, как этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, сертолизумаб пегол. Эти лекарственные препараты имеют свойство связываться с ФНО и блокировать его взаимодействие с ФНО-рецепторами, тем самым ингибируя его активность. Сертолизумаб пегол является фрагментом моноклонального антитела; адалимумаб, инфликсимаб и голимумаб представляют собой моноклональные антитела; этанерцепт — димерный гибридный белок [40]. Принято считать, что этанерцепт приводит к самой редкой сенсibilизации организма по сравнению с другими препаратами [41].

Ингибиторы интерлейкина

Интерлейкинами называют группу цитокинов, играющих важную роль в дифференцировке, росте и активации клеток при различных воспалительных и иммунных реакциях [42]. В настоящий момент на рынке представлено несколько препаратов интерлейкиновых ингибиторов, демонстрирующих положительный эффект при лечении таких заболеваний, как псориатический артрит, атопический дерматит, экзема, бляшечный псориаз, меланома, хроническая идиопатическая крапивница, гнойный гидраденит и др. Примерами одобренных интерлейкиновых ингибиторов выступают такие лекарственные препараты, как устекинумаб [43], дупилумаб [44], гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб [45], бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб, бимекизумаб [46], спесолимаб [47] и др. Все упомянутые лекарственные препараты являются моноклональными антителами, связывающимися с различными интерлейкинами (IL-12, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-13, IL-4, IL-36), тем самым ингибируя связь с их рецепторами и каскад последующих реакций.

Важно отметить не только потенциал биологических препаратов, но и сложности, стоящие перед биофармацевтической индустрией в производстве биологических препаратов. Принято считать ключевыми проблемами при создании биологических препаратов их стоимость производства, морально-этический аспект, технологический и регуляторный барьеры в производстве и, конечно, наличие достаточно большого количества побочных эффектов, которые могут стать ключевым фактором при решении одобрения того или иного препарата. Например, такие лекарственные препараты, как алефацепт, эфализумаб, бриакинумаб и ряд других, были отозваны с большинства мировых рынков в связи с развитием на фоне их применения большого числа нежелательных эффектов [55].

Вакцины

Одним из ключевых разделов биологической терапии являются вакцины. На сегодняшний день были одобрены три профилактические вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) — Гардасил-4, Гардасил-9, Церварикс. Все три вакцины состоят из рекомбинантных ВПЧ-белков, которые образуют вирусоподобные частицы и позволяют организму вырабатывать эндогенные антитела против генотипов, представленных

в вакцине, а также создавать иммунную память против вируса [56].

Относительно недавно была также одобрена рекомбинантная вакцина Шингрикс против опоясывающего лишая, вызванного вирусом варицелла-зостер. Первоначальное проникновение вируса приводит к развитию заболевания, известного как ветряная оспа, но данный вирус навсегда остается в сенсорных ганглиях нашего организма и имеет способность реактивироваться, вызывая опоясывающий лишай, в том числе с развитием тяжелых осложнений со стороны разных систем организма. Данная вакцина нацелена на предотвращение развития вторичного заболевания — опоясывающего лишая. Шингрикс содержит гликопротеин E вируса ветряной оспы и адъювантную систему AS01B. Гликопротеин E вируса ветряной оспы (gE) является самым распространенным белком на поверхности вируса, что привело к использованию его в качестве антигена в комбинации с AS01B, который сильно стимулирует гуморальный и CD4+ T-клеточный иммунитет, способствующие быстрой выработке g-специфичных антител и CD4+ T-клеток. Применение данной вакцины рекомендовано пациентам в возрасте старше 18 лет, которые подвергаются или будут подвергаться повышенному риску инфицирования в связи с иммунодефицитом или иммуносупрессией, вызванными тем или иным заболеванием/терапией [57].

На данный момент также находятся в разработке новые виды вакцин (мРНК-вакцины), демонстрирующие потенциал в лечении таких смертельно опасных заболеваний, как, например, меланома кожи [58].

Генная инженерия

На сегодняшний день распространенным способом лечения для заживления поврежденной кожи при хронических или острых ранах, специфических дерматозах, буллезном эпидермолизе или термических травмах являются кожные заменители, которые включают в себя аутотрансплантаты, аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты и синтетические ткани. Недостатки традиционных методов трансплантации по сравнению с современными синтетическими заменителями кожи (тканеинженерные конструкторы кожи) — высокая вероятность иммунного ответа пациента на трансплантат, а также потенциально при выполнении пересадки кожи ограниченность в размерах лоскутов.

