

ПРИМЕНЕНИИ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ХЕЙЛИТА

Т.И.Сашкина¹, О.Ю. Гусева¹, Т.Г. Цагараева¹, К.А. Лукашова¹, И.С. Копецкий¹.

1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сашкина Татьяна Ивановна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия; sas.tat.iva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5643-7573; SPIN-код: 2841-9430

Гусева Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии, заместитель директора Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия; o-guseva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9365-4040; SPIN-код: 1414-5643

Цагараева Тамара Георгиевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия; t_tsagaraeva@mail.ru; ORCID: 0009-0007-4262-8161; SPIN-код: 1070-2261

Лукашова Карина Артуровна, ассистент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия; lukakara18@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-3349-7947; SPIN-код: 1753-1580

Копецкий Игорь Сергеевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, директор Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; +7 (495) 434-05-00; ORCID: 0000-0002-4723-6067; SPIN-код: 8813-9525; kopetski@rambler.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Медикаментозный хейлит распространённое состояние на фоне терапии изотретиноином, проявляющийся сухостью, трещинами, шелушением губ и существенно снижающий качество жизни пациентов. Отмечена низкая эффективность традиционных профилактических средств и обоснована перспективность топического средства на основе секрета мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для профилактики ретиноидного хейлита.

Цель исследования. Оценить эффективность косметического топического средства для губ на основе секрета мезенхимальных клеток в профилактике медикаментозного (ретиноидного) хейлита.

Методы. Было проведено одноцентровое, рандомизированное, проспективное, контролируемое, параллельное двойное слепое исследование с участием 20 пациентов (средний возраст - 23 ± 2 года). Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; отсутствие сопутствующей соматической патологии, которым была назначена терапия системными ретиноидами в одинаковой дозировке, здоровая красная кайма губ на момент начала ретиноидной терапии, отказ от использования каких-либо других средств для губ на время проведения исследования. Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; выявление аллергической реакции на компоненты средств. Контрольная

группа получала гель без биологически активных продуктов клеточного происхождения; группа исследования использовала гель с секретомом. Режим применения: 2 капли геля 4 раза в день в течение 14 дней. Клиническое обследование состояния красной каймы губ выполнялось с использованием основных (опрос, визуальный осмотр, пальпация губ) и дополнительных (дерматоскопия, аутофлюорисцентная стоматоскопия, аппаратное измерение влажности губ, гистологическое исследование) методов.

Результаты.

После двух недель применения топических средств при оценке результатов аутофлуоресцентной стоматоскопии выявлено достоверное различие между группой исследования и контроля ($p < 0,05$): в первой средние значения фоточисловой шкалы были статистически значимо ниже, что отражает меньшую распространённость патологических изменений красной каймы губ. Медианные значения влажности в группе исследования были выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о менее выраженном снижении гидратации тканей при использовании геля с секретомом мезенхимальных стромальных клеток. В обеих группах выявлено достоверное снижение индекса кератинизации по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), отражающее угнетение процессов ороговения эпителия красной каймы губ, но в группе исследования его медианные значения были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,0002$), что свидетельствует о менее выраженном снижении степени кератинизации эпителия при использовании геля с секретомом мезенхимальных стромальных клеток.

Заключение. Гель на основе секрета мезенхимальных стромальных клеток может рассматриваться как перспективное и патогенетически обоснованное профилактическое средство для губ у пациентов, получающих системную терапию ретиноидами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ретиноиды, хейлит, секретом мезенхимальных стромальных клеток, аутофлюорисцентная стоматоскопия, аппаратное измерение влажности губ, индекс кератинизации.

USING A MESENCHYMAL CELL SECRETOME-BASED PRODUCT FOR THE PREVENTION OF DRUG-INDUCED CHEILITIS

T.I. Sashkina¹, O.Yu. Guseva¹, I.S. Kopetskiy¹, T.G. Tsagaraeva¹, K.A. Lukashova¹.

1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

AUTHORS:

Sashkina Tatyana Ivanovna, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology of the Institute of Human Biology and Pathology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; sas.tat.iva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5643-7573; SPIN: 2841-9430

Guseva Olga Yuryevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Deputy Director of the Institute of Dentistry of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; oguseva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9365-4040; SPIN code: 1414-5643

Tsagaraeva Tamara Georgievna, Assistant Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Dentistry, of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher

Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; t_tsagaraeva@mail.ru; ORCID: 0009-0007-4262-8161; SPIN: 1070-2261

Lukashova Karina Arturovna, Assistant Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology of the Institute of Human Biology and Pathology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; lukakara18@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-3349-7947; SPIN: 1753-1580

Kopetskiy Igor Sergeevich*, MD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Director of the Institute of Dentistry of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1; +7 (495) 434-05-00; ORCID: 0000-0002-4723-6067; SPIN code: 8813-9525; kopetski@rambler.ru

ABSTRACT

Retinoid cheilitis is a common side effect of isotretinoin therapy, characterized by dry, cracked, and flaky lips, significantly reducing patients' quality of life. The low efficacy of traditional preventative treatments has been noted, and the potential of a topical treatment based on the secretome of mesenchymal stromal cells (MSCs) has been demonstrated, suggesting its use for the prevention of retinoid cheilitis.

