

Мочевина — «золотой стандарт» терапии ксероза кожи

© В.А. ОХЛОПКОВ¹, И.В. КОМАРОВСКИЙ², С.В. СКАЛЬСКИЙ²

¹Медицинская академия АО «ГК «МЕДСИ», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ксероз — многогранное и часто встречающееся состояние кожи, часто проявляется как единственный симптом, но может сопровождать такие хронические кожные или системные заболевания, как атопический дерматит, псориаз, фолликулярный кератоз, сахарный диабет и др. Дополнительными причинами ксероза являются дефицит натурального увлажняющего фактора (NMF), дефицит липидов рогового слоя кожи, а также уменьшение собственной сети влаги кожи, образованной водными каналами — аквапоринами. В большинстве случаев пациенты могут эффективно лечить ксероз с помощью эмоленгов. Применение смягчающих и увлажняющих средств — обязательный компонент базисной наружной терапии хронических дерматозов, потенцирует лечебное (в том числе противовоспалительное) действие топических кортикостероидов и снижает риск развития побочных эффектов. Лечебно-косметические средства применяют не только для нормализации уровня трансэпидермальной потери воды, но и для восстановления барьерных свойств эпидермиса. Мочевина — хорошо изученный компонент NMF, широко используется в клинической практике для уменьшения сухости и гиперкератоза кожи. Увлажняющую активность мочевины можно увеличить путем сочетания ее с церамидами, гликоглицеролом и другими компонентами NMF.

Ключевые слова: ксероз кожи, сухость кожи, филаггин, натуральный увлажняющий фактор (NMF), аквапорины, мочевина, барьерная функция кожи, церамиды, гликоглицерол, трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ).

Охлопков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3515-6027>

Комаровский И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1911-939X>

Скальский С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Охлопков В.А., Комаровский И.В., Скальский С.В. Мочевина — «золотой стандарт» терапии ксероза кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):78-83. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901178>

Urea — the gold standard for skin xerosis therapy

© V.A. OKHLOPKOV¹, I.V. KOMAROVSKY², S.V. SKALSKY²

¹Medical Academy of MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia;

²Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

ABSTRACT

Xerosis is a multifaceted and common skin condition, often manifested as the only symptom, but can accompany such chronic skin or systemic diseases as atopic dermatitis, psoriasis, follicular keratosis, diabetes mellitus, etc. Additional causes of xerosis are deficiency of the natural moisturizing factor (NMF), deficiency of lipids of the stratum corneum of the skin, as well as a decrease in the skin's own moisture network formed by water channels — aquaporins. In most cases, patients can effectively treat xerosis with emollients. The use of emollients and moisturizers is an indispensable component of the background external therapy of chronic dermatoses, potentiates the therapeutic (including anti-inflammatory) effect of topical corticosteroids and reduces the risk of side effects. Medical and cosmetic products are used not only to normalize the level of transepidermal water loss, but also to restore the barrier properties of the epidermis. Urea, a well-studied component of NMF, is widely used in clinical practice to reduce dryness and hyperkeratosis of the skin. The moisturizing activity of urea can be increased by combining it with ceramides, glycolglycerol and other components of NMF.

Keywords: xerosis of the skin, skin dryness, phyllagrin, natural moisturizing factor (NMF), aquaporins, urea, skin barrier function, ceramides, glycolglycerol, transepidermal water loss (TEWL).

Okhlopov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3515-6027>

Komarovsky I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1911-939X>

Skalsky S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>

TO CITE THIS ARTICLE:

Okhlopov VA, Komarovskiy IV, Skalsky SV. Urea — the gold standard for skin xerosis therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(1):78-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901178>

Автор, ответственный за переписку: Охлопков В.А. —
e-mail: okhlopkov.va@yandex.ru

Corresponding author: Okhlopov V.A. —
e-mail: okhlopkov.va@yandex.ru

Ксероз кожи — состояние, при котором наблюдается чрезмерная сухость кожи вследствие изменения ее гидролипидной мантии, что проявляется шелушением, ощущением стянутости, зудом, появлением микротрещин, раздражением, а в некоторых случаях и присоединением кожных инфекций ввиду снижения барьерной функции [1].

