

Эффективность и переносимость Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем в комплексном лечении больных хронической экземой

Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Горбунцов В. В., Захаров В. К.,
Захаров С. В., Башмаков Д. Г., Лубковский В. А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСНІСТЬ ДЕРМАЛЕКС /DERMALEX КОНТАКТ ЕЦЗЕМА КРЕМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЕКЗЕМУ

Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Горбунцов В. В., Захаров В. В., Захаров С. В., Башмаков Д. Г., Лубковський В. А.

Представлено результати клінічного спостереження за ефективністю і переносністю Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем у комплексному лікуванні хворих на хронічну екзему.

EFFICIENCY AND TOLERANCE OF DERMALEX / DERMALEX CONTACT ECZEMA CREAM IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THE CHRONIC ECZEMA

Dyudyun A. D., Polyon N. N., Gorbuntsov V. V., Zakharov V. V., Zakharov S. V., Bashmakov D. G., Lubkovsky V. A.

The results of clinical observation of efficiency and tolerance of the Dermalex / *Dermalex Contact Eczema* cream in complex treatment of patients with the chronic eczema are presented.

Кожные покровы выполняют несколько важных функций, отвечают за терморегуляцию и обменные процессы. Кожа, являясь границей, отделяет организм человека от агрессивной окружающей среды, обладает рецепторной, экскреторной, секреторной, дыхательной функцией и, самое главное, барьерной. Целостность и эластичность кожных покровов предохраняет кожу от разрывов, ушибов и растяжений. Водно-липидная мантия, а также кислая реакция *pH* пота и кожного сала создают неблагоприятную среду для патогенных бактерий и грибов. Отшелушивание ороговевших чешуек позволяет механически удалять с кожи микроорганизмы. Подсчитано, что на 1 см² кожи здорового человека находится от 115 тыс. до 32 млн. микроорганизмов. Большинство из них являются условно-патогенной микрофлорой и играют важную роль в защите кожных покровов от патогенных микробов. Однако вследствие влияния различных факторов кожа может утрачивать свою защитную функцию, что приводит к развитию некоторых заболеваний.

Кожные заболевания представлены более чем 1500 нозологическими формами, которые, в зависимости от этиологии, патогенеза, особенностей патогистологической картины и клинических проявлений, распределены в соответствующие группы:

- аллергодерматозы;
- пузырьные заболевания кожи;
- ангииты кожи;
- фотодерматозы;
- инфекционные и паразитарные дерматозы и т. д.

Несмотря на различие в клинической и патоморфологической характеристиках заболеваний, их возможно объединить в группу заболеваний, у которых формирование патологических процессов основывается на патологических реакциях кожи на эндогенные или экзогенные факторы. Особое положение среди заболеваний кожи занимает экзема. Формирование и течение патологического процесса у больных экземой чаще обусловлено влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов.

Экзема является одним из самых распространенных – среди заболеваний кожного покрова – хронических патологических состояний. На основании анализа заболеваемости, можно сказать, что экзема является наиболее частой причиной временной утраты трудоспособности. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением и значительно ограничивает трудоспособность больных. За последние 10 лет наблюдается значительный рост числа больных экземой, торпидной к проводимой терапии. Среди всех больных, госпитализированных в дерматологические стационары, около 50 % случаев представлены пациентами с обострением хронической экземы. На разных этапах развития учения об экземе главенствующее значение в этиологии и патогенезе заболевания придавали:

- эндокринно-метаболическим нарушениям;
- инфекционно-аллергическим факторам;
- генетической отягощенности;
- дисбалансу иммунной системы.

Усиление перекисного окисления липидов при экземе приводит к:

- изменением сосудистой реактивности;
- нарушению проницаемости сосудов;
- повышению агрегационной способности тромбоцитов;
- нарушениям микроциркуляторных процессов в коже.

Многие нарушения, патологические процессы, происходящие в организме, могут отображаться на коже [1-3].