AIM. To evaluate the effectiveness of a cosmetic topical lip product based on the secretome of mesenchymal cells in the prevention of drug-induced (retinoid) cheilitis.

METHODS. A single-center, randomized, prospective, controlled, parallel, double-blind study was conducted involving 20 patients (mean age 23 ± 2 years). Inclusion criteria: written informed consent from the patient to participate in the study; absence of concomitant somatic pathology, patients who were prescribed therapy with systemic retinoids in the same dosage, healthy red border of the lips at the time of initiation of retinoid therapy, refusal to use any other lip products during the study. Exclusion criteria: patient refusal to further participate in the study; detection of an allergic reaction to the components of the products. The control group received a gel without biologically active products of cellular origin; the study group used a gel with a secretome. Dosage: 2 drops of gel 4 times a day for 14 days. A clinical examination of the condition of the red border of the lips was performed using basic (questioning, visual examination, palpation of the lips) and additional (dermatoscopy, autofluorescence stomatoscopy, hardware measurement of lip moisture, histological examination) methods.

RESULTS. After two weeks of topical application, autofluorescence stomatoscopy revealed a significant difference between the study and control groups ($p < 0.05$): in the study group, mean photonic scale values were statistically significantly lower, reflecting a lower prevalence of pathological changes in the vermilion border of the lips. Median moisture values in the study group were higher than in the control group ($p = 0.0002$), indicating a less pronounced decrease in tissue hydration when using the gel containing the secretome of mesenchymal stromal cells. In both groups, a significant decrease in the keratinization index was found compared with the initial values ($p < 0.05$), reflecting the suppression of the keratinization processes of the epithelium of the red border of the lips, but in the study group, its median values were statistically significantly higher than in the control group ($p = 0.0002$), which indicates a less pronounced decrease in the degree of keratinization of the epithelium when using a gel with the secretome of mesenchymal stromal cells.

CONCLUSION. A gel based on the secretome of mesenchymal stromal cells can be considered as a promising and pathogenetically substantiated prophylactic agent for lips in patients receiving systemic retinoid therapy.

KEYWORDS. Retinoids, cheilitis, mesenchymal stromal cell secretome, autofluorescence stomatoscopy, instrumental measurement of lip moisture, keratinization index.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Т.И. Сашкина – администрирование проекта, концептуализация, пересмотр и редактирование рукописи; интерпретация результатов эксперимента;

О.Ю. Гусева — идея, разработка дизайна экспериментального исследования; администрирование проекта, интерпретация результатов эксперимента, статистическая обработка данных, пересмотр и редактирование рукописи;

И.С. Копецкий - администрирование проекта, утверждение версии для публикации

Т.Г. Цагараева – сбор и анализ литературных источников, написание литературного обзора, проведение клинического эксперимента, проведение экспериментального исследования (аутофлюорисцентная стоматоскопия, мазки-соскобы), работа с фотоматериалами, подготовка и написание черновика рукописи;

К.А. Лукашова – сбор и анализ литературных источников, работа с цитологическими материалами в лаборатории, проведение экспериментального исследования (работа с дерматоскопом, определение показателя влажности), статистическая обработка данных, подготовка и написание черновика рукописи.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

CONTRIBUTION OF THE AUTHORS:

T.I. Sashkina – project administration, conceptualization, revision, and editing of the manuscript; interpretation of experimental results;

O.Yu. Guseva – concept and design of the experimental study; project administration, interpretation of experimental results, statistical data processing, revision and editing of the manuscript;

I.S. Kopeckiy – project administration, approval of the version for publication;

T.G. Tsagaraeva – collection and analysis of literature sources, writing a literature review, conducting a clinical experiment, conducting an experimental study (autofluorescence stomatoscopy, smears and scrapings), working with photographic materials, preparing and writing a draft of the manuscript;

K.A. Lukashova – collection and analysis of literature sources, working with cytological materials in the laboratory, conducting an experimental study (using a dermatoscope, determining the moisture content), statistical data processing, preparing and writing a draft of the manuscript.

All authors have approved the manuscript (version for publication) and agree to be accountable for all aspects of this work and to ensure that questions related to the accuracy and integrity of any part of it will be appropriately reviewed and resolved.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Для проведения исследования получено одобрение Локального Этического Комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), протокол № 251 от «19» мая 2025 года. Имеется письменное подтверждение информированного согласия каждого пациента на участие в исследовании.