Синдром сухой кожи лежит в основе многих патологических состояний кожи и ее придатков — атопического дерматита (АД), ихтиоза, врожденных кератодермий, астеатотической экземы, фотостарения кожи, псориаза и некоторых других [2].

Ксероз является распространенной дерматологической патологией, протекает как хронически, так и остро из-за влияния экзогенных (факторы окружающей среды), эндогенных (прием определенных лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, заболевания почек и желчевыводящих путей) факторов и связан с возрастом (табл.) [3, 4].

Медицинский скрининг жителей Германии продемонстрировал, что каждый третий в возрасте от 16 до 70 лет (29,4%) страдает от ксероза кожи [5]. Распространенность ксероза возрастает с увеличением возраста [5, 6]. В пожилом возрасте (средний возраст 83,6 года) ксероз кожи наблюдался в 99,1% случаев [7, 8]. Известно, что ксероз кожи часто встречается у больных АД. Данные исследований KIGGS (исследования здоровья детей и подростков в Германии) показали, что распространенность АД у детей и подростков составляет 13,2% [9, 10].

Своевременное выявление, диагностика и лечение ксероза кожи имеет большое значение, так как развивающееся в результате ксероза нарушение эпидермального барьера способствует повышению чувствительности кожи к факторам окружающей среды (воздействие аллергенов, бактериальных и грибковых патогенов), что может провоцировать возникновение атопического и контактного дерматита, а также других дерматозов [11].

Коррекция сухости кожи является обязательным компонентом базисной наружной терапии хронических дерматозов — псориаза, ихтиоза, АД и др., поскольку смягчение/увлажнение делает кожу менее чувствительной к ирритантам, бактериальным и контактным аллергенам [12–14]. Применение смягчающих и увлажняющих средств потенцирует лечебное действие (в том числе противовоспалительное) топических кортикостероидов и снижает риск развития побочных эффектов.

Ксероз кожи можно рассматривать как нарушение естественной барьерной функции кожи, приводящее к снижению ее гидратации [4]. Уровень гидратации рогового слоя — важный индикатор его барьерных свойств. Применение лечебно-косметических средств способствует восстановлению барьерной структуры эпидермиса и нормализации уровня трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) [15–18].

В последнее время барьерная функция кожи вызывает все больший интерес исследователей в связи с тем, что ее состоятельность напрямую влияет на те-

Таблица. Причины ксероза кожи

Table. Causes of skin xerosis

| Причина | Пример заболеваний/триггеров |
|---|--|
| Дерматологические расстройства | |
| Воспалительные дерматозы | Атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, экзема, псориаз, себорейный дерматит, периоральный дерматит |
| Генетические дерматозы | Ихтиоз |
| Инфекционные дерматозы в хронической стадии | Микозы, чесотка, бактериальные инфекции |
| Неопластические процессы | Кожные лимфомы |
| Внутренние болезни | |
| Эндокринные и метаболические расстройства | Хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания печени и желчного пузыря, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, синдром мальабсорбции |
| Воспалительные заболевания | Хронические воспалительные заболевания кишечника, ревматические заболевания |
| Инфекционные заболевания | Гельминтозы, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция |
| Гормональные изменения | Менопауза, беременность |
| Гематологические и лимфопролиферативные заболевания | Миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз), лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома |
| Психиатрические заболевания | Обсессивно-компульсивное расстройство, анорексия, алкогольная и наркотическая зависимость |
| Нарушения питания | Гиповитаминоз А, D, РР |
| Прием лекарственных препаратов | Ретиноиды, глюкокортикостероиды, диуретики, статины, бета-блокаторы, антиаритмические средства, оральные контрацептивы/антиандрогены, цитостатики |

чение АД, экземы и других заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной сухостью кожи.

В основе патогенеза ксероза лежат 3 ключевых момента:

- уменьшение уровня натурального увлажняющего фактора (NMF);
- изменения в составе межклеточного липидного слоя;
- нарушения собственной системы увлажнения кожи, образованной водными каналами — аквапоринами [19].

Особое значение в формировании сухости кожи придают изменениям NMF и липидов рогового слоя [20, 21].

NMF — это комплекс водорастворимых низкомолекулярных соединений органической и неорганической природы, способных за счет осмотической активности притягивать и удерживать молекулы воды [22, 23].

