

д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 626 e-mail: akalagin@mail.ru; Усольцева Ольга Николаевна – к.м.н.;  
Бабанская Евгения Борисовна – ассистент кафедры семейной медицины, к.м.н.

**Information About the Authors:**

Maxikova Tatyana M. – Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Kalyagin Alexey N. – Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, MD, PhD, DSc (Medicine), 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru; Usoltseva Olga N. – MD, PhD; Babanskaya Evgenia – Assistant of the Department of Family Medicine, MD, PhD.

© СКАЛЬСКИЙ С.В., СОКОЛОВА Т.Ф. – 2016  
УДК: 616-003.923-091.811-085.22

**ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ И ЭКСПРЕССИИ  
НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА NF-KB ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
БЛОКАТОРА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ВЕРАПАМИЛА**

*Сергей Викторович Скальский, Татьяна Федоровна Соколова*

(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, зав. – к.м.н., доц. С.В. Скальский)

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка эффективности блокатора медленных кальциевых каналов верапамила для лечения келоидных рубцов с изучением его влияния на экспрессию транскрипционного фактора NF-kB фибробластов. Обследовано 134 больных, перенесших ожоговую травму: 53 пациента, в лечении которых местно применялся верапамил в составе оригинального крема и 81 пострадавший со стандартной терапией. Экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-kB исследовали в перевиваемой культуре дермальных фибробластов человека. Местное использование верапамила позволило получить стойкий клинический результат с улучшением характера формируемых рубцов, их консистенции и цвета, уменьшением числа случаев развития контрактур. Выявлен выраженный дозозависимый фармакологический эффект БМКК верапамила по ингибированию чрезмерной активности NF-kB, объясняющий механизм плеiotропного эффекта верапамила, направленного на подавление избыточного образования соединительной ткани при формировании патологических рубцов.

**Ключевые слова:** келоидные рубцы, верапамил, ядерный фактор транскрипции NF-kB.

**INTENSITY VARIATION OF KELOIDS DEVELOPMENT AND NUCLEAR FACTOR NF-KB EXPRESSION FOR  
DERMAL FIBROBLASTS AFTER USING VERAPAMIL CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENT**

*S.V. Skalsky, T.F. Sokolova*

(Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The objective of the study was to assess the efficacy of verapamil calcium channel blocker for treatment of keloid scars and to study its effect on the transcription factor NF-kB expression. 134 patients with a burn injury were included into the study. 53 patients were treated by the cream with verapamil topically, and 81 patients were applied the conventional therapy. Expression of nuclear transcription factor NF-kB was investigated in a continuous culture of human dermal fibroblasts. Topical application of verapamil demonstrated the stable clinical outcomes with improved nature of scars, their consistency and color, and reduction the number of contractures. There has been established the evident dose-dependent pharmacological effect of verapamil CCBA in inhibition of NF-kB excessive activity, explaining the mechanism of verapamil pleiotropic effect, targeted on suppressing of connective tissues excessive development in keloid scars formation.

**Key words:** keloid scars, verapamil, a nuclear transcription factor NF-kB.

Развитие, прогноз, способы лечения и профилактики келоидных рубцов продолжают оставаться одной из сложнейших и нерешенных медико-социальных проблем [1,4,5,8]. Патогенез келоидных рубцов не установлен [7]. Известно, что репарация поврежденных тканей является универсальным ответом на воспаление вследствие травмы. Она состоит из серии последовательных событий, известных под общим названием фиброгенез [9]. Основой фиброгенеза являются фибробласты [16]. Важно отметить, что фиброгенез продолжается до тех пор, пока эти клетки сохраняются в ране; их удаление путем апоптоза является частью перехода между грануляционной тканью и заживлением или образованием рубцов [6]. Одним из главных факторов, регулирующих процессы апоптоза, является ядерный транскрипционный фактор NF-kB. Он присутствует во всех клетках взрослого организма, занимая центральные позиции в регуляции огромного количества генов [11].

NF-kB представляет собой комплекс белков семейства Rel, которые в большинстве покоящихся клеток неактивны и находятся в цитоплазме в комплексе со специфическими ингибирующими белками IκB. При стимуляции NF-kB переходит в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляет активность, связываясь с промоторными участками генов, ответственных за ин-

дуктивный гомеостаз [3]. Активация NF-kB приводит к блокированию процессов апоптоза, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления. Конечным результатом этого является нарушение заживления ран и формирование в коже гипертрофических и келоидных рубцов [12].