ОБОСНОВАНИЕ

Хейлиты представляют собой группу патологических состояний, при которых воспалительный процесс может затрагивать красную кайму, слизистую оболочку и кожную часть губ [1]. Характерными особенностями хейлитов являются многообразие нозологических форм, сродство проявлений, изменчивость клинической картины под влиянием внешних и внутренних факторов, хроническое рецидивирующее течение и

способность к озлокачеству [2, 3, 4, 5]. Распространенность хейлитов по данным разных авторов составляет от 4% до 75%. Наиболее распространенными видами являются: метеорологический (10–23,68%), эксфолиативный (3–31,58%), актинический (0,46–37%), а также хроническая трещина губы (1–37%) [6, 7, 8, 9]. В современной научной литературе встречается термин «медикаментозный хейлит», обозначающий воспалительное поражение губ, возникающее в результате местного или системного воздействия лекарственных препаратов. Он может развиваться как следствие гиперчувствительности к медикаментозным компонентам, токсического влияния активных веществ или их метаболитов. Медикаментозный хейлит достаточно часто возникает на фоне приема ретиноидов [6, 10, 11]. Согласно современным международным рекомендациям, изотретиноин (системный ретиноид) является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения угревой болезни. Показано, что системный прием изотретиноина позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания более чем у 90% пациентов и позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза угревой болезни: повышенную продукцию кожного сала, нарушение ороговения кератиноцитов, воспаление и колонизацию *Propionibacterium acnes* [12]. Несмотря на свою эффективность, он имеет множество побочных эффектов. Примечательно, что те его свойства, которые полезны при угревой сыпи, приводят к осложнениям, и при этом хейлит остаётся наиболее распространённым побочным эффектом при приёме изотретиноина [12, 13, 14, 15]. Ретиноидный хейлит проявляется в виде сухости губ, трещин или шелушения [13].

Первые признаки изменения состояния губ обычно проявляются на 7–14-й день терапии и оказывают комплексное негативное влияние на качество жизни пациента: вызывают физический дискомфорт (сухость, жжение, трещины), провоцируют психологические переживания (тревожность, снижение самооценки), а также ограничивают социальную активность, коммуникацию из-за эстетических изменений [4].

В основе механизма действия ретиноидов лежит их способность избирательно связываться с ядерными рецепторами клеток кожи и красной каймы губ, включая рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноидные X-рецепторы (RXR). Это взаимодействие приводит к изменению экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток, что обеспечивает их мощное действие на гиперкератинизацию путем ингибирования данного процесса, что в свою очередь приводит к истончению эпителия кожи и красной каймы губ и нарушению процессов ороговения. Кроме этого, ретиноиды оказывают влияние на выработку себума (кожного сала, которое вырабатывается сальными железами и выполняет защитную функцию, предотвращая пересушивание кожи и защищая ее от внешних факторов), подавляя его продукцию. При снижении выработки себума нарушается гидролипидная плёнка и повышается трансэпидермальная потеря воды, что приводит к сухости губ, развитию асептического воспаления (эритема, шелушение, трещины) и возможному присоединению вторичной инфекции [16, 17, 18, 19].

Одной из тенденций развития современной медицины является превентивный подход, который позволяет предотвратить развитие клинической симптоматики на доклинической стадии. Для профилактики ретиноидного хейлита специалисты рекомендуют использовать определённые гигиенические средства в виде кремов, мазей, гелей, гигиенических помад, как правило на основе растительных масел и витаминов, способствующих поддержанию целостности эпителиального барьера и защите тканей губ от пересыхания [20]. Однако эффективность подобных средств ограничена, что объясняется совокупностью взаимосвязанных патогенетических и фармакокинетических механизмов развития ретиноидного хейлита и подчеркивает необходимость поиска и разработки более результативных профилактических и подходов.

Особый научный интерес в данном направлении представляет секретом мезенхимальных стромальных клеток (МСК). МСК выделяют различные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и

инсулиноподобный фактор роста (IGF), которые способствуют ангиогенезу, пролиферации клеток и ремоделированию тканей [21, 22, 23]. Существуют исследования, где показано, что МСК ускоряют заживление ран на модели заживления кожных ран, влияя как на миграцию дермальных фибробластов, так и на миграцию кератиноцитов [24].

Цель исследования.

Оценить эффективность профилактического косметического топического средства для губ на основе секрета мезенхимальных клеток в профилактике медикаментозного (ретиноидного) хейлита.

ДИЗАЙН И ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Было проведено одноцентровое, рандомизированное, проспективное, контролируемое, параллельное двойное слепое исследование. Работа проводилась на базе кафедры терапевтической стоматологии и медицинских подразделений Института стоматологии и кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ИБПЧ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Для проведения исследования получено одобрение этического комитета. В исследование вошли 20 пациентов (10 человек контрольная группа, 10 человек группа исследования; 12 мужчин и 8 женщин), средний возраст 23 ± 2 года. Критериями включения пациентов в исследования считались: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; пациенты, не имеющие сопутствующей соматической патологии, которым была назначена терапия системными ретиноидами в одинаковой дозировке (доза составляла 24 мг Акнекутана в сутки), здоровая красная кайма губ на момент начала ретиноидной терапии, отказ от использования каких-либо других средств для губ на время проведения исследования. Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; выявление аллергической реакции на компоненты средств.