В настоящее время неоспоримую роль в развитии экземы играют генетически обусловленные нарушения в центральной и вегетативной нервной системе. Снижение тонуса сосудистой стенки, повышение активности калликреин-кининовой системы, изменение уровня простагландинов и лейкотриенов способствуют снижению пороговой чувствительности кожи к внешним факторам. У больных экземой выявлены нарушения дезинтоксикационной функции печени, обусловленные увеличением количества отрицательных бытовых и производственных факторов, ухудшением экологии, снижением качества питания и интенсификацией психоэмоциональной нагрузки [4-7]. Иммунные и метаболические нарушения у больных экземой приводят к появлению вторичных очагов поражения на обширных участках кожного покрова, к торпидному и хроническому течению патологического процесса, устойчивому к проводимой терапии [6]. Водно-липидная мантия эпидерми-

са играет исключительно важную роль в коже, т. к. именно она делает роговой слой водонепроницаемым. Благодаря липидной прослойке роговой слой становится проницаемым только для липофильных веществ.

При повреждении эпидермального барьера возникает потеря влаги, и создаются условия для проникновения в кожу различных антигенов. Через поврежденный эпидермальный барьер в кожу проникает много токсинов, микроорганизмов, аллергенов, что приводит к разрыванию в ней иммунных реакций, развитию воспалительных процессов. Цитокины, секретирующиеся клетками в ответ на каждое повреждающее действие, вызывают воспалительные реакции. Патологические реакции сопровождаются появлением активных форм кислорода и активизацией перекисного окисления липидов, в результате чего происходит повреждение клеточных мембран и межклеточных липидных структур. При повторном воздействии факторов, провоцирующих заболевание, развиваются воспалительные процессы, которые клинически проявляются в виде:

- гиперемии;
- микровезикуляции;
- папулезных высыпаний;
- слущивания эпителия и наличия чешуек или корочек.

Ввиду полиэтиологичности и сложных механизмов развития заболевания, лечение больных экземой включает комплекс мероприятий, направленных на коррекцию всех патогенетических звеньев [8]. Проблема лечения и реабилитации таких больных в настоящее время приобретает особую научно-практическую и социальную значимость в связи с увеличением их числа, социальной дезадаптации, резистентностью отдельных клинических форм к проводимой терапии [1, 2, 9, 11]. Мультифакторная концепция возникновения и развития экзематозного процесса и выявленные нарушения при исследовании различных органов и систем обосновывают необходимость применения в комплексной терапии больных широкого спектра лечебных мероприятий; некоторые из них стали называться традиционными:

- гипоаллергенная диета;
- назначение антигистаминных, седативных средств;
- дезинтоксикационная терапия.

Одно из ведущих мест в комплексном лечении больных экземой занимает наружная тера-

пия. Топическое лечение должно решать следующие задачи [2, 11-17]:

- устранять или уменьшать субъективные ощущения;
- купировать воспалительные реакции;
- стимулировать репаративные процессы в коже;
- предупреждать и устранять вторичное инфицирование;
- увлажнять и смягчать кожу;
- восстанавливать ее защитные свойства.

Алгоритм наружной терапии достаточно традиционен и должен учитывать:

- возраст больного;
- клиническую форму, стадию, тяжесть болезни;
- распространенность патологического процесса.

При планировании лечения учитывается эффективность и переносимость предшествующих методов лечения.

Для наружной терапии используют различные лекарственные формы в виде растворов, лосьонов, паст, кремов, мазей и т. д. Для проведения местной противовоспалительной терапии больных экземой чаще всего используются топические кортикостероиды, которые имеют высокую терапевтическую эффективность. Механизмы действия топических ГКС многосторонние:

- гипосенсибилизация рецепторов пораженной кожи к гистамину и серотонину;
- блокада фосфолипазы A₂;
- повышение активности гиалуронидазы, с чем связано уменьшение проницаемости сосудистой стенки, экссудативных явлений и зуда;
- нормализация тонуса сосудов;
- стабилизация клеточных мембран.

В результате применения ГКС [12-32]:

- достигается уменьшение зуда, эритемы, отека, инфильтрации кожи, жжения и парестезий в области очагов поражения;
- оказывается иммуносупрессивное воздействие (торможение миграции лимфоцитов, макрофагов);
- происходит задержка пролиферации фибробластов и синтеза коллагена и эпидермального митоза;
- снижаются уровни эластина, гликозаминогликанов (в результате воздействия ГКС на кератиноциты и фибробласты);
- снижается выброс лизосомальных ферментов;
- уменьшается в эпидермисе число клеток Лангерганса и тучных клеток;

- отмечается длительный ангиоспазм.