Важно отметить, что разрабатываемые синтетические заменители кожи зачастую не обеспечивают постоянное покрытие и не могут полностью имитировать кожный покров, а скорее являются дополнительным средством к устоявшимся методам лечения, которые повышают вероятность успешного заживления ран. Данные заменители кожи способствуют заживлению благодаря обеспечению ран матричными элементами, факторами роста и паракринными сигнальными функциями [59].

Технологии изготовления инженерных заменителей кожи, существующие на сегодняшний день, можно разделить на две категории — бескаркасные (нескаффолдные) и каркасные (скаффолдные).

Ключевыми примерами бескаркасных технологий являются камера Бойдена и органотипическая 3D-культура кожи [60]. Преимущество данных техник — низкая стоимость и высокая производительность, но производимые эквиваленты кожи неполные

и зачастую чрезмерно толстые. Упомянутые методики могут быть использованы в основном для производства временных заменителей кожи, а также введения целевых ингредиентов препаратов, косметики и производства кожных чипов, но важно отметить, что данные эквиваленты кожи во многих структурных и функциональных аспектах не имитируют натуральную кожу [61–63].

Одно из перспективных направлений — использование при создании кожных заменителей трехмерных скаффолдов, поскольку трехмерные каркасы могут выполнять роль фундамента, вокруг которого способны формироваться кровеносные сосуды (процесс неоваскуляризации), а также внеклеточного матрикса, обеспечивая возможность осуществления таких необходимых процессов, как миграция, пролиферация и дифференциация клеток. Традиционными методами формирования скаффолдов является литье из растворителя / вымывание частиц, вспенивание газом, электроспиннинг, сублимационная сушка. 3D-биопринтинг — новейшая технология изготовления функциональных тканей путем формирования определенных структур из смеси клеток и скаффолдов по заданному 3D-макету [64].

Несмотря на большое количество экспериментов, направленных на создание эквивалентов кожи при помощи 3D-биопринтинга, до сих пор сохраняется ряд проблем в применении данной методики. В частности, при печати больших лоскутов ткани недостаточная эффективность диффузии нутриентов и васкуляризации становится ключевым препятствием. В этой связи для создания полностью функциональной печатной кожи необходимо добиться внедрения полноценной разветвленной сосудистой системы [65]. К настоящему моменту разработаны две методики, позволяющие интегрировать васкулярную систему в напечатанные ткани. Первым способом является внедрение микроканалов в ткани раны для улучшения качества диффузии нутриентов и кислорода [66, 67], второй способ представляет собой добавление ангиогенных факторов роста, стимулирующих васкуляризацию тканей [68].

Другой важный фактор — выбор оптимальных биоматериалов для биопечати. Некоторые используемые в этих целях вещества приводят к нежелательным клеточным взаимодействиям и преждевременной дифференцировке стволовых клеток [65]. На данный момент разрабатываются новые полимеры и гидрогели, которые обладают более схожими характеристиками с внеклеточным матриксом и иными компонентами, содержащимися в нативных тканях [69]. Однако у данных материалов также присутствуют такие недостатки, как структурная целостность, которая может страдать при выборе неверной методики биопринтинга [70]. Для решения данной проблемы существует несколько способов, основной из них — комбинирование синтетических материалов, обладающих механической прочностью, с более мягкими материалами, такими как гидрогели, имеющими пролиферативные и цитосовместимые свойства [65, 71].

На данный момент существует несколько коммерчески доступных заменителей кожи, которые можно разделить на несколько подгрупп по типу биоматериала (аллогенные, ксеногенные, аутологичные), а также по наличию клеток (клеточные, бесклеточные). Примерами описанных выше кожных заменителей являются Matriderm, Apligraf, Stratagraft, Dermagraft, Epicel и ряд



Рис. 4. Результаты терапии с использованием дермального заменителя Matriderm: а — повреждение мягких тканей стопы в результате сильного ожога; б — нанесение кожного заменителя Matriderm поверх раны после проведения санации; в — 10 месяцев после имплантации. Эстетический результат и анализ кожных покровов в месте трансплантации оцениваются как хорошие [80]