Участникам исследования были предложены два варианта топического регенерирующего препарата, на основе запатентованной композиции в виде специализированного геля для ухода за красной каймой губ. Препараты имели идентичную основу и схожие органолептические свойства, однако различались по ключевому активному компоненту. Первый образец служил контрольным препаратом и не содержал биологически активных продуктов клеточного происхождения (применяла группа контроля). Второй образец представлял собой исследуемый препарат, отличительной особенностью которого было включение в состав секрета мезенхимальных стромальных клеток, содержащего запатентованный комплекс регуляторных белков и пептидных факторов (применяла группа исследования). Гель рекомендовали наносить на поверхность красной каймы губ по 2 капли 4 раза в день в течение 14 дней.

Методы исследования.

Клиническое обследование состояния красной каймы губ выполнялось с использованием основных методов (опрос, визуальный осмотр, пальпация губ), а также дополнительных инструментальных неинвазивных методик обследования: дерматоскопия, аутофлюорисцентная стоматоскопия, аппаратное измерение влажности губ, гистологическое исследование мазка-соскоба.

В рамках диагностического обследования дополнительно к стандартному визуальному осмотру выполнена дерматоскопия с применением цифрового дерматоскопа DermaLite III Pro HR (США). Ниже представлены фотоизображения, полученные в ходе исследования, с описанием дерматоскопической картины.



Рис.1 Клинический пример дерматоскопической картины здоровой красной каймы нижней губы пациента.

Fig. 2. Clinical example of a dermatoscopic image of a healthy vermilion border of a patient's lower lip.

На дерматоскопическом изображении визуализируется участок розовой красной каймы с параллельной продольно-бороздчатой структурой; картина соответствует нормальному рельефу эпителия красной каймы нижней губы (по типу физиологических складок).

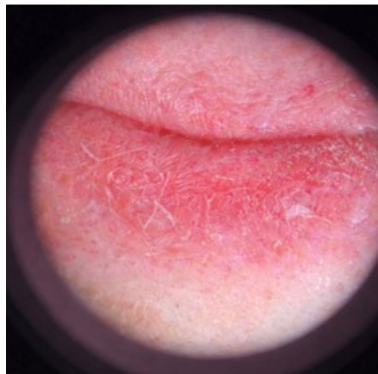


Рис.2 Клинический пример дерматоскопической картины красной каймы нижней губы пациента N контрольной группы на 14 день исследования.

Fig. 3 Clinical example of dermatoscopic picture of the red border of the lower lip of patient N from the control group on the 14th day of the study.

На дерматоскопическом изображении определяется участок ярко-розовой/эритематозной красной каймы с участками сухости, шелушением по типу мелких чешуек и неравномерной дискретной эритемой; картина соответствует поверхностному воспалительному процессу эпителия красной каймы нижней губы с признаками ксероза/хейлита.

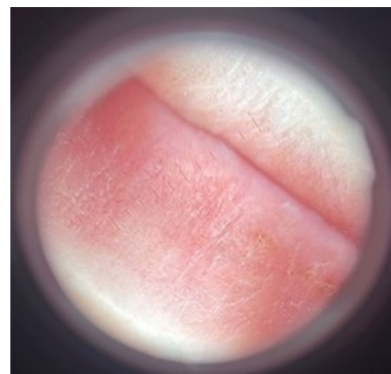


Рис.3 Клинический пример дерматоскопической картины красной каймы нижней губы пациента M группы исследования на 14 день исследования.

Fig. 4. Clinical example of dermatoscopic picture of the red border of the lower lip of patient M of the study group on the 14th day of the study.

На дерматоскопическом изображении визуализируется участок диффузно розовой красной каймы с более интенсивной, но равномерной эритемой по краю, тонкими поверхностными линейными бороздками; картина соответствует поверхностной реактивной/воспалительной гиперемии эпителия красной каймы нижней губы.

Для объективизации состояния тканей красной каймы губ и выявления патологических изменений, мало различимых при стандартном осмотре в белом свете, применяли метод аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФС), (Рис.4).



А.

Б.

Рис. 4. Примеры фотографий красной каймы губ при визуальном осмотре (А) и при проведении АФС (Б) у пациента К.

Fig. 4. Examples of photographs of the red lip border during visual examination (А) and during AFS (Б) in patient К.

Метод аутофлуоресцентной стоматоскопии основан на способности тканей излучать собственную флуоресценцию при возбуждении светом с длиной волны $\sim 375\text{--}450$ нм. Аутофлуоресцентную стоматоскопию проводили с помощью комплекта АФС-Д («Полироник», Россия), который состоит из аппарата медицинского назначения АФС-400 и специальных светофильтров для наблюдения эндогенной флуоресценции биологических тканей. Светофильтры представлены в виде комплекта очков для врача: желтые очки позволяют проводить оценку свечения в широком, зеленые очки - в узком спектре. Использование аппарата АФС- 400 позволяет оценивать степень кератинизации эпителия красной каймы губ по характеристикам аутофлуоресцентного свечения, что делает метод информативным при диагностике и динамическом наблюдении хейлитов. В норме красная кайма губа при аутофлуоресценции, ввиду значительной пигментации, имеет приглушенное темно-зеленое свечение равномерное свечение, здоровые участки слизистой оболочки зеленое свечение. Очаги гиперкератоза дают снежно-белое свечение, так как кератин и связанные белки изменяют спектр отражения и поглощения света, очаги воспаления тканей – более темное (эффект темного пятна) свечение, красного цвета свечение возникает при наличии эндогенных порфиринов – продуктов жизнедеятельности патогенной микрофлоры.