Стоит отметить, что традиционно используемые методы профилактики и лечения патологических рубцов (хирургическое иссечение, гормонотерапия, рентгенотерапия, ферментотерапия, криодеструкции, СВЧ-криодеструкции) недостаточно эффективны, а поиски новых методов, особенно фармакологической коррекции, которые приостановили бы прогрессирование келоида и его рецидива, не прекращаются [2,4,5,8]. Одним из перспективных направлений решения этой проблемы является использование фармакологических средств, обладающих воздействием на ключевые патогенетические звенья спаечного процесса на молекулярном уровне. Возможным инструментом воздействия на функцию фибробластов для предупреждения появления патологических рубцов могут быть антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов – БМКК), влияние которых на активность ядерного фактора транскрипции NF-kB показано в ряде работ [13,14,15]. На наш взгляд, представляет интерес оценить

возможность использования БМКК для фармакотерапии келоидных рубцов.

Цель исследования. Клинико-экспериментальная оценка эффективности БМКК верапамила для лечения келоидных рубцов с изучением его влияния на экспрессию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B в культуре активированных фибробластов.

### Материалы и методы

В исследование вошли 134 больных, перенесших ожоговую травму преимущественно лица, шеи, передней части туловища и верхних конечностей 3-й степени с полной эпителизацией ожоговых ран к окончанию наблюдения, проходивших лечение в Омском ожоговом центре ГКБСМП №1 (средний возраст – 37,6±2,2 года). Средние сроки развития рубцовой ткани, на момент начала лечения, составляли от 2 до 4 недель после эпителизации ожоговых ран. Основную группу составили 53 больных, в лечении которых, использовано местное применение верапамила в составе оригинального крема (патент 2290919 РФ) аптечного изготовления в качестве модельной лекарственной формы при следующем соотношении компонентов (массовая доля, %): раствора верапамила гидрохлорида 0,25% - 25-35, димексид – 4-6, вазелина – 11-19, ланолина – 40-60.

В группу сравнения вошли 81 пострадавших, получавших стандартную терапию по поводу послеожоговых рубцов с использованием мази гидрокортизоновой 1% и/или крема Контрактубекс. В качестве физиотерапевтического метода потенцирования эффекта лекарств, при их накожном применении был избран УЗ-фонофорез улучшающий проницаемость кожи для лекарственных веществ. Для лечения использовался отечественный аппарат УЗТ-1.ОЗУ, частота волны 880 кГц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см<sup>2</sup>, направлена непосредственно на очаг поражения по лабильной методике. Время воздействия на 1 зону составляло 5-7 мин., при воздействии на несколько зон общее время не превышало 15 мин. Количества используемых на поверхности формирующегося рубца местных лекарственных форм составляли около 1 г/см<sup>2</sup>×сут. для каждой. Курс лечения включал 15-20 процедур. Дополнительно проводилось ежедневное 1-2-кратное втирание используемых мазей и кремов в зону формирующегося рубца в течение всего периода пребывания больного в стационаре (18-21 сутки) с продолжением лечения амбулаторно длительно.

Контроль эффективности лечения проводили через 2 недели от начала процедур, через 1 и 4-6 месяцев, через 1 год и более по динамике регистрируемых показателей. Анализировали: размеры, тип, цвет, чувствительность рубца, объем движений в суставах. Хорошим результат лечения признавался при сумме баллов от 0 до 1, удовлетворительным – от 2 до 4, неудовлетворительным выше 5 баллов.

На каждого больного велась фотодокументация до лечения и в контрольные сроки обследования. Снимки выполнялись в автоматическом режиме, с расстояния до объекта 30-70 см.

Экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B исследовали в перевиваемой культуре дермальных фибробластов человека (Human Dermal Fibroblasts (Adult) производства Axol Bioscience. Для проведения экспериментальных исследований несколько пулов клеточных культур высевали в чашки Петри. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 («Sigma») с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2% глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина. Концентрация клеток составляла 2x10<sup>6</sup>/мл. Для стимуляции активности NF- $\kappa$ B культуру подвергали действию TNF- $\alpha$  (30 нг/мл, производства «Sigma», Великобритания). 1-й пул клеток культивировали без добавления лекарственных средств (группа 1), во 2-й добавляли раствор верапамила (2-я группа). Использовали раствор верапамила 0,25% производства

ОАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия. Контролем служили клеточные культуры неактивированных дермальных фибробластов. Верапамил использовали в дозах 0,00005 мл<sup>-1</sup> и 0,0001 мл<sup>-1</sup>. Культивирование проходило в течение 24 часов по стандартной технологии при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Приготовление ядерных экстрактов для определения содержания NF- $\kappa$ B проводилось в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя BCM Diagnostics (США). Определение содержания NF $\kappa$ B выполнялось методом иммуноферментного анализа с помощью фотометра «Multiscan» (Финляндия), наборы реагентов BCM Diagnostics (США).

