

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-72-79>

УДК: 617-089

© Праздников Э.Н., Евсюкова З.А., Овчаров С.Э., 2021

Оригинальная статья / Original article



## РУБЦЫ КАК АТАВИЗМЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Э.Н. ПРАЗДНИКОВ<sup>1</sup>, З.А. ЕВСЮКОВА<sup>1</sup>, С.Э. ОВЧАРОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** На протяжении всего периода развития медицины рубцам после хирургических вмешательств либо не уделялось, либо уделялось совсем незначительное внимание, и только в несколько последних десятилетий ученые активно изучают процессы, которые задействованы в формировании рубцов и безрубцовом заживлении ран. Такой интерес вызван тем, что рубцы стали фактором психо-эмоциональной дезадаптации человека, снижая качество его жизни, а нередко они сами по себе являются заболеванием, доставляющим физический дискомфорт и приводящим к функциональным нарушениям.

**Основная часть.** Большинство поверхностных ран не оставляет значительных рубцов, но при глубоких повреждениях всегда возникают гипертрофические рубцы и келоиды, а рубцы, которые формируются вследствие ожогов, требуют сложных реконструктивных многоэтапных операций с целью облегчения жизни больного, но даже в данном случае речь об эстетике не идет. Согласно данным ВОЗ, ежегодно около 11 миллионов ожоговых больных нуждаются в срочной медицинской помощи.

На основании обзора отечественных и зарубежных статей, посвящённых проблемам заживления и образования рубцов, а также точек воздействия на раневой процесс с целью их минимизации, нами подготовлен данный обзор литературы, который обобщает, на наш взгляд, значимые открытия на пути к решению такой глобальной медико-социальной проблемы.

**Ключевые слова:** раневой процесс, безрубцовое заживление ран, келоиды, рубцы, регенерация

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Для цитирования:** Праздников Э.Н.; Евсюкова З.А. «Рубцы как атавизмы раневого процесса». *Московский хирургический журнал*, 2021. № 4. С. 72-79 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-72-79>

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Праздников Э.Н., Евсюкова З.А.

Сбор и обработка материала – Евсюкова З.А., Овчаров С.Э.

Написание текста – Евсюкова З.А.

Редактирование – Праздников Э.Н., Овчаров С.Э.

## CARS AS ATAVISMS OF THE WOUND PROCESS

ERIK N. PRAZDNIKOV<sup>1</sup>, ZOYA A. EVSYUKOVA<sup>1</sup>, SERGEY E. OVCHAROV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Throughout the entire period of development of medicine, scars after surgical interventions were either not paid or very little attention was paid, and only in the last few decades have scientists been actively studying the processes involved in the formation of scars and scarless wound healing. This interest is due to the fact that scars have become a factor in a person's psycho-emotional maladjustment, reducing the quality of his life, and often they themselves are a disease that causes physical discomfort and leads to functional disorders.

**The main part.** Most superficial wounds do not leave significant scars, but with deep injuries, hypertrophic scars and keloids always appear, and scars that form as a result of burns require complex reconstructive multi-stage operations in order to facilitate the patient's life, but even in this case, we are not talking about aesthetics. According to the WHO, about 11 million burn patients require urgent medical attention every year.

Based on a review of domestic and foreign articles devoted to the problems of healing and scar formation, as well as points of influence on the wound process in order to minimize them, we have prepared this literature review, which summarizes, in our opinion, significant discoveries on the way to solving such a global medical social problem.

**Key words:** wound process, scarless wound healing, keloids, scars, regeneration

**No conflict of interest**

**For citation:** Prazdnikov E.N., Evsyukova Z.A. «Scars as atavisms of the wound process». *Moscow Surgical Journal*, 2021, № 4, pp. 72-79. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-72-79>

**Contribution of the authors.**

Concept and design of the study – Prazdnikov E.N., Evsyukova Z.A.

Data collection and processing – Evsyukova Z.A.

Text writing – Evsyukova Z.A.

Editing – Prazdnikov E.N.