Изменения внешнего вида губ оценивались на четырнадцатый день использования геля. Полученные изображения фиксировались в стандартных условиях (постоянное расстояние (30 см), отсутствие внешнего освещения), при этом губы пациента были сомкнуты, мышцы лица не напряжены. Фотодокументирование производилось на камеру мобильного телефона с помощью клипсы-держателя и оптической фильтр-насадки.

Наличие патологий красной каймы губ (гиперкератоз, воспаление) проводилось по визуальному анализу. Оценку проводили трое независимых экспертов, не информированных о клиническом эксперименте. Фотографии, отобранные для валидации, были представлены в случайном порядке. Была разработана фоточисловая шкала для визуального представления оценки площади очага белого и темного свечения, которая включала следующие значения: **0 баллов** - здоровая красная кайма (равномерное темно-зеленое свечение); **1 балл** - очаги белого свечения и зоны «темного пятна» занимают до 10 % поверхности красной каймы верхней/нижней губы; **2 балла** - очаги белого свечения и зоны «темного пятна» занимают от 11% до 30% поверхности; **3 балла** - очаги белого свечения и зоны «темного пятна» занимают от 31% до 50% поверхности; **4 балла** - очаги белого свечения и «темного пятна» занимают более 50% поверхности. Верхняя и нижняя губа оценивались по отдельности с последующим суммированием баллов.

Для оценки уровня увлажнённости тканей проводилось аппаратное измерение влажности губ с использованием корнеометра (Courage + Khazaka electronic GmbH Corneometer® CM 825, Германия), основанного на измерении электрической ёмкости

поверхностных слоёв эпителия, что позволяет количественно оценить уровень гидратации тканей. Измерения выполнялись до нанесения геля и на 14-й день исследования с последующим расчетом средних значений по шести точкам: верхняя и нижняя губа, три зоны (правая, срединная и левая). В качестве референсных значений влажности использовали следующую шкалу: низкая влажность <30 AU, нормальная влажность 40–60 AU, высокая влажность >60 AU [27-28].

Для оценки процессов ороговения эпителия проводили цитологическое исследование мазков-соскобов с красной каймы губ. Материал получали методом поверхностного соскоба стерильным инструментом с границы поражённого участка красной каймы губ и слизистой оболочки губы, после чего мазки фиксировали и окрашивали согласно протоколу окрашивания Н & Е (гематоксилином и эозином). Индекс кератинизации эпителия (ИК) определяли путем подсчета процента безъядерных клеток (по Данилевскому). В полученных препаратах осуществляли микроскопический подсчёт клеточных элементов с определением доли ороговевающих клеток. Число изучаемых клеток умножали на 100 и делили на общее количество клеток в поле зрения. На основании полученных данных рассчитывали индекс кератинизации, отражающий степень ороговения эпителия красной каймы губ. Сравнение данных осуществляли со следующими референсными значениями по ИК: 0–25% - низкая кератинизация; 25–50% - умеренная кератинизация (норма); 50–100% - высокая кератинизация [25,26].

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета STATISTICA на персональном компьютере. Уровень статистической значимости различий принимался не менее 5 % ($p < 0,05$). Для анализа данных применяли непараметрические методы, поскольку распределение большинства показателей отличалось от нормального. Для оценки различий между независимыми выборками (группа исследования и группа контроля) использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Для сравнения показателей внутри зависимых выборок (до и на 14 день исследования) применяли критерий Вилкоксона для зависимых выборок (Wilcoxon Matched Pairs Test).

Результаты описательной статистики представлены в виде среднего, стандартного отклонения и ошибки среднего ($M \pm SD \pm SE$), а также медианы и межквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$).

Межэкспертную согласованность определяли с помощью внутриклассового коэффициента корреляции (ICC).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При оценке результатов аутофлуоресцентной стоматоскопии обнаружено достоверное различие между группой исследования и группой контроля у всех экспертов.

Результаты оценки экспертов аутофлуоресцентных изображений губ между собой достоверно не отличались ($p > 0,05$). Значение ICC составило 0,98, что соответствует отличной (excellent) согласованности оценок между экспертами.

В группе исследования средние значения фоточисловой шкалы были статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что отражает меньшую распространённость патологических изменений красной каймы губ.