Местные побочные эффекты топических стероидов возникают из-за влияния гормонов на обменные процессы в коже; применение топических стероидов приводит к:

- истончению кожи и подкожно-жировой клетчатки с формированием кожных стрий, атрофических полосок;
- замедлению заживления ран;
- развитию волосяных фолликулов по типу пиодермии, угревидных высыпаний;
- присоединению вторичной бактериальной или грибковой инфекции;
- гипо- или гиперпигментации кожи;
- гипертрихозу;
- нарушениям со стороны сосудистых структур кожи:

1) стероидная пурпура (подкожные кровоизлияния);

2) телеангиэктазии.

Очень часто гормональные препараты оказывают раздражающее действие на пораженные участки кожи, приводя к развитию дерматитов, особенно на коже лица, вокруг глаз и рта [12-32].

Учитывая все вышесказанное, до сих пор сохраняется потребность в высокоэффективных, негормональных топических средствах для лечения и контроля экзематозного процесса, не имеющих ограничений в дозах, по времени применения и топографическим участкам кожи.

Задача настоящего клинического наблюдения – оценка эффективности комплексной терапии у больных хронической экземой с использованием Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем.

Материал и методы. Критериями исключения больных в проводимом клиническом наблюдении были:

- тяжелые формы экземы, требующие применения системной или топической стероидной терапии в начале лечения;
- применение системной или топической стероидной терапии в течение последней недели до исследования;
- тяжелые заболевания печени и почек, заболевания сердца и легких, аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, диабет;
- хронические инфекционные заболевания;
- заболевания или применение терапии, которые оказывают влияние на функцию иммунной системы.

Критериями включения больных в проводимом клиническом наблюдении были:

- установленный диагноз хронической экземы;
- возраст больных от 18 до 60 лет.

Требованиями к применяемому топическому лекарственному средству были:

- уменьшение воспалительных изменений в пораженной коже;
- разрешение или снижение интенсивности субъективных ощущений;
- восстановление структурных и функциональных свойств кожи.

Под наблюдением находились 67 больных (26 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 21 до 56 лет (средний возраст – $31,5 \pm 6,4$ года) с хронической истинной экземой; при этом:

- экзематозные очаги локализовались на коже кистей у 47 (70,2 %) больных;
- сочетанное поражение кожи стоп и кистей отмечалось у 20 (29,8 %) больных.

Продолжительность заболевания, после установления диагноза дерматологом, составляла:

- от 6 месяцев до 3 лет – у 56 (83,6 %) больных, среди них 23 (34,3 %) мужчины и 33 (49,3 %) женщины;
- от 3 до 5 лет – у 11 (16,4 %) больных, среди них трое (4,5 %) мужчин и 8 (11,9 %) женщин.

Наиболее распространенной патологией у больных хронической истинной экземой были заболевания:

- желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит) – у 47 (70,2 %);
- дыхательных путей с аллергическим компонентом – у 19 (28,4 %);

была также зарегистрирована сердечно-сосудистая патология (нейроциркуляторная дистония, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) у 38 (56,7 %) больных.

Большинство больных отмечали в качестве основных провоцирующих факторов:

- сезонную зависимость с обострением процесса в осенне-зимнее время;
- эмоциональные нагрузки (стрессы на работе и учебе, неудовлетворенность семейной жизнью, конфликты с родственниками и др.).

В качестве оценки тяжести течения экземы и эффективности терапии всем больным проводили анализ дерматологического индекса *EASI* (*Eczema Area and Severity Index*), который позволяет оценить распространенность и тяжесть течения дерматоза.

Всем наблюдаемым нами больным было назначено комплексное лечение, предусматривающее:

- исключение триггерных факторов, прово-

цирующих обострение заболевания;

- назначение антигистаминных, седативных, гепатотропных средств;
- дезинтоксикационную терапию на фоне гипоаллергенной диеты.

Местное лечение состояло в назначении Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем, который наносили соответственно инструкционной рекомендации 2-3 раза в сутки.

Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем рассматривают как инновационное негормональное топическое средство, предназначенное для применения у пациентов с проявлениями экземы (в том числе, контактной) и дерматита – у взрослых и детей с 6 летнего возраста. Крем создан по типу «масло в воде», что позволяет применять его на любой стадии процесса, в том числе, при островоспалительных проявлениях и даже мокнущих.

В состав Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем входит комплекс модифицированных алюмосиликатов и щелочноземельных минералов (хлорид магния, хлорид кальция), по концентрации оптимизированных для терапии больных хронической экземой, в сочетании с растительными керамидами, идентичными керамидам кожи.

Алюмосиликаты обладают способностью к ионному обмену и генерации свободных электронов. За счет этого при применении Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем в коже возникает отрицательный электрический потенциал (*Negative Electric Charge – NEC*), который:

- стимулирует выброс собственных липидов ламеллярными гранулами;
- нейтрализует биохимическую активность свободных радикалов;
- ускоряет регенераторные процессы в эпидермисе.

Кроме того, под действием отрицательного заряда положительно заряженные ионы *Mg* и *Ca* проникают в нижние слои эпидермиса, оказывая ряд противоаллергических и противовоспалительных эффектов:

- ионы *Mg* замедляют размножение фибробластов и кератиноцитов, ингибируют функцию представления антигена клетками Лангерганса, прерывая воспалительный каскад; кроме того, есть данные, показывающие, что локальное применение магния ускоряет процесс восстановления кожного барьера;
- ионы *Ca* обладают свойством усиливать экзцитоз ламеллярных гранул, стабилизировать

мембраны тучных клеток и уменьшать гиперчувствительность нервных волокон; ионы *Ca* способствуют усилению терминальной дифференциации рогового слоя, а также принимают участие в активации транглутаминазы – фермента, который участвует в создании ороговевшего оболочечного мешка, окружающего волокна кератина.

Такое комплексное биофизическое воздействие приводит к восстановлению эпидермального барьера и уменьшению таких клинических проявлений экземы и дерматита, как зуд, воспаление, эритема, папулы и лихенификация.

Другим важным свойством алюмосиликатов является создание на поверхности кожи так наз. «молекулярного сита», которое пропускает только молекулы определенного размера, служит препятствием на пути антигенов и способствует удержанию влаги в коже, при этом не нарушая кожного дыхания. За счет это становится возможным применение Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем не только с целью купирования клинических проявлений экземы и дерматита, но и для профилактики развития повторного обострения.

Оценка результатов и их обсуждение.

В период клинического наблюдения за эффективностью и переносимостью Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем и после его завершения каких либо аллергических и других побочных реакций не было выявлено. Комплексное лечение больные переносили хорошо, во время каждого осмотра указывая на положительную динамику как субъективных, так и объективных клинических проявлений экземы.

Анализ показателей дерматологического индекса *EASI* также подтвердил хороший терапевтический эффект от проводимой терапии. Среди наблюдаемых нами больных экземой:

- до начала терапии индекс *EASI* в среднем составил $26,8 \pm 1,6$;

- в течение двухнедельной терапии среднее значение индекса *EASI* снизилось до $15,9 \pm 1,2$ балла, т. е. уменьшилось в 1,7 раза;

- в течение трёхнедельной терапии выраженность высыпаний уменьшилась до $12,4 \pm 8,6$ баллов;

- после 2-й недели проводимой терапии отмечено снижение индекса *EASI*:

- 1) на 75 % – у 80 % больных;

- 2) на 90 % – у 20,0 % больных;

- к 3-й неделе проводимой терапии отмечено

снижение индекса *EASI*:

- 1) на 75 % – у 83,3 % больных;

- 2) на 90 % – у 50,0 % больных.

- к концу проводимой терапии отмечено снижение индекса *EASI* на 90 % у 80,0 % наблюдаемых больных.

Полученные данные указывают на выраженную эффективность терапии у больных экземой со значительным снижением активности симптомов заболевания и достижением клинической ремиссии. Проведен индивидуальный анализ данных по установлению срока достижения 75- и 90-процентной редукции индексов *EASI* для каждого пациента, который показал, что 75-процентное снижение индекса соответствовало клиническому состоянию неполной ремиссии, а 90-процентное снижение – полной клинической ремиссии заболевания.

Результаты комплексного лечения больных экземой с применением Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности, позволившей достичь состояния клинической ремиссии у подавляющего большинства пациентов.