Fig. 4. The results of therapy using the dermal substitute Matriderm: а — soft tissue injury of the foot as a result of severe burns; б — applying a Matriderm skin substitute over the wound after sanitization; в — 10 months after the operation. The aesthetic result and the analysis of the skin at the site of transplantation are assessed as good [80]

других [72–77]. В России разработка и изучение возможности применения живых эквивалентов кожи начались в конце 1990-х годов, но до сих пор они остаются на этапе развития, их применение ограничено в связи с высокой стоимостью и недостаточной эффективностью [78]. Одним из последних перспективных отечественных исследований является создание комбинированного аллогенного живого эквивалента кожи в лаборатории ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН» с последующей трансплантацией пациентом с врожденным буллезным эпидермолизом [79]. Использование синтетических заменителей кожи на примере пациента 63 лет, получившего ожог и прошедшего лечение дермальным заменителем Matriderm, приведено на рис. 4. На последней фотографии показан результат спустя 10 месяцев после операции [80].

Помимо исследований, проводимых с целью изучения и создания синтетических заменителей кожи, в последние десятилетия началось внедрение биотехнологий в косметологию, благодаря чему стало возможным уменьшить ущерб, наносимый природе, при производ-

стве необходимых компонентов. Например, вещество сквалан (производный от сквалена) получали в основном из жира печени акул, пока Европейский союз в 2019 г. не запретил ловлю некоторых глубоководных акул с целью получения сквалена, но благодаря биотехнологиям было налажено производство сквалана при помощи ферментации модифицированного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, заместившее большую часть рынка. Иным примером является использование гиалуроновой кислоты, производство которой на сегодняшний день происходит при помощи модифицированных микроорганизмов, заменяя производство гиалуроновой кислоты, полученной из кожи животных [81].

Заключение

Биотехнология является не только перспективным направлением, развиваемым в том числе в интересах медицины, но и, по сути, главной надеждой больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, а также врачей-дерматовенерологов. ■

Литература/References

1. Pham PV. Medical Biotechnology: Techniques and Applications. In: Omics Technologies and Bio-engineering: Towards Improving Quality of Life. Academic Press; 2018. P. 449–69. doi: 10.1016/B978-0-12-804659-3.00019-1
2. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
3. Alnasser SM. Review on mechanistic strategy of gene therapy in the treatment of disease. Gene. 2021;769:145246. doi: 10.1016/j.gene.2020.145246
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med. 2022;387(24):2211–2219. doi: 10.1056/nejmoa2206663
5. Dhillon S. Beremagene Geperpavec: First Approval. Drugs. 2023;83(12):1131–1135. doi: 10.1007/s40265-023-01921-5
6. Krystal biotech. New Data on B-VEC and Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) Presented at the DEBRA International Conference; 2021.
7. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. Cancers (Basel). 2021;13(6):1383. doi: 10.3390/cancers13061383
8. Baum C, Kustikova O, Modlich U, Li Z, Fehse B. Mutagenesis and Oncogenesis by Chromosomal Insertion of Gene Transfer Vectors. Hum Gene Ther. 2006;17(3):253–263. doi: 10.1089/hum.2006.17.253
9. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet. 2003;4(5):346–358. doi: 10.1038/nrg1066
10. Bessis N, GarciaCozar FJ, Boissier MC. Immune responses to gene therapy vectors: Influence on vector function and effector mechanisms. Gene Ther. 2004;11(Suppl 1):S10–7. doi: 10.1038/sj.gt.3302364
11. Midoux P, Pichon C, Yaoouan JJ, Jaffrès PA. Chemical vectors for gene delivery: A current review on polymers, peptides and lipids containing histidine or imidazole as nucleic acids carriers. Br J Pharmacol. 2009;157(2):166–178. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.02888.x