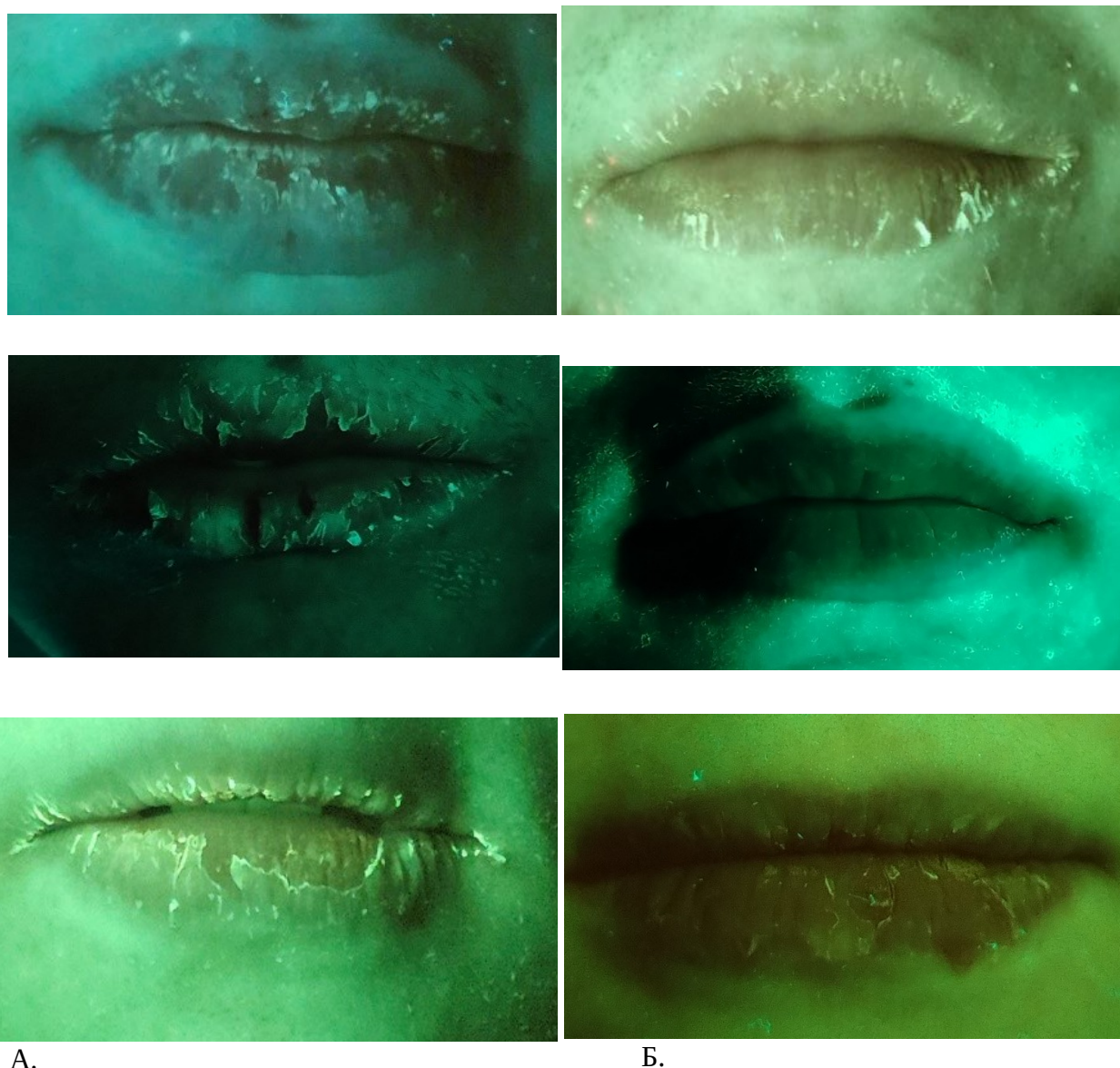
Таблица 1. Результаты экспертной оценки красной каймы губ (АФС диагностика) в группах.

Table 1. Results of the expert assessment of the red lip border (AFS diagnostics) in the groups

		Эксперт 1	Эксперт 2	Эксперт 3
Группа контроля	$M \pm SD \pm SE$	$6,5 \pm 1,18 \pm 0,37$	$6,4 \pm 1,07 \pm 0,34$	$6,1 \pm 1,1 \pm 0,35$
	Me [Q25; Q75]	7 [5,25; 7]	6 [6; 7]	6 [5; 7]
Группа исследования	$M \pm SD \pm SE$	$4 \pm 1,05 \pm 0,33$	$3,6 \pm 0,97 \pm 0,31$	$3,7 \pm 0,82 \pm 0,26$
	Me [Q25; Q75]	4 [3; 5]	3,5 [3; 4]	3,5 [3; 4]
p		0,0009	0,0003	0,0004

p – уровень значимости различий между группами контроля и исследования

Для наглядного представления и сравнительного анализа на рис. 5. представлены примеры фотографий красной каймы губ пациентов из группы исследования и группы контроля, визуализированные в режиме аутофлуоресценции (АФС) на 14 день приема ретиноидов.



А.

Б.

Рис. 5. Фотографии красной каймы губ при проведении АФС на 14 день исследования в группе контроля (А) и группе исследования (Б).