При дальнейшем наблюдении было установлено, что у пациентов, продолжавших применять Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем в период ремиссии кожного процесса, к 10-12-й неделе наблюдения состояние ремиссии сохранялось в 99,5% случаев. У всех пациентов, продолжавших получать топическую терапию Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем в период ремиссии, к 12-й неделе наблюдения установлено 100-процентное восстановление качества жизни (по индексу *DLQI*).

Таким образом, результаты исследования по применению Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем доказывают, что инновационный препарат можно с успехом применять в лечение больных хронической экземой. Исследуемый препарат безопасен, при этом его эффективность сопоставима с традиционно используемыми лекарственными препаратами. Хотя динамика симптомов при применении Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем может быть медленнее, чем при использовании кортикостероидов, этот недостаток компенсируется отсутствием нежелательных побочных действий и синдрома отмены, которые присущи традиционным лекарственным препаратам.

Дермалекс / *Dermalex Contact Eczema* крем показан для самостоятельного применения пациентами с проявлениями экземы, причем хо-

роший ответ на применение препарата наблюдается как при острых, так и при подострых и хронических формах. Пациенты с тяжелым течением экзематозного процесса, по нашему мнению, могут вначале проводимого лечения

применять короткий пульсовой курс кортикостероидной терапии, с последующим переходом на длительное применение Дермалекс / *Dermalex Kontakt Eczema* крем в качестве метода контроля за болезнью.

Выводы

Высокая терапевтическая эффективность, отсутствие нежелательных побочных эффектов и безопасность применения, по нашему мнению, позволяет использовать препарат Дермалекс / *Dermalex Kontakt Eczema* крем в качестве топического лечения больных экземой. Благодаря инновационному механизму действия и безопасности компонентов этого препарата, Дермалекс / *Dermalex Kontakt Eczema* крем можно применять без ограничений по дозам, локализации и длительности применения. Можно полагать, что в

большинстве случаев этот препарат может заменить традиционные лекарственные средства, которые имеют существенные побочные эффекты.

Учитывая высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость, возможность местной терапии без ограничения места и времени применения, считаем целесообразным рекомендовать Дермалекс / *Dermalex Kontakt Eczema* крем для широкого применения в лечении больных экземой и другими дерматозами с аллергическим компонентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Diepgen T. L. et al.* Management of chronic hand eczema // *Contact Dermatitis*. – 2007. – Vol. 57. – P. 203-210.
2. *Ruzicka T.* Hand eczema. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt von Oliver Philipp Guttmann. - München, 2008. – S. 16-21.
3. *Кошелева И. В., Куликов А. Г.* Эффективность комплексного лечения больных экземой при использовании различных методик озонотерапии // *Вопр. курортол., физиотер и ЛФК*. – 2001. – № 5. – С. 30-32.
4. *Белоусова Т. А., Лукашова Н. Н.* Дифференцированный подход к выбору наружных глюкокортикостероидов в терапии дерматозов // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2006. – № 3. – С. 74-78.
5. *Кохан М. М.* Эффективность сочетанного применения наружных средств терапии и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2007. – № 4. – С. 55-60.
6. *Руцка Т., Цаумзель Р. П.* Эффективность и переносимость метилпреднизолона ацепоната («Адвантана») при лечении аллергических дерматозов с поражением лица // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2003. – № 2. – С. 68-73
7. *Машикеллейсон А. Л., Гомберг М. А., Борисенко К. К.* Опыт применения «Адвантана» у больных дерматозами // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 1997. – № 6. – С. 35-41.
8. *Fritsch P.* Clinical experience with methylprednisolone aceponate in eczema // *J. Dermatol. Treat.* – 1992. – Vol. 3. – Suppl. 2. – P. 17-19.
9. *Кочергин Н. Г., Белоусова Т. А.* К вопросу о местной кортикостероидной терапии // *Рос. журн. кожн. и вен. болезней*. – 2001. – № 2. – С. 28-31.
10. *Luger T. A.* Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeut is cherindex // *Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2004. – Bd. 7. – S. 629-634.
11. *Mori M., Pimpinelli N., Gianotti B.* Topical corticosteroids and un wanted local effects: improving the benefit/risk ratio // *Drug Safety*. – 1994. – V. 10:5. – P. 406-412.
12. *Хамаганова И. В.* «Адвантан» в лечении контактных аллергических дерматозов, обусловленных применением средств декоративной косметики // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2005. – № 5. – С. 58-59.
13. *Топические стероиды. «Адвантан».* Информация о препарате. – М., 2001.
14. *Meffert H., Schuppler J.* Methylprednisolone aceponate lotion for treatment of acute eczema // *Zeitschrift fur Hautkrankheiten*. – 1999. – Bd. 74. – S. 88-94.
15. *Zaumseil R. P., Fuhrman H. et al.* Methylprednisolone aceponate (Advantan) – an effective topical corticoid therapy with few side effects // *Jahrbuch der Dermatologie*. – 1992. – Bd. 3. – S. 247-263.
16. *Ruzicka T.* Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. –