**Введение**

Многие жизненные ситуации приводят к травмам кожи. Физические травмы, хирургические разрезы, ожоги, прививки, пирсинг, татуировки, герпетическая инфекция и даже укусы насекомых могут вызвать повреждение кожи и, как следствие, проблемы с рубцами. Каждый год в развитом мире около 100 миллионов человек страдают от проблем, связанных с рубцами, 35 % всех хирургических вмешательств приводят к формированию гипертрофических рубцов [1]. Согласно данным ВОЗ, ежегодно около 11 миллионов ожоговых больных нуждаются в срочной медицинской помощи, которая направлена, в том числе, на предотвращение образования тяжелых рубцовой деформаций [2]. Большинство поверхностных ран не оставляет значительных рубцов, но при глубоких повреждениях всегда возникают гипертрофические рубцы и келоиды, а данная проблема является распространённой, затрагивая многие области медицины, включая хирургию, дерматологию, комбустиологию и косметологию. Эстетические и функциональные проблемы, такие как контрактуры, а также субъективные симптомы пациентов – зуд и боль, могут быть вызваны гипертрофическими и келоидными рубцами, резко влияющими на качество жизни, физическое состояние и психологическое здоровье пациентов, приводя его к депрессии, затворническому образу жизни и даже попыткам суицида [3]. Рубцы являются следствием механизма восстановления отсутствующей нормальной ткани внеклеточным матриксом (ВКМ), состоящим преимущественно из фибронектина и коллагена типов I и III, представляя собой нарушение регенерации ткани. Из этого следует, что рубцы кожи – это неизбежная конечная точка заживления ран у животных и человека. В зависимости от ткани или органа, подвергшегося образованию рубца, у человека возникают те или иные функциональные нарушения: снижение зрения при рубцах роговицы, нарушение функций нейронов при воспалениях и травмах периферической и центральной нервной системы, стриктуры и спайки, вызванные рубцами в желудочно-кишечном тракте и репродуктивных органах, могут привести к серьезным или опасным для жизни состояниям, таким как бесплодие или кишечная непроходимость, а рубцы в области связок и сухожилий ограничивают движение, снижают силу и препятствуют нормальному функционированию конечностей.

Современная тактика борьбы с патологическими рубцами включает терапевтические, физиотерапевтические, рентгенологические, хирургические и косметологические методы. К сожалению, среди всех этих методов, нет ни одного, дающего 100 % результат – рубцы полностью не исчезают, а лишь становятся менее заметными либо со временем рецидивируют [4]. На основании обзора отечественных и зарубежных статей, посвящённых проблемам заживления и образования рубцов, а также точек воздействия на раневой процесс с целью их минимизации, нами подготовлен данный обзор литературы, который обобщает, на наш взгляд, значимые открытия на пути к решению такой глобальной медико-социальной проблемы.

**Основная часть**

Рубцы, доставляющие проблемы наиболее часто – это гипертрофические и келоидные рубцы. Гипертрофические рубцы клинически представляют собой выпуклые рубцы, ограниченные границами исходной раны, которые часто спонтанно регрессируют и не рецидивируют после хирургического иссечения. Келоиды же представляют собой выпуклые красные рубцы, которые разрастаются за пределы исходной раны, редко регрессируют с течением времени и достаточно часто рецидивируют после хирургического иссечения. Гипертрофические рубцы и келоиды – это фибропролиферативные расстройства, которые возникают в результате неадекватного заживления ран, определяемого как усиление или ослабление в регуляции определенных процессов заживления [5]. Патогенез гипертрофических рубцов и келоидов включает сложные пути и точные механизмы, с помощью которых они инициируются, развиваются и регулируются, до конца не изучен [6, 7]. Они возникают в результате аберраций в процессе физиологического заживления ран, скорее всего, из-за дисбаланса между синтезом и деградацией внеклеточных компонентов, особенно коллагена, продуцируемого «дефектными» келоидными фибробластами [8]. Значительное увеличение уровней проколлаген-специфической мРНК I типа и соотношения мРНК проколлагена I / III типа наблюдается в келоидных фибробластах по сравнению с нормальными фибробластами кожи. Также обнаружены более высокие уровни коллагена типа I и III (белок и мРНК), продуцируемого ими, выделенными из области роста, по сравнению

с участками вне очага поражения и внутри очага поражения, что предполагает связь между непрерывным ростом на границе раны и чрезмерным синтезом коллагена [9].