Fig. 5. Photographs of the red lip border during AFS on day 14 of the study in control group (A) and study group (B).

По данным анализа показателей влажности красной каймы губ исходно статистически значимых различий между группой контроля и группой исследования

выявлено не было ($p = 0,701$). На фоне системной терапии ретиноидами в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня гидратации тканей красной каймы губ по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), что подтверждает развитие выраженной сухости губ как одного из побочных эффектов ретиноидной терапии. При этом после двух недель применения топического средства медианные значения влажности в группе исследования были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,0002$), что свидетельствует о менее выраженном снижении гидратации тканей при использовании геля с секретом мезенхимальных стромальных клеток (см. табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки влажности (AU) красной каймы губ в группах.

Table 2. The results of an assessment of the moisture content of the red lip rim in the groups.

		До	После
Группа контроля	M $\pm$ SD $\pm$ SE	51,24 $\pm$ 4,05 $\pm$ 1,28	15,73 $\pm$ 1,84 $\pm$ 0,58*
	Me [Q25; Q75]	50,69 [48,10; 55,10]	16,28 [13,65; 17,55]
Группа исследования	M $\pm$ SD $\pm$ SE	51,98 $\pm$ 4,34 $\pm$ 1,37	25,36 $\pm$ 1,34 $\pm$ 0,42*
	Me [Q25; Q75]	51,17 [49,80; 55,78]	24,98 [24,20; 26,65]
p		0,701	0,0002

p – уровень значимости различий между группами контроля и исследования

* – достоверно значимые отличия внутри группы до и после нанесения геля.

Согласно результатам анализа индекса кератинизации эпителия красной каймы губ, исходные значения показателя в группе контроля и группе исследования статистически значимо не различались ($p = 0,957$), что указывает на сопоставимое исходное состояние процессов ороговения эпителия в обеих группах. После двух недель системной ретиноидной терапии в обеих группах выявлено достоверное снижение индекса кератинизации по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), отражающее угнетение процессов ороговения эпителия красной каймы губ. При межгрупповом сравнении показателей после применения геля установлено, что в группе исследования медианные значения индекса кератинизации были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,0002$), что свидетельствует о менее выраженном снижении степени кератинизации эпителия при использовании геля с секретом мезенхимальных стромальных клеток (см. табл. 3).

Таблица 3. Результаты оценки индекса кератинизации эпителия красной каймы губ в группах.

Table 3. Results of the assessment of the keratinization index of the red lip border epithelium in the groups.

		До	После
Группа контроля	M $\pm$ SD $\pm$ SE	33,1 $\pm$ 4,5 $\pm$ 1,4	8,4 $\pm$ 1,5 $\pm$ 0,5*
	Me [Q25; Q75]	33,5 [28,5; 36,5]	8,5 [7,2; 9,0]
Группа исследования	M $\pm$ SD $\pm$ SE	33,0 $\pm$ 3,7 $\pm$ 1,2	17,5 $\pm$ 3,0 $\pm$ 1,0*
	Me [Q25; Q75]	33,0 [30,2; 35,0]	17,5 [15,2; 19,8]
p		0,957	0,0002

p – уровень значимости различий между группами контроля и исследования

* – достоверно значимые отличия внутри группы до и после нанесения геля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проведённое пилотное исследование продемонстрировало, что применение регенерирующего геля для губ на основе секрета мезенхимальных стромальных клеток

является более эффективным средством профилактики медикаментозного (ретиноидного) хейлита по сравнению с контрольным гелем, не содержащим биологически активных клеточных компонентов.

На фоне системной терапии изотретиноином у всех пациентов отмечались признаки поражения красной каймы губ, однако в группе исследования выраженность патологических изменений была статистически значимо ниже. Это подтверждено результатами аутофлуоресцентной стоматоскопии (меньшая площадь очагов воспаления и гиперкератоза), более высоким уровнем гидратации тканей и достоверно менее выраженным снижением индекса кератинизации эпителия по сравнению с группой контроля. Полученные данные свидетельствуют о способности секрета МСК частично компенсировать негативное влияние ретиноидов на эпителиальный барьер губ, поддерживать процессы регенерации и снижать выраженность асептического воспаления.