Исследования увлажненности рогового слоя эпидермиса в разных условиях позволили установить, что комплекс NMF способен захватывать воду из внешней среды и удерживать ее при сухом климате [22]. NMF представляет собой продукт распада белка филлагрина в роговом слое и играет ключевую роль в процессах гидратации кожи (**см. рисунок**) [24].

В состав NMF входят такие гидрофильные вещества, как мочевина, молочная, пирролидонкарбоновая кислоты, аминокислоты (аланин, аргинин, глицин, гистидин, лейцин, лизин, серин, треонин), аммиак и неорганические соли. Концентрация NMF в эпидермисе всегда снижена при ксерозе, АД и ихтиозе [25].

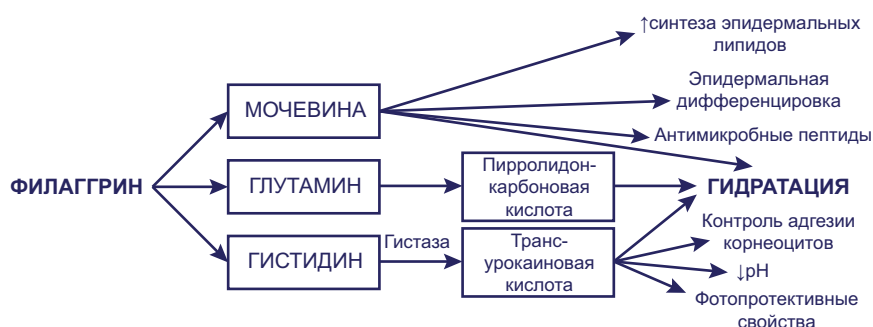
Регулярное использование сильнощелочных моющих средств, горячая вода, ультрафиолетовое облучение могут привести к уменьшению содержания NMF в роговом слое кожи. Доказано также, что NMF — эстрогензависимый компонент, поэтому вторичная сухость кожи всегда развивается у женщин в перименопаузальный период на фоне возрастной гипоестрогении [26].

Значение компонентов NMF для поддержания гомеостаза рогового слоя сложно переоценить: они обладают выраженными увлажняющими свойствами, поддерживают кислотный уровень pH кожи, контролируют сцепление корнеоцитов и стимулируют эпидермальную дифференцировку; увеличивают синтез липидов кератиноцитами, повышая активность ферментов сфинголипидного метаболизма (таких как палмитолтрансфераза, холестеролсинтетаза, сфингомиелиназа и др.) [27, 28]. Клинически дефицит NMF проявляется шелушением кожи, зудом, ощущением стянутости, появлением трещин. Среди компонентов NMF, используемых в препаратах для местного применения, наиболее известны мочевины [29], молочная [30] и пирролидонкарбоновая [31] кислоты. Наиболее изучена из них мочевина. Она не только эффективно увлажняет кожу, но и улучшает ее барьерную функцию. К тому же одним из полезных свойств мочевины является способность усиливать проникновение других активных компонентов в более глубокие слои кожи, уменьшать зуд, а в более высоких концентрациях — оказывать кератолитический эффект [4].

Благодаря своим увлажняющим и кератолитическим эффектам мочевины используют для лечения дерматологических заболеваний кожи уже более столетия [32]. В последние годы установлены новые важные механизмы ее действия: геномный и транскриптомный анализы показали, что мочевина стимулирует экспрессию ряда эпидермальных антимикробных и транспортных белков. При исследовании эффектов мочевины на кожу в сравнении с плацебо продемонстрировано, что применение крема на основе мочевины в течение нескольких часов уменьшало ТЭПВ и тем самым улучшало барьерную функцию кожи.

Мочевина стимулировала экспрессию антимикробных пептидов — кателицидина и бета-дефензина-2, способствовала увеличению образования ферментов, ответственных за синтез липидов.