Ход исследования одобрен Локальным этическим комитетом ОГМУ, исследование выполнялось с соблюдением российских и международных этических норм.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов «Statistica 6,0 for Windows», Анализ характера распределения данных осуществляли по критерию Шапиро-Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M±m, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух групп данных использовался t-тест (Стьюдента). Статистическая значимость методов устанавливалась при уровне p<0,05.

### Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в исследование, демонстрировали признаки формирования гипертрофических и/или келоидных рубцов. Площадь рубцовой ткани варьировала от 10 до 2000 см<sup>2</sup>. У 84-88% пролеченных имелись рубцы гипертрофического характера яркочерной окраски. Толщина складки кожи в зоне поражения превышала 3 см, выступание над уровнем здоровой кожи составляло до 5 мм. При локализации рубцов в области суставов отмечалось ограничение подвижности. Поражение кожи лица, шеи, груди приводило к грубым косметическим и функциональным дефектам. В группе больных, получавших комплексное лечение с использованием фонофореза верапамила, контрактуры и деформации имелись у 28 (52,8%) больных. Всего было зарегистрировано 33 контрактуры и 12 деформаций. В группе сравнения контрактуры и деформации имели место у 43 (53,1%) больных. Всего контрактур было 56, деформаций – 18.

Лечение больных в обеих группах не сопровождалось уменьшением площади патологических рубцов. Однако характерными оказались изменения цвета, консистенции рубцов, субъективных ощущений. В основной группе больных эти изменения были более заметны. Так у 85% больных изменилась окраска рубцов, их консистенция, исчезла болезненность при пальпации. Рубцы больных группы сравнения стали светлее лишь у 40% больных. Их консистенция, возвышение над здоровой кожей, болезненность при пальпации имели тенденцию к нормализации не более чем у 10-15% больных. Динамика кожных контрактур и деформаций могла быть объективным критерием эффективности проводимого лечения. В основной группе пострадавших угол разгибания и отведения увеличивался в среднем на 25°, у 4 больных отмечено полное смыкание век и увеличение размеров ротовой щели. Во второй группе (группе сравнения) подвижность в суставах увеличилась на 5-10°, исправления деформаций не отмечено.

Через 1 месяц после окончания лечения в основной группе отмечено уменьшение площади гипертрофических и келоидных рубцов в среднем на 10%. В группе сравнения этот показатель остался неизменным. У 90% больных первой группы цвет рубцов стал светлорозовым. В группе сравнения такое изменение отмечено в 60-65% случаев. Полная подвижность суставов к этому сроку восстановлена у 14 больных основной группы, имевших на момент начала лечения контрактуры 1-2 степени. У остальных больных этой группы степень контрактур уменьшилась с 3-4 до второй. Деформации

век устранены у всех больных, но сохранялись деформации средней тяжести на шее и груди в виде рубцовых тяжей. В группе сравнения контрактуры сохранялись у всех больных, удалось лишь уменьшить их степень у 22 больных на один порядок.

*Пример:* Больной Ч-н, 35 лет пострадал при взрыве газгольдера, получил ожоги пламенем 60% поверхности тела. Около 2 месяцев находился на лечении в ожоговом центре. Выполнено две трансплантации аутокожи, раны полностью эпителизовались, выписан на амбулаторное лечение. Через 4 недели после эпителизации ран взят на месячный курс реабилитации, состоявший из 15 процедур ультрафонофореза с верапамиловой мазью (рис. 1). На момент начала лечения уже сформирова-



Рис. 1. Вид больного до лечения.

ровалась приводящая контрактура правого плечевого сустава 2 степени (угол отведения составлял  $90^\circ$ ) и сгибательная контрактура правого локтевого сустава 3 степени (угол разгибания составлял  $100^\circ$ ). Уже после 5 процедур отмечает значительное улучшение: исчезли зуд и боль в рубцах, увеличился объем движений в пораженных суставах. По окончании полного курса лечения угол отведения в плечевом суставе составил  $110^\circ$ , а разгибания в локтевом –  $160^\circ$  (рис. 2). Еще через 2 месяца объем движений восстановился полностью. Через 6 месяцев после реабилитации рубцовая поверхность гладкая, подвижная, близка по цвету к здоровой коже.



Рис. 2. Вид больного через две недели после лечения.