Большой интерес в изучении данной проблемы вызвала эволюционная гипотеза образования рубцов, а также исследования Mark W. J. Ferguson и Sharon O'Kane, которые обратили внимание на то, что раны на коже ранних эмбрионов млекопитающих заживают идеально, без рубцов, тогда как раны у взрослых млекопитающих с рубцами [10]. Отличие в самом процессе заживления, который в эмбриональных ранах реализуется меньшим количеством менее дифференцированных участников воспаления: профиль факторов роста в заживающей эмбриональной ране сильно отличается от таковых во взрослой ране, а именно, эмбриональные раны, которые заживают без рубцов, имеют низкие уровни TGF-1 и TGF-2, низкие уровни фактора роста тромбоцитов (PDGF) и высокие уровни TGF-3. Экспериментально контролируя заживление ран у взрослых мышей, крыс и свиней, а именно, нейтрализуя PDGF, TGF-1 и TGF-2 или добавляя экзогенный TGF-3, ученые добились заживления ран без рубцов у взрослых особей. Такие эксперименты позволили идентифицировать мишени, воздействуя на которые синтезированными факторами роста, удалось предотвратить образование рубцов во время заживления ран у взрослых экспериментальных животных.

Среди исследователей данной проблемы есть сторонники гипотезы эволюционного давления, согласно которой, в первобытной среде были широко распространены контаминированные раны среднего размера со значительным повреждением тканей, такие как: укусы, синяки и ушибы, и выраженный воспалительный ответ с результирующим рубцеванием являлся единственным способом сохранить жизнь. В наше время раны, вызванные скальпелем и заживающие в чистой или стерильной среде с первичным натяжением тканей – это эволюционно новые явления, ранее не встречавшиеся в природе, для которых данные реакции заживления ран бессмысленны. Простой пример: если животное получает серьезную травму, например отрыв конечности, то шансов на дальнейшую нормальную жизнь у него мало, поскольку оно либо умрет от кровопотери, либо от сепсиса, либо станет функционально неполноценным животным, неспособным долго жить в условиях дикой природы. Поэтому эволюцией не созданы адекватные механизмы заживления ран у млекопитающих – все равно животное быстро умирает. Точно так же существует лишь несколько специфических механизмов при очень маленьких ранах у последних, например, после укола шипом растения. В таких небольших ранах реакция организма будет направлена на минимизацию раневой инфекции, ограничение и изгнание инородного тела. Следствием этого станут механизмы, обеспечивающие устойчивый воспалительный ответ, разрушающий микроорганизмы, синтез фиброзной капсулы, изолирующей инородное тело, а также механизм, способствующий изгнанию инородного тела путем расплавления тканей внутри капсулы с

образованием абсцесса, его прорывом, очищением полости и ее закрытию. Авторы назвали этот процесс эффектом фиброзной блокировки или рубцеванием (аномальной организацией внеклеточного матрикса).