Мочевина способна удерживать воду внутри эпидермиса. В концентрациях до 10% мочевины приме-



Компоненты натурального увлажняющего фактора.
Components of natural moisturizing factor

няют для терапии ксероза, в том числе сопровождающегося зудом, для устранения сухости кожи и для увлажнения. В концентрациях 10–25% она вызывает конформационные изменения в белковых структурах кожи и таким образом способствует отшелушиванию эпидермиса без влияния на физиологию и целостность кожи. В концентрациях свыше 25% кератолитический эффект мочевины более выражен, что часто используется для терапии гиперкератозов. В высоких концентрациях и при использовании окклюзионных повязок мочевина способна растворять твердый кератин ногтей, поэтому ее применяют для лечения онихомикозов в комплексе с антигрибковыми препаратами.

Основные эффекты мочевины:

- увлажняющий;
- уменьшающий ТЭПВ;
- стимулирующий эпидермальную дифференцировку;
- увеличивающий синтез липидов кератиноцитами (за счет повышения активности ферментов сфинголипидного метаболизма);
- улучшающий барьерную функцию кожи (за счет усиления механизмов восстановления кожи);
- противомикробный (за счет выработки кератиноцитами антимикробных пептидов);
- кератолитический [33–36].

В сочетании с церамидами, витаминами, парафином, глицерином, гликоглицеролом и другими компонентами NMF (например, молочной кислотой) гидратирующий эффект мочевины увеличивается [37–41]. Кроме того, эффективность применения мочевины определяется лекарственной формой препаратов. Более интенсивное и продолжительное действие оказывают эмульсии типа «вода в масле» по сравнению с эмульсиями типа «масло в воде» [42].

В сухой коже содержание мочевины значительно снижено, а применение препаратов, содержащих мочевину, способно компенсировать дефицит мочевины в коже. С увеличением концентрации (от 2 до 15%) растет и гидратирующая способность мочевины. В ряде исследований в результате комбинирования средств, содержащих 5 или 10% мочевины, с пантенолом, бисабололом [43], церамидами и молочной кислотой [44] установлено, что лучшими гидратирующими свойствами обладали такие комбинированные препараты, чем комбинации без мочевины.

В 2 двойных слепых клинических исследованиях для терапии пациентов с ксерозом применяли комплексное увлажняющее средство, состоящее из комбинации мочевины (10%), дополнительных компонентов NMF и липидов рогового слоя. В качестве контрольного образца использовали инертную основу, не содержащую активных веществ. В отличие от препаратов с инертной основой комплексное увлажняющее средство в течение 2 нед значительно увеличивало содержание мочевины в роговом слое, а так-

же улучшало гидратацию и барьерную функцию кожи. В процессе исследования продемонстрировано, что увлажняющая композиция активирует экспрессию аквапоринов [45].

Аквапорины — это семейство водных каналов, ответственных за транспортировку воды в тканях по всему организму. Аквапорин-3 (AQP-3) — преобладающий канал, расположен в эпидермисе, транспортирует воду и глицерин. Уровень AQP-3 снижается в сухой коже, что и приводит к увеличению ТЭПВ [46].

Более того, увлажняющая композиция стимулировала экспрессию генов, принадлежащих к комплексу эпидермальной дифференцировки, что свидетельствует о перспективности применения такой композиции при АД, ихтиозе и псориазе.

Комплекс эпидермальной дифференцировки также играет решающую роль в синтезе ω -О-ацилцерамидов, истощение которых считается признаком дисфункции кожного барьера [45].

В 2 одноцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых испытаниях протестированы 2 композиции с соответствующими базовыми основами, обогащенными только мочевиной и молочной кислотой. Обе увлажняющие композиции содержали компоненты NMF (в том числе мочевину и молочную кислоту), церамид-3 и гликоглицерол, последний, как было показано, стимулирует образование AQP-3 в сухой коже. Увлажняющие композиции были изготовлены по типу эмульсии «вода в масле».

Первая композиция *Eucerin Urea Repair Plus Lotion* содержала 5% мочевины, вторая — 10% мочевины. Результаты исследований показали, что обе композиции в отличие от базовых основ значительно улучшали увлажнение и барьерную функцию кожи, а также уменьшали ТЭПВ. Видимый эффект проявлялся на 1–2-й неделе терапии и сохранялся как минимум 6 дней после прекращения лечения [19].

В исследовании К.А. Jung продемонстрировано, что увлажняющая композиция с 10% мочевины после 4 нед лечения больных псориазом значительно улучшала гидратацию и барьерную функцию кожи. Кроме того, значительно уменьшились десквамация и зуд [47].