Результаты исследования обосновывают необходимость дальнейших исследований с расширением выборки и увеличением сроков наблюдения для подтверждения полученных эффектов и оценки их долгосрочной устойчивости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Umarova KV, Denisova MA. Rasprostranennost` i struktura zabolevanij губ sredi pacientov otdeleniya zabolevanij slizistoj obolochki rta FGBU „CzNIISiChLX“ Minzdrava Rossii. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2015;3:36—38
2. Anisimova IV, Nedoseko VB, Peremotin AA. An integrated approach to the diagnosis and treatment of lip diseases. *Institute of Dentistry*. 2006;30:84-87.
3. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Umarova KV, Denisova M.A. Sovremenny`e vozmozhnosti lecheniya xejlita. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2016; 3 (79): 36—38
4. Krixeli N.I., Brusenina N.D., Ry`balkina E.A. Zabolevaniya губ v e`steticheskoy stomatologii. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2012;5(4):57-64.
5. Sharapkova AM, Zy`kova OS. XEJLITY: obshhie voprosy` diagnostiki *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2022.21(5):22-32.
6. Uspenskaya OA, Spiridonova SA, Syurnyaeva EO, Zhirnova NG. Xejlity`. Sovremenny`j vzglyad na problem. *Problemy` stomatologii*. 2022;2:37-43. doi: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-37-43
7. Narayanan D, Rogge M. Cheilitis: A Diagnostic Algorithm and Review of Underlying Etiologies. *Dermatitis*. 2024;35(5):431-442. doi:10.1089/derm.2023.0276
8. Qiu XM, Jiang L. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021;39(2):238-244. doi:10.7518/hxkq.2021.02.019
9. Krixeli NI, Brusenina ND, Ry`balkina EA, Pustovojt E.V. Zabolevaniya губ. *Prakticheskaya medicina*. 2016;105 ISBN 978-5-98811-371-3.
10. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis - How to Classify Cheilitis?. *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):342-351. doi:10.20471/acc.2018.57.02.16
11. Schwarz I, Bokanovic D, Aberer W. Schleimhautrekrankungen aus allergologischer Sicht [Mucosal diseases from an allergological perspective]. *Hautarzt*. 2016;67(10):780-785. doi:10.1007/s00105-016-3866-3
12. Potekaev NN, Zhukova OV, Lvov AN, Kornyat MS, Bondarenko VV. The efficacy and safety profile of systemic isotretinoin in the treatment of patients with severe acne in real clinical practice. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(3-2):185-194. (In Russ.) doi:10.17116/klinderma202120032185
13. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. Published 2018 Nov 24. doi:10.1002/14651858.CD009435.pub2

14. Akman TC, Yazici M, Atila A, Mertoglu C. Analysis of Isotretinoin-Induced Alterations in the Levels of Plasma Trace Elements: Investigation of the Relationship Between Magnesium, Phosphorus, Potassium, Zinc, and Treatment-Related Side Effects. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(11):4858-4868. doi:10.1007/s12011-023-04053-9
15. Ornelas J, Rosamilia L, Larsen L, et al. Objective assessment of isotretinoin-associated cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):153-155. doi:10.3109/09546634.2015.1086477
16. Grib AA, Mustafina GR. Retinoidy` kak osnova terapii akne: rol` sistemny`x i topicheskix preparatov. *Nauchno-prakticheskij e`lektronny`j zhurnal Alleya Nauki*. 2024;9(96)
17. Matushevskaja EV, Svirshchevskaja EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature) (in Russian only). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(5):18-23. (In Russ.) doi:10.17116/klinderma20181705118
18. Bolognia JL, Jorizzo JJ, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, Heymann WR, Hruza GJ, Mancini AJ, McGrath J, Patterson JW., Schwarz T. *Dermatology*, 3rd edition. Elsevier. 2012
19. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. McGraw-Hill. 2012.
20. Kothari R, Pol D, Asnani D, Deoghare S, Kumar A, Buccha Y. Comparative Study Between Tacrolimus 0.1% Ointment Versus Topical White Soft Petrolatum Jelly in the Treatment of Oral Retinoid-Induced Cheilitis. *Indian J Dermatol*. 2024;69(2):202. doi:10.4103/ijd.ijd_67_23
21. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1852. Published 2017 Aug 25. doi:10.3390/ijms18091852
22. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011;9(1):11–15.
23. Zorina AV, Xabarov AV, Mixajlova EV. Sekretom mezenximal`ny`x kletok: vozmozhnosti primeneniya v stomatologii. *Stomatologiya segodnya*. 2023;5(2):45–51.
24. Minev T, Balbuena S, Gill JM, Marincola FM, Kesari S, Lin F. Mesenchymal stem cells - the secret agents of cancer immunotherapy: Promises, challenges, and surprising twists. *Oncotarget*. 2024;15:793-805. Published 2024 Nov 22. doi:10.18632/oncotarget.28672
25. Pat. RU 2210770 C2. Sposob opredeleniya sostoyaniya slizistoj obolochki polosti rta. 18.11.2001. 1 s.
26. Oreshaka OV, Nedoseko VB, Varshavskij BYa. Ocenka kliniko-laboratorny`x pokazatelej sostoyaniya polosti rta i slyunny`x zhelez u zhenshhin s xirurgicheskoy menopauzoy na fone sistemnoj zamestitel`noj gormonal`noj terapii. *Stomatologiya*. 2018;6:4–11.
27. Gunt HB, Levy SB. Effect of Race on Lower Lip Hydration. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17(1):28-32.
28. Aiello L. M. Evaluation of operational parameters for clinical evaluation of skin hydration by corneometry method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;61 doi: 10.1590/s2175-97902025e23182
29. Sokolov AA, Dovgiy AI, Kolesnikova A. Stem cell material and method for its production. Patent № 2644650 Russian Federation.