Mark W.J. Ferguson и Sharon O'Kane предположили, что методом основных эволюционных селективных сил, формирующих клеточные и молекулярные механизмы заживления ран, были раны среднего размера. Это укусы, удары, контузии, колотые ранения. Эти «промежуточные» раны обычно включают обширное повреждение тканей, образование гематом и петехий, с различным количеством поврежденных тканей, часто загрязнённых и обсемененных микроорганизмами. Эволюционные силы, формирующие заживление этих ран, были направлены, как и в случае с небольшими ранами, на купирование инфекции и изоляцию инородных тел (как описано выше), а также на быстрое восстановление недостающей ткани, которая должна начать функционировать быстро, пускай даже неполноценно в долгосрочной перспективе. По сути, это экстренное реагирование для быстрых процессов образования грануляционной ткани и ремоделирования этой грануляционной ткани в рубцовую ткань, благодаря чему травмированная часть тела, например, конечность, может функционировать, по крайней мере, частично, чтобы сохранить жизнь организма в целом. Таким образом, рубцевание стало филогенетически оптимизированной реакцией на обширные загрязнённые раны с различной степенью повреждения тканей. В наши же дни ситуация такова: режущих, «чистых» повреждений с близким сведением друг к другу краев раны и ее ушиванием, огромное количество. Такие раны – это совершенно новое эволюционное состояние, и они не являются типом ран, для которых был адаптирован описанный выше эволюционный механизм заживления. Результатом такого эволюционного несоответствия является рубец, который может быть патологическим даже после незначительной травмы, например, простого хирургического разреза в стерильных условиях. Ученые предположили, что типичная реакция на рану, созданную острым предметом в чистых условиях, со сведением ее краев, неадекватна, и что воздействие на эти механизмы заживления может привести к заживлению без рубцов или регенерации тканей. Таким образом, рубцевание это, по сути, эволюционно выработанная реакция на инородные тела и инфекцию, а также способ экстренного восстановления отсутствующей ткани, что не коррелирует с современными ранами, а их реакция заживления является чрезмерной, с несоответствующим им количеством участников воспаления, стимуляцией роста грануляционной ткани и сигналами фиброзной дифференцировки, приводящими к образованию стенок и рубцеванию. И все-таки, в медицине существует непоколебимый постулат, что рубцы являются эволюционно оптимизированной конечной точкой процесса заживления. Эта распространенная точка зрения расходится с результатами экспериментов: несмотря на свой внешний вид, кожный рубец на самом деле слабее по прочности, чем здоровая кожа. Благодаря экспериментальным и терапевтическим мето-

дикам по улучшению заживления и предотвращению рубцов, предложенным учеными Mark W.J. Ferguson и Sharon O'Kane, снижения прочности ран на разрыв не наблюдалось (они, в итоге, сильнее «обычных» рубцов, поскольку внеклеточный матрикс выстроен правильнее), раны заживали так же быстро (часто быстрее), как и в контрольной группе [11], и частота раневых инфекций не увеличивалась (авторы спрогнозировали их снижение из-за более быстрого заживления). Такие соображения поставили под сомнение исходную предпосылку о том, что рубец является эволюционно оптимизированной конечной точкой заживления раны. Также они отвергли устоявшуюся аксиому о неизбежности рубцов и привели альтернативную эволюционную гипотезу рубцевания и регенерации, описанную выше.

Авторы также установили, что и формирование рубцов, и регенерация могут протекать у одного и того же индивида в одной и той же ткани, а значит, они имеют схожие механизмы регуляции. Следовательно, слегка изменяя состав среды ран во время заживления, можно способствовать их ускоренному заживлению без побочных эффектов. Это означает, что рубцевание больше не является неизбежным следствием «современной» раны или хирургического вмешательства, и что теперь возможен совершенно новый таргетный подход к предотвращению образования рубцов.

Представление раневого процесса.

Поскольку рубцы являются следствием раневого процесса, то очевидно, что с целью профилактики патологического рубцевания необходимо изучить сам раневой процесс.

Классическая модель заживления ран включает три различных, перекрывающихся фазы: воспаления, пролиферации и ремоделирования [12]. Некоторые авторы выделяют только 2, объединяя воспаление и пролиферацию [13].

Первая фаза заживления раны – это фаза воспаления, которая начинается сразу после повреждения ткани и длится примерно 2–3 дня после травмы. Каскады коагуляции, активация комплемента и дегрануляция тромбоцитов предотвращают дальнейшую потерю жидкости и крови за счет образования тромбоцитарных сгустков и фибринового матрикса [14]. С целью предотвращения инфицирования и удаления некротизированных тканей активируется иммунная система и запускается каскад воспалительных реакций. Нейтрофилы привлекаются хемотаксическими факторами, продуцируемыми тромбоцитами и в ходе бактериальной дегрануляции, а моноциты концентрируются в очаге воспаления и дифференцируются в макрофаги через 2–3 дня после повреждения.