Эта же увлажняющая композиция продемонстрировала хорошие результаты и переносимость при лечении ксероза кожи у больных сахарным диабетом. Известно, что у 30–70% пациентов, страдающих диабетом, есть сопутствующие проблемы с кожей. Увлажняющую композицию, содержащую 10% мочевины, молочную кислоту и другие компоненты NMF, церамид-3 и гликоглицерол, наносили дважды в день в течение 2 нед на проблемные участки кожи на руках, ногах и стопах. Высокое содержание увлажняющих компонентов значительно уменьшало клинические и субъективные симптомы ксероза (ощущение стянутости, зуд, шелушение) [48]. В другом исследовании применение мочевины спо-

собствовало профилактике развития диабетической стопы [49, 50].

В мультицентровом исследовании, проведенном в 6 странах среди 1299 больных с ксерозом различной степени тяжести (от легкой до тяжелой) как единственным симптомом либо в составе хронических заболеваний (псориаз, сахарный диабет, фолликулярный кератоз), авторы использовали дерматокосметические средства, содержащие мочевины, керамиды, гликоглицерол и другие компоненты NMF, применяя их дважды в день в течение 4 нед. По завершении исследования отмечено значительное уменьшение тяжести проявления ксероза (на 91%), в том числе у больных хроническими заболеваниями, такими как псориаз и фолликулярный кератоз [51].

Выводы

В дерматологии мочевины используются для лечения широкого спектра заболеваний кожи, сопровождающихся сухостью (ихтиоз, атопический, контактный, себорейный дерматит, псориаз), а также онихомикоза [52]. Как правило, побочные реакции на мочевины встречаются редко и проявляются ощущением жжения или раздражения при нанесении на поврежденную кожу средств, содержа-

щих высокую концентрацию мочевины [53]. Обзор средств, содержащих мочевины, показал, что большинство неблагоприятных реакций возникало не на саму мочевины, а на добавленные вспомогательные вещества [52].

Исходя из научных данных, можно сделать заключение, что мочевины являются «золотым стандартом» в терапии ксероза. Она не только эффективно увлажняет кожу, но и улучшает ее барьерную функцию, а также собственные защитные и гидратационные механизмы кожи. Мочевина увеличивает проникновение активных ингредиентов в кожу и оказывает противозудное, а при более высоких концентрациях — кератолитическое действие.