- Vol. 60, No 1. – P. 85-92.
17. *Mensing H., Lorenz B.* Experience with methylprednisolone aceponatein patients suffering from acute and chronic eczema. Results of a large observational study // *Z. Hautkr.* – 1998. – Bd. 73. – S. 281-285.
 18. *Bathing* in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44, No 2. – P. 151-157.
 19. *Segre J. A.* Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders // *J. Clinical Investigation.* - 2006. – Vol. 116, No 5.
 20. *Levi-Schaffer F., Shani J., Politi Y., Rubinchik E., Brenner S.* Inhibition of proliferation of psoriatic and healthy fibroblasts in cell culture by selected Dead-sea salts // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115, No 4. – P. 680-686.
 21. *Schempp C. M., Dittmar H. C., Hummler D., Simon-Haarhaus B., Schulte-Mönting J., Schöpf E., Simon J. C.* Magnesium Ions Inhibit the Antigen-presenting Function of Human Epidermal Langerhans Cells, in Vivo and In Vitro. Involvement of ATPase, HLR-DR, B7 molecules and Cytokines // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115.
 22. *Meletis C.* Utah's Inland Sea Minerals – Topical applications. - Beaverton, Naturopatic medicine. - Oregon, USA. - November 22, 2005.
 23. *Elmore A. R.* Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgit, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // *Int. J. of Toxicology.* – 2003. – Suppl. 1. – P. 37-102.
 24. *Mitsuhiro Denda, Noriyuki Kumazawa.* Negative Electric Potential induces Alteration of Ion Gradient and Lamellar Body Secretion in the Epidermis, and accelerates Skin Barrier Recovery after Barrier disruption // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – P. 65–72.
 25. *Carlin C. S., Feldman S. R., Krueger J. G., Menter A., Krueger G. G.* A 50 % reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 50, No 6. – P. 859-866.
 26. *Grzesiak J. J., Pierschbacher M. D.* Shifts in the Concentrations of Magnesium and Calcium in Early Porcine and Rat Wound Fluids Activate the Cell Migratory Response // *J. Clin. Invest.* - 1995. – Vol. 95. – P. 227-233.
 27. *Fuziwara S., Ogawa K., Aso D., Yoshizawa D., Takata S., Denda M.* Barium sulphate with a negative Zeta potential accelerates skin permeability barrier recovery and prevents epidermal hyperplasia induced by barrier disruption // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151, No 3. – P. 557-564.
 28. *Ersoy B., Celik M. S.* Electrokinetic properties of clinoptilolite with mono- and multivalent electrolytes // *Microporous and Mesoporous Materials.* - 2002. - Vol. 55. – P. 305–312.
 29. *Altankov G., Richau K., Groth Th.* The role of surface zeta potential and substratum chemistry for regulations of dermal Fibroblast interaction // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik.* - 2003. - Vol 34, issue 12. – P. 1120-1128.
 30. *Hoeger P. H., Lee K. H., Jautova J.* The treatment of Facial Atopic Dermatitis in Children who are intolerant of, or dependant on, corticosteroids: A Randomized, controlled Clinical Trial // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160, No 2. – P. 415-422.
 31. *Callen J., Chamlin S.* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis // *British Journal of Dermatology.* – 2007. – Vol. 156. – P. 203-221.
 32. *Elias P. M., Steinhoff M.* “Outside-to-Inside” (and Now Back to “Outside”) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128. – P. 1067-1070.