Вторая фаза заживления ран – пролиферативная. Эта фаза образования новой ткани наступает через 2–3 дня после повреждения и может длиться до 3–6 недель. Происходит активная клеточная пролиферация и миграция. Кератиноциты мигрируют в поврежденную дерму, активизируется неоангиогенез, в ходе которого новые капилляры заменяют фибриновый матрикс грануляционной тканью под действием макрофагов и фибробластов. Грануляционная ткань образует новый субстрат для

миграции кератиноцитов. Кератиноциты размножаются и созревают в грануляционной ткани по краю раны, восстанавливая защитную функцию эпителия. В поздней пролиферативной фазе часть фибробластов дифференцируется в миофибробласты вместе с макрофагами. Фибробласты и миофибробласты продуцируют ВКМ, в основном в форме коллагена; этот коллаген образует большую часть будущего рубца [15]. Другие составляющие ВКМ включают эластин, гиалуроновую кислоту и протеогликаны. Миофибробласты, содержащие актиновые нити, обладают сократительными свойствами и помогают со временем сблизить края раны [16, 17].

После закрытия раны начинается третья фаза – ремоделирование. Эта фаза характеризуется разрушением избыточной ткани, превращением незрелых продуктов заживления в зрелую форму. Трансформация ткани может длиться год и больше. Избыточный ВКМ разрушается и ремоделируется из коллагена III типа, основного компонента ВКМ, присутствующего в процессе раннего заживления ран, в зрелый коллаген I типа. Важно достичь баланса между этими этапами заживления ран. Синтез и деградация ВКМ должны быть сбалансированы, иначе заживление ран может либо замедлиться, либо привести к образованию патологических рубцов. Продолжительные воспалительные реакции возникают из-за повышенной активности фибробластов, что, в свою очередь, способствует чрезмерному разрастанию ВКМ. На этой фазе дегрануляция тромбоцитов высвобождает и активирует трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), особенно TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который продуцируется эпидермальными клетками, является стимулятором ангиогенеза. По этой причине сверхэкспрессия VEGF связана с избыточным образованием капилляров, выработкой коллагена I типа и общим увеличением объема рубца. Эти цитокины являются не только фиброгенными факторами роста, но и хемотаксическими агентами для эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток и фибробластов. Келоидные фибробласты имеют более высокую рецепторную чувствительность к этим факторам роста по сравнению с фибробластами нормальных тканей [18]. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) являются эндогенными ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ММП); таким образом, повышенные уровни ТИМП, особенно ТИМП-1 и ТИМП-2, связаны с образованием гипертрофических рубцов. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами и макрофагами во время воспалительной фазы, и способствует минимизации чрезмерного рубцевания. Один из предполагаемых механизмов заключается в том, что TNF- $\alpha$  увеличивает соотношения ММП1/ТИМП3, ММП2/ТИМП3. Ронг и соавторы [19] провели исследование влияния на процесс заживления и рубцевания мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые, как из-