Через 4-6 месяцев у больных, получавших лечение верапамилом, площадь гипертрофических и келоидных рубцов уменьшилась на 85-90%, патологические рубцы сохранились лишь в областях, анатомически склонных к рубцеванию (наружная поверхность плеча, тыльная поверхность кисти, подколенная ямка, тыльная поверхность стоп). Во второй группе площадь гипертрофических и келоидных рубцов уменьшилась лишь на 50-55%

от исходной. В первой группе более чем у 90% больных рубцы стали тонкими, светлыми, не возвышались над уровнем кожи, толщина складки не превышала 0,5 см, рубцы были безболезненными, у 10-15% больных сохранялось ощущение зуда в зоне поражения. У больных группы сравнения в 60% случаев сохранялись признаки гипертрофических и келоидных рубцов (цвет рубцов розовый, местами красный, толщина складки 1 см и более, рубцы плохо смещались относительно подлежащих тканей), сохранялась их болезненность. Контрактуры суставов в первой группе устранены в 28 наблюдениях из 33. Во второй группе больных консервативно удалось устранить 37 контрактур, остальные же устранены оперативно.

При обследовании пациентов через 1 год и более наличие признаков гипертрофических и келоидных рубцов выявлено лишь у 6 (6,5%) больных в первой группе, и у 48 (31,4%) – во второй. Следует отметить, что эти признаки сохранялись в областях, наиболее подверженных рубцеванию. Данные рубцы оставались в виде небольших тяжей и полей, не вызывавших болезненных ощущений, ограничения движений в суставах и беспокоили больных лишь как незначительные косметические дефекты.

Для раскрытия механизмов действия верапамила на процессы избыточного рубцеобразования была проведена оценка транскрипции ядерного фактора NF- $\kappa$ B (p50/p65) фибробластов. Стимуляция активности NF- $\kappa$ B путем введения TNF- $\alpha$  в культуру дермальных фибробластов человека (1-я группа) показала, что его уровень ( $721,3 \pm 22,6$  пг/мл) повышался в 4,8 раза по сравнению с контрольными культурами дермальных фибробластов, в образцах лизата клеток которых содержание NF- $\kappa$ B не превышало минимальной определяемой концентрации (150 пг/мл). Введение верапамила в культуральную среду одновременно с TNF- $\alpha$  (2-я группа), предотвращало активацию ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B останавливая его наработку в течение 24 ч инкубации с  $0,00005$  мл<sup>-1</sup> препарата на уровне  $87,5\%$  ( $631,7 \pm 16,5$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), с  $0,0001$  мл<sup>-1</sup> на уровне  $57,0\%$  ( $411,4 \pm 19,7$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) от показателей в культуре активированных фибробластов без добавления лекарственных средств. Наличие у верапамила ингибирующего влияния на NF- $\kappa$ B дермальных фибробластов объясняет его антипролиферативное действие в отношении фибробластов в составе соединительнотканых образований различной локализации [14,15].

Таким образом, местное использование верапамила в составе оригинального крема в лечении гипертрофических и келоидных рубцов позволяет получить стойкий клинический результат. Накожное применение верапамила улучшает характер формируемых рубцов и препятствует дальнейшему разрастанию рубцовой ткани, приводит к улучшению консистенции и изменению цвета рубца, его значительному лизису, размягчению и уплощению, а также уменьшает числа случаев развития контрактур. За счет накожного нанесения способ является безболезненным и безопасным и не оказывает влияния на окружающие ткани, что подтверждается устойчивым клиническим результатом, наблюдаемым у больных через 1 год после лечения.

Изучение экспрессии транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B в культуре дермальных фибробластов человека свидетельствует об его значимости в патогенез воспалительного процесса, приводящего к избыточному росту соединительной ткани. Результаты действия БМКК верапамила на ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B (p50/p65) позволили выявить, что данное лекарственное средство в дозах  $0,00005$  мл<sup>-1</sup> и  $0,0001$  мл<sup>-1</sup> обладает выраженным фармакологическим эффектом ингибирования активности транскрипционного ядерного NF- $\kappa$ B и этот эффект дозозависим. Выявленные закономерности служат одним из фармакодинамических объяснений механизма плейотропного эффекта верапамила, направленного на подавление избыточного образова-

ния соединительной ткани при формировании патологических рубцов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную от-

ветственность за предоставление рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была проверена руководителем. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.05.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буланкина И.А. Оптимизация процесса заживления ран кожи в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 73. №6. – С.45-48.
2. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №3-2. – С.301-308.
3. Головач И.Ю. Ядерный фактор κВ (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – №3. – С.46-51.
4. Карапетыан Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. и др. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – С.70-73.
5. Коррекция рубцов / Под ред. К.А. Арндта. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 116 с.
6. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics in chest medicine. – 2014. – Vol. 35. №1. – P.71-86.
7. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 206. – P.731-741.
8. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management // Semin Plast Surg. – 2009. – Vol. 23. – P.178-184.
9. Duffield J.S., et al. Host responses in tissue repair and fibrosis

// Annual review of pathology. – 2013. – Vol. 8. – P.241.

10. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5. №3. – P.393-398.

11. Karin M., Lin A. NF-κB at the cross roads of life and death // Nat. Immunol. – 2002. – №3. – P.221-227.

12. Lee Y.S., Hsu T., Chiu W.C., et al. Keloid-derived, plasma/fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model // Wound Repair and Regeneration. – 2016. – Vol. 24. №2. – P.302-316. – doi: 10.1111/wrr.12397.

13. Liang S.J., et al. Inhibition of Orai1 Store-Operated Calcium Channel Prevents Foam Cell Formation and Atherosclerosis // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2016. – Vol. 36. №4. – P.618-628.

14. Schisandrin A. Enhances the cytotoxicity of doxorubicin by the inhibition of nuclear factor-kappa B signaling in a doxorubicin-resistant human osteosarcoma cell line // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. №18. – P.13972-13984.

15. Suzuki Y., Inoue T., Ra C. Calcium signaling in mast cells: Focusing on L-type calcium channels // Calcium Signaling. – Springer Netherlands, 2012. – P.955-977.

16. Weber K.T. Sun Y., Bhattacharya S.K., et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart // Nature Reviews Cardiology. – 2013. – Vol. 10. №1. – P.15-26. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.158

## REFERENCES

1. Bulankina I.A. Optimization of process of healing wounds of skin in experiment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2007. – Vol. 73. №6. – P.45-48. (in Russian)
2. Voronkov A.V., Stepanova E.F., Zhidkova Y.Y., Gamzeleva O.Y. Modern approaches of pharmacological correction of pathological scars // Fundamental'nye issledovanija. – 2014. – №3-2. – P.301-308. (in Russian)
3. Golovach I.Y. The nuclear factor κB (NF-κB) as an important pathogenetic factor and a new target in the treatment of rheumatic diseases // Racional'naja farmakoterapija. – 2012. – №3. – P.46-51. (in Russian)
4. Karapetyan G.E., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., et al. Treatment hypertrophic and keloidnykh of hems // Fundamental'nye issledovanija. – 2013. – №3. – P.70-73. (in Russian)
5. Correction of scars / Ed. K.A. Arndt. – Moscow: Rid Jelsiver, 2009. – 116 p. (in Russian)
6. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics in chest medicine. – 2014. – Vol. 35. №1. – P.71-86.
7. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 206. – P.731-741.
8. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management // Semin Plast Surg. – 2009. – Vol. 23. – P.178-184.

9. Duffield J.S., et al. Host responses in tissue repair and fibrosis // Annual review of pathology. – 2013. – Vol. 8. – P.241.

10. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5. №3. – P.393-398.

11. Karin M., Lin A. NF-κB at the cross roads of life and death // Nat. Immunol. – 2002. – №3. – P.221-227.

12. Lee Y.S., Hsu T., Chiu W.C., et al. Keloid-derived, plasma/fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model // Wound Repair and Regeneration. – 2016. – Vol. 24. №2. – P.302-316. – doi: 10.1111/wrr.12397.

13. Liang S.J., et al. Inhibition of Orai1 Store-Operated Calcium Channel Prevents Foam Cell Formation and Atherosclerosis // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2016. – Vol. 36. №4. – P.618-628.

14. Schisandrin A. Enhances the cytotoxicity of doxorubicin by the inhibition of nuclear factor-kappa B signaling in a doxorubicin-resistant human osteosarcoma cell line // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. №18. – P.13972-13984.

15. Suzuki Y., Inoue T., Ra C. Calcium signaling in mast cells: Focusing on L-type calcium channels // Calcium Signaling. – Springer Netherlands, 2012. – P.955-977.

16. Weber K.T. Sun Y., Bhattacharya S.K., et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart // Nature Reviews Cardiology. – 2013. – Vol. 10. №1. – P.15-26. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.158

### Информация об авторах:

Скальский Сергей Викторович – заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, к.м.н., 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: sergscalskiy@mail.ru; Соколова Татьяна Федоровна – ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, д.м.н., 644099 г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: pharm@omsk-osma.ru, тел. (3812) 247927.

### Information About the Authors:

Skalsky S. V. – MD, PhD (Medicine), head of the Department of pharmacology, e-mail: sergscalskiy@mail.ru; Sokolova T.F. – MD, PhD, DSc (Medicine), assistant of the Department of pharmacology, e-mail: pharm@omsk-osma.ru.