При выборе концентрации мочевины и формы препарата следует учитывать индивидуальное состояние кожи больного и его заболевание. С точки зрения гидратирующего действия мочевины средства, содержащие комбинацию мочевины, керамидов и NMF, более эффективны. При использовании эмульсий типа «вода в масле» эффект может быть более длительным, чем при использовании эмульсий типа «масло в воде».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сирмайс Н.С., Цыкин А.А., Кузнецова Ю.К. Ксероз кожи. Решение проблемы наружными средствами. *ПМЖ*. 2015;9:82. Sirmajs NS, Tsykin AA, Kuznetsova YuK. Xerosis of the skin. The solution to the problem by external means. *RMZH*. 2015;9:82. (In Russ.)
2. Притуло О.А., Горбенко А.В. Эмоленты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012;2:45. Pritulo OA, Gorbenko AV. Emollients and medical technologies for the correction of dry skin syndrome in dermatological and cosmetological practice. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2012;2:45. (In Russ.)
3. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):37-42.
4. Augustin M, Wilschmann-Theis D, Körber A, Kersch M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis — a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(7):3-33. <https://doi.org/10.1111/ddg.13906>
5. Augustin M, Kirsten N, Körber A, Wilschmann-Theis D, Kersch M, Itschert G, Staubach-Renz P, Maul T, Zander N. Prevalence, Predictors and Comorbidity of Dry Skin in the General Population. *Br J Dermatol*. 2018 (submitted). 2019 Jan 24;33(1):147-150.
6. Paul C, Maumus-Robert S, Mazereeuw-Hautier J, Guyen CN, Saudez X, Schmitt AM. Prevalence and risk factors for xerosis in the elderly: a cross-sectional epidemiological study in primary care. *Dermatology*. 2011;223(3):260-265.
7. Hahnel E, Blume-Peytavi U, Trojahn C, Dobos G, Jahnke I, Kanti V, Richter C, Lichterfeld-Kottner A, Garcia Bartels N, Kottner J. Prevalence and associated factors of skin diseases in aged nursing home residents: a multi-centre prevalence study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e018283.
8. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):37-42.
9. Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo Journal International*. 2016;25:6-10.
10. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl — Gesundheitsforsch — Gesundheitsschutz*. 2007;50:701-710.
11. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T, Linneberg A. Xerosis is associated with atopic dermatitis, hand eczema and contact sensitization independent of filaggrin gene mutations. *Acta Derm Venereol*. 2013;6:93(4):406-410.
12. Kochergin NG, Belousova TA. Problems of therapy for dry skin. *Attending physician*. 2008;9:8-10.
13. Марголина А., Эрнандес Е. Детская косметика. *Косметика & Медицина*. 2002;6:32-37.
14. Margolina A, Ernandes E. Children's cosmetics. *Cosmetics & Medicine*. 2002;6:32-37. (In Russ.)
15. Монахов С.А., Богдельникова А.Е. Средства лечебной косметики в комплексной терапии атопического дерматита. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008;4:92-94.
16. Monakhov SA, Bogadelnikova AE. Remedies for the treatment of atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2008;4:92-94. (In Russ.)
17. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(6):296-270.
18. Jungersted JM, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T. Lipids and skin barrier function—a clinical perspective. *Contact Dermatitis*. 2008;58(5):255-262.
19. Plasencia I, Norlen L, Bagatolli LA. Direct visualization of lipid domains in human skin stratum corneum's lipid membranes: effect of pH and temperature. *Biophys J*. 2007;93(9):3142-3155.
20. Choi MJ, Maibach H.I. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(4):215-223.
21. Bohnsack K, Koop U, Filbry A, Schoelermann A, Rippke F, Kausch M, Beiersdorf AG. Research and Development, Hamburg, Germany. Advances in the treatment of xerosis: Novel humectants provide superior moisturization compared to common treatments. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. August 2012;5(8):29-39.
22. Bouwstra JA, Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2080-2095.