12. Wang M, Marepally SK, Vemula PK, Xu C. Inorganic Nanoparticles for Transdermal Drug Delivery and Topical Application. In: *Nanoscience in Dermatology*. Elsevier Inc.; 2016. P. 57–72. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00005-7
13. Siu KS, Chen D, Zheng X, Zhang X, Johnston N, Liu Y, et al. Non-covalently functionalized single-walled carbon nanotube for topical siRNA delivery into melanoma. *Biomaterials*. 2014;35(10):3435–3442. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.079
14. Desai PR, Marepally S, Patel AR, Voshavar C, Chaudhuri A, Singh M. Topical delivery of anti-TNF α siRNA and capsaicin via novel lipid-polymer hybrid nanoparticles efficiently inhibits skin inflammation in vivo. *J Control Release*. 2013;170(1):51–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.04.021
15. Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Desmet E, Illera N, Navarro M, et al. Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: Development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol*. 2014;23(3):199–201. doi: 10.1111/exd.12321
16. Kim ST, Lee KM, Park HJ, Jin SE, Ahn WS, Kim CK. Topical delivery of interleukin-13 antisense oligonucleotides with cationic elastic liposome for the treatment of atopic dermatitis. *J Gene Med*. 2009;11(1):26–37. doi: 10.1002/jgm.1268
17. Li J, Li X, Zhang Y, Zhou XK, Yang HS, Chen XC, et al. Gene therapy for psoriasis in the K14-VEGF transgenic mouse model by topical transdermal delivery of interleukin-4 using ultradeformable cationic liposome. *J Gene Med*. 2010;12(6):481–490. doi: 10.1002/jgm.1459
18. Lewandowski KT, Thiede R, Guido N, Daniel WL, Kang R, Guerrero-Zayas MI, et al. Topically Delivered Tumor Necrosis Factor- α -Targeted Gene Regulation for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):2027–2030. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.027
19. Zheng D, Giljohann DA, Chen DL, Massich MD, Wang XQ, Iordanov H, et al. Topical delivery of siRNA-based spherical nucleic acid nanoparticle conjugates for gene regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(30):11975–11980. doi: 10.1073/pnas.1118425109/-DCSupplemental
20. Randeria PS, Seeger MA, Wang XQ, Wilson H, Shipp D, Mirkin CA, et al. siRNA-based spherical nucleic acids reverse impaired wound healing in diabetic mice by ganglioside GM3 synthase knockdown. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):5573–5578. doi: 10.1073/pnas.1505951112
21. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D, Meng R, Zhang Y, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther*. 2011;19(2):362–371. doi: 10.1038/mt.2010.263
22. Heydari Z, Peshkova M, Gonen ZB, Coretchi I, Eken A, Yay AH, et al. EVs vs. EVs: MSCs and Tregs as a source of invisible possibilities. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(1–2):51–63. doi: 10.1007/s00109-022-02276-2
23. Lo AC, Feldman SR. Polymerase chain reaction: Basic concepts and clinical applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(2):250–260. doi: 10.1016/S0190-9622(94)70025-7
24. Mania-Pramanik J, Donde UM, Maitra A. Use of polymerase chain reaction (PCR) for detection of Chlamydia trachomatis infection in cervical swab samples. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(5):246–250.
25. Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: Rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1941–1946. doi: 10.1128/JCM.39.5.1941-1946.2001
26. Shafie MH, Antony Dass M, Ahmad Shaberi HS, Zafarina Z. Screening and confirmation tests for SARS-CoV-2: benefits and drawbacks. *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci*. 2023;12(1):6. doi: 10.1186/s43088-023-00342-3
27. D'Amico F, Skarmoutsou E, Stivala F. State of the art in antigen retrieval for immunohistochemistry. *J Immunol Methods*. 2009;341(1–2):1–18. doi: 10.1016/j.jim.2008.11.007
28. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An introduction to the performance of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289–298. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25
29. Palit A, Inamadar AC. Immunohistochemistry: Relevance in dermatology. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):629–640. doi: 10.4103/0019-5154.91818
30. Chatterjee D, Bhattacharjee R. Immunohistochemistry in dermatopathology and its relevance in clinical practice. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(4):234–244. doi: 10.4103/idoj.idoj_8_18
31. Esposito R. What are the different detection methods for IHC? *Enzo Life Sciences*; 2019.
32. King AD, Deirawan H, Klein PA, Dasgeb B, Dumur CI, Mehregan DR. Next-generation sequencing in dermatology. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:2128404. doi: 10.3389/fmed.2023.1218404
33. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):4–10. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055
34. Sarig O, Sprecher E. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Era of Next-Generation Sequencing. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):e79–e82. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.818
35. Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, et al. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: Recommendations from an expert panel. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):700–707. doi: 10.1111/bjd.12248
36. Todd P, Samaratunga IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):217–218. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01168.x
37. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):385. doi: 10.3390/pharmaceutics15020385
38. Diasio RB, Offer SM. Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency to Individualize 5-Fluorouracil Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3207. doi: 10.3390/cancers14133207
39. Mitra D, Chopra A, Saraswat N, Mitra B, Talukdar K, Agarwal R. *Biologics in Dermatology: Off-Label Indications*. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(3):319–327. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_407_18
40. Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF- α therapies: They are all the same (aren't they?). *Rheumatology*. 2005;44(3):271–273. doi: 10.1093/rheumatology/keh483
41. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol*. 2020;11:312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312
42. Hodi FS, Soiffer RJ. Interleukins. In: *Encyclopedia of Cancer*. 2nd ed. Academic Press; 2002. P. 523–35. doi: 10.1016/B0-12-227555-1/00110-6
43. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. *Biologics in dermatology: An integrated review*. *Indian J Dermatol*. 2014;59(5):425–441. doi: 10.4103/0019-5154.139859
44. Gonçalves F, Freitas E, Torres T. Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Drugs Context*. 2021;10:2021-1-7. doi: 10.7573/DIC.2021-1-7
45. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
46. Batta S, Khan R, Zaaqman M, Limmer A, Kivelevitch D, Menter A. IL-17 and -23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis. *EMJ Allergy & Immunology*. 2023; doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301362
47. Nie T. Spesolimab in generalised pustular psoriasis flares: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2023;39:404–412. doi: 10.1007/s40267-023-01034-9
48. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;15:38–49. [Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;15:38–49. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701x-2019-15-38-49
49. Kara RO, Dikicier BS, Yaldiz M, Koku B, Çosansu NC, Solak B. Omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria: data from Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):704–707. doi: 10.5114/ada.2021.109081

50. Khandelwal K, Jajoo V, Bajpai K, Madke B, Prasad R, Wanjari MB, et al. Rituximab in Pemphigus Vulgaris: A Review of Monoclonal Antibody Therapy in Dermatology. *Cureus*. 2023;15(6):e40734. doi: 10.7759/cureus.40734
51. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Современные методы терапии истинной акатолитической пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(4):19–27. [Kubanov AA, Abramova TV. Current methods of treatment of true acantholytic pemphigus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(4):19–27. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-19-27
52. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):620–625. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06651.x
53. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010;25(6):601–613. doi: 10.1089/cbr.2010.0865
54. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777–89. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310
55. Sengupta A. Biological drugs: challenges to access. *Penang: Third World Network*; 2018. P. 20–5.
56. Soliman M, Oreidin O, Dass CR. Update on Safety and Efficacy of HPV Vaccines: Focus on Gardasil. *Int J Mol Cell Med*. 2021;10(2):101–113. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.10.2.101
57. Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2019;59:42–48. doi: 10.1016/J.COI.2019.02.009
58. Carvalho T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2379–2380. doi: 10.1038/d41591-023-00072-0
59. Chocarro-Wrona C, López-Ruiz E, Perán M, Gálvez-Martín P, Marchal JA. Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):484–496. doi: 10.1111/jdv.15391
60. Cai R, Gimenez-Camino N, Xiao M, Bi S, Divito KA. Technological advances in three-dimensional skin tissue engineering. *Reviews on Advanced Materials Science*. 2023;62(1):20220289. doi: 10.1515/rams-2022-0289
61. Reijnders CMA, Van Lier A, Roffel S, Kramer D, Scheper RJ, Gibbs S. Development of a Full-Thickness Human Skin Equivalent in Vitro Model Derived from TERT-Immortalized Keratinocytes and Fibroblasts. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(17–18):2448–2459. doi: 10.1089/ten.tea.2015.0139
62. Vidal Yucha SE, Tamamoto KA, Nguyen H, Cairns DM, Kaplan DL. Human Skin Equivalents Demonstrate Need for Neuro-Immuno-Cutaneous System. *Adv Biosyst*. 2019;3(1):e1800283. doi: 10.1002/adbi.201800283
63. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92–98. doi: 10.1111/exd.12832
64. Ковылин Р.С., Алейник Д.А., Федюшкин И.Л. Современные пористые полимерные импланты: получение, свойства, применение. Высокомолекулярные соединения (серия С). 2021;63(1):33–53. [Kovylin RS, Aleinik DA, Fedyushkin IL. Modern porous polymer implants: preparation, properties, application. High molecular weight compounds. 2021;63(1):33–53. (In Russ.)] doi: 10.31857/s2308114721010039
65. Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, Luu HH, Lee MJ, Wolf JM, et al. 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes Dis*. 2017;4(4):185–195. doi: 10.1016/J.GENDIS.2017.10.002
66. Bertassoni LE, Ceconi M, Manoharan V, Nikkiah M, Hjortnaes J, Cristino AL, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip*. 2014;14(13):2202–2211. doi: 10.1039/c4lc00030g
67. Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–319. doi: 10.1038/nbt.3413
68. Poldervaart MT, Gremmels H, Van Deventer K, Fledderus JO, Öner FC, Verhaar MC, et al. Prolonged presence of VEGF promotes vascularization in 3D bioprinted scaffolds with defined architecture. *J Control Release*. 2014;184(1):58–66. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.007
69. Rice JJ, Martino MM, De Laporte L, Tortelli F, Briquez PS, Hubbell JA. Engineering the Regenerative Microenvironment with Biomaterials. *Adv Healthc Mater*. 2013;2(1):57–71. doi: 10.1002/adhm.201200197