21. Haftek M. Stratum corneum. *Ann Dermatol Venerol*. 2002;129:117-122.
22. Bashura OG, Tkachenko SG. *Medical cosmetics in pharmacies and not only*. 2006:186-241.
23. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-788.
24. Harding CR, Aho S, Bosko CA. Filaggrin — revisited. *Int J Cosmet Sci*. 2013;35(5):412-423.
25. Fowler J. Understanding the Role of Natural Moisturizing Factor in Skin Hydration. *Practical Dermatology*, July 2012 accessed on Dec 2018 via <http://practicaldermatology.com/2012/07/understanding-the-role-of-natural-moisturizing-factor-in-skin-hydration>
26. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции. *Журн. дерматовенерол. и косметол.* 2002;2:10-13.
27. Aravijskaya ER, Sokolovsky EV. Dry skin. Causes and mechanisms of occurrence. Principles of correction. *Zh. dermatovenerol. i kosmet.* 2002;2: 10-13. (In Russ.)
28. Bouwstra JA, Groenink HW, Kempenaar JA, et al. Water distribution and natural moisturizer factor content in human skin equivalents are regulated by environmental relative humidity. *J Invest Dermatol*. 2008;125:288-293.
29. Palmer K, Irvine A, Terron-Kwiatkows A, Zhao Y. Common less-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-446.
30. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: A Clinically Oriented Overview from Bench to Bedside. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(5):633-639. Review. PubMed PMID: 2716827.
31. Rawlings AV, Davies A, Carlomusto M, et al. Effect of lactic acidisomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(7):383-390.
32. Jung M, Choi J, Lee SA, Kim H, Hwang J, Choi EH. Pyrrolidone carboxylic acid levels or caspase-14 expression in the corneocytes of lesional skin correlates with clinical severity, skin barrier function and lesional inflammation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2014;76(3):231-239.
33. Kuzmina N, Hagströmer L and Emtestam L. Urea and Sodium Chloride in Moisturisers for Skin of the Elderly — A Comparative, Double-Blind, Randomised Study. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2002;15(3):166-174.
34. Bristow I. Urea — the gold standard ingredient for emollients? *Podiatry Now*. 2016;19(10):20-23.
35. Loden M, Maibach HI. *Treatment of Dry Skin Syndrome*. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
36. Wellner K, Wohlrab W. Quantitative evaluation of urea in stratum corneum of human skin. *Arch Dermatol Res*. 1993;285:239-240.
37. Aberg KM, Man MQ, Gallo RL, et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol*. 2008;128:917-925.
38. Weber TM, Kausch M, Rippke F, Schoelermann AM, Filbry AW. Treatment of Xerosis with a Topical Formulation Containing Glyceryl Glucoside, Natural Moisturizing Factors, and Ceramide. *J Clin Aesth Dermatol*. 2012;5(8): 29-39.
39. Parker J, Scharfbillig R, Jones S. Moisturisers for the treatment of foot xerosis: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2017;10:9.
40. Baalham P, Birch I, Young M, Beale C. Xerosis of the feet: a comparative study on the effectiveness of two moisturizers. *Br J Community Nurs*. 2011; 16(12):591-592, 594-597.
41. Garrigue E, Martini J, Cousty-Pech F, Rouquier A, Degouy A. Evaluation of the moisturizer Pédimed® in the foot care of diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2011;37(4):330-335.
42. Roggenkamp D, Koop U, Filbry A, Keyhanian S, de Kleijn S, Conzelmann S, Neufang G. *Vehicle-controlled treatment of xerosis with a topical formulation containing natural moisturizing factors and lipids*; EADV 2016, Poster# P2264.
43. Wohlrab W. Einfluß des Harnstoffgehaltes unterschiedlicher Emulsionen auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Z Hautkr*. 1991; 66(5):390-395.
44. Schölermann A, Banke-Bochita J, Bohnsack K, Rippke F, Herrmann WM.: Efficacy and safety of Eucerin 10% Urea Lotion in the treatment of symptoms of aged skin. *J Dermatol Treat*. 1998;9:175-179.
45. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29:135-147.
46. Altgilbers S, Holtzmann U, Rippke F, Filbry A, Conzelmann S, Weber TM, Vietzke JP, Burkhardt T, Roggenkamp D, Groenniger E. *Enhancement of skin barrier function on a cellular and phenotypic level: Integrative effects of a novel multi-functional moisturizer*. Poster, 24th World Congress of Dermatology, Milano, Italy, 2019.
47. Bonté F. Skin moisturization mechanisms: new data. *Ann Pharm Fr*. 2011; 69:135-141. Bonté F, Noblesse E, Juan M, Verbavatz JM, Dumas M. A study of the importance of aquaporins for human skin. *Chin J Dermatol*. 2009; 42:327-329.
48. Jung KA, B Buck, G Benner, A Filbry, AM. *Schoelermann 10% urea-containing body lotion improves subjective and objective symptoms of patients suffering from mild to moderate psoriasis: Results of a 4-weeks-treatment in vivo study*. 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver 2015 (Poster).
49. Neufang G, Keyhanian S, Schoelermann AM, Rippke F. *Beneficial role of daily skin care for diabetic patients*. 23rd World Congress of Dermatology, Vancouver 2015 (Poster).
50. Bristow IR. Emollients in the care of the diabetic foot. *Diabetic Foot Journal*. 2013;16:63-66.
51. Locke J, Baird S and Hendry G. The use of urea-based creams in the prevention of diabetic ulceration. *Dermatological Nursing*. 2012;11(2):26-32.
52. Worthmann A, Sammain A, Palfi D, De Kleijn S, Neufang G. *International Medical Management, Beiersdorf AG, Hamburg, Germany. Real-World-Evidence: A topical formulation containing a combination of Urea, Ceramides, Glucoglycerol and Natural Moisturizing Factors (NMF's) significantly improves all symptoms of Xerosis Cutis*. Poster, 24th World Congress of Dermatology, Milano, Italy, 2019.
53. Pan M, et al. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatology Online Journal*. 2013;19:11.
54. Loden M, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82(1):45-47.

Поступила в редакцию 23.12.19

Received 23.12.19

Принята к печати 16.01.20

Accepted 16.01.20