70. Hinton TJ, Jallerat Q, Palchesko RN, Park JH, Grodzicki MS, Shue HJ, et al. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. *Sci Adv*. 2015;1(9):e1500758. doi: 10.1126/sciadv.1500758
71. Murphy SV, De Coppi P, Atala A. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(4):370–380. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7
72. Nathoo R, Howe N, Cohen G. Skin Substitutes An Overview of the Key Players in Wound Management. *Skin substitutes: an overview of the key players in wound management*. 2014;7(10):44–48.
73. Cervelli V, Brinci L, Spallone D, Tati E, Palla L, Lucarini L, et al. The use of MatriDerm® and skin grafting in post-traumatic wounds. *Int Wound J*. 2011;8(4):400–405. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00806.x
74. Zaulyanov L, Kirsner RS. 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):93–98. doi: 10.2147/ciia.2007.2.1.93
75. Gibson ALF, Holmes JH, Shupp JW, Smith D, Joe V, Carson J, et al. A phase 3, open-label, controlled, randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of StrataGraft® construct in patients with deep partial-thickness thermal burns. *Burns*. 2021;47(5):1024–1037. doi: 10.1016/j.burns.2021.04.021
76. Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(3):138–141. doi: 10.1089/wound.2011.0282
77. Ehrenreich M, Ruszczak Z. Update on Tissue-Engineered Biological Dressings. *Tissue Eng*. 2006;12(9):2407–2424. doi: 10.1089/ten.2006.12.2407
78. Мелешина А.В., Быстрова А.В., Роговая О.С., Вороте- ляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструк- ты кожи и использование стволовых клеток для создания кож- ных эквивалентов (обзор). *СТМ*. 2017;9(1):198–218. [Meleshina AV, Bystrova AS, Rogovaya OS, Vorotelyak EA, Vasiliev AV, Zagaynova EV. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2017;9(1):198–218. (In Russ.)] doi: 10.17691/stm2017.9.1.24
79. Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вороте- ляк Е.А., Роговая О.С., Чикин В.В., Нефедова М.А., и др. Эффективность живого эк- вивалента кожи в терапии врожденного буллезного эпидермо- лиза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(6):29–36. [Karamova AE, Kubanov AA, Vorotelyak EA, Rogovaya OS, Chikin VV, Nefedova MA, et al. Efficacy of human living skin equivalent in the treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(6):29–36. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16249
80. Min JH, Yun IS, Lew DH, Roh TS, Lee WJ. The use of MatriDerm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Arch Plast Surg*. 2014;41(4):330–336. doi: 10.5999/aps.2014.41.4.330
81. Waltz E. Cosmetics: when biotech is better than nature. *Nat Biotechnol*. 2022;40(5):626–628. doi: 10.1038/s41587-022-01318-x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — А.В. Власова, М.А. Мартынова; редактирование — А.А. Мартынов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, collection and processing of material, text writing — Anna V. Vlasova, Maria A. Martynova; editing — Andrey A. Martynov.

Информация об авторах

***Власова Анна Васильевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Мартынов Андрей Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Мартынова Мария Андреевна — студентка; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5377-1739>; e-mail: manmartyn@gmail.com

Information about the authors

***Anna V. Vlasova** — MD, PhD; address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Andrey A. Martynov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Maria A. Martynova — Student; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5377-1739>; e-mail: manmartyn@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 26.02.2024

Принята к публикации: 22.05.2024

Опубликована онлайн: 05.08.2024

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 22.05.2024

Published online: 05.08.2024