вестно, обладают выраженным регенераторным потенциалом. В опытах на лабораторных животных МСК действительно проявили положительное действие на скорость заживания ран, но никак не повлияли на процесс созревания рубца. Тогда ученые добавили к МСК ММП3, которая снижает уровень коллагена I типа, TGF- $\beta$ 1 и альфа-гладкомышечного актина, повышая при этом уровень коллагена III типа и TGF- $\beta$ 3, что препятствует образованию рубца. Применение МСК индивида, усиленного добавлением ММП3, предложено авторами в качестве потенциального метода безрубцового заживления ран. Ученые из Китая [20] исследовали терапевтические эффекты экзосом, полученных из эпидермальных стволовых клеток (EPSC-Exos), на заживление ран кожи у лабораторных крыс. Исследовав роль микроРНК, специфичных для EPSC-Exos, в ингибировании дифференцировки дермальных фибробластов человека в миофибробласты, авторы обнаружили, что EPSC-Exos ускоряет заживление ран, уменьшая рубцевание у крыс, улучшая при этом регенерацию придатков кожи, нервов и сосудов, а также естественное распределение коллагена. Кроме того, они установили, что эти функции могут быть достигнуты путем ингибирования активности TGF- $\beta$ 1. Согласно результатам, EPSC-Exos-специфические микроРНК, такие, как: miR-425-5p и miR-142-3p, играют ключевую роль в ингибировании дифференцировки миофибробластов за счет снижения экспрессии TGF- $\beta$ 1 в дермальных фибробластах.

Группа российских исследователей под руководством Колабушевой Е.П. проводили ксенотрансплантацию кожи и фолликулярных юнитов (несколько лежащих рядом с друг другом волосяных фолликулов с минимальным количеством окружающих тканей) человека иммунодефицитным животным с целью изучения роли стволовых клеток балдж (волосяного фолликула) в регенерации эпидермиса ран, а также изучения финальных механизмов регенерации – стратификации дермы и восстановления придатков кожи [21]. В ходе исследования авторы подтвердили ранее открытые феномены, что волосяные фолликулы поддерживают цикл физиологической регенерации кожи после трансплантации благодаря стволовым клеткам эпидермиса, а сам трансплантат полноценно интегрирует в кожу реципиента к 78 суткам без признаков рубцевания по краям (отсутствовали инвагинации и гиперпролиферации). Авторы доказали, что при определенном составе микроокружения волосяных фолликулов происходит не только рост эпидермиса и дермы, но и появление придатков кожи и активный неангиогенез. Таким образом, стволовые клетки эпидермиса способствуют регенерации ран, а глубокое изучение процессов клеточного цикла волосяного фолликула позволит в дальнейшем применять данные знания на практике в решении многих проблем, связанных с регенерацией кожи.

С процессами заживления ран также неразрывно связаны иммуноопосредованные механизмы. Считается, что CD4 Т-хелперные (Th) клетки являются основными иммунорегуляторными клетками во время процессов заживления ран. CD4

Th - клетки экспрессируют ответы Th1 или Th2. Th1 ответственны за продуцирование интерферона- $\gamma$  и интерлейкина (IL) -12 и, как полагают, связаны с ослаблением фиброгенеза. Ответы клеток CD4 Th2 обычно связаны с фиброгенезом. Считается, что IL-4, IL-5, IL-6 и IL-13 связаны с профиброзом (22), а IL-10, как полагают, связан с антифиброзом. Эти цитокины важны для стимуляции или препятствования активации и пролиферации фибробластов, отложению ВКМ, ангиогенезу и реэпителизации. Эндотелиальные цитокины, включая IL-8, IGF-1, фактор роста фибробластов (FGF)- $\beta$  и гепарин, способствуют ангиогенезу. Имеется множество данных, что TGF- $\beta$ 3 играет роль в замедлении синтеза ВКМ. Значительно более низкая экспрессия мРНК TGF- $\beta$ 3 была обнаружена в келоидах. Однако изоформы TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3) не проявляют свою активность как изолированные лиганды, а связаны с рецепторами и модуляторами активности; следовательно, банальное присутствие или отсутствие TGF- $\beta$  не может полностью объяснить аномальное заживление ран. ММП оказывают основное влияние на деградацию и ремоделирование ВКМ и способствуют деградации коллагенов типа III и I типа. ММП-2 и ММП-9 активны во время фазы ремоделирования. ММП-9 участвует в деградации коллагенов IV и V типов, фибронектина и эластина. ММП-2 играет важную роль в ремоделировании ВКМ, разрушая денатурированный коллаген. ММП оказывают подавляющее действие на воспаление, уменьшая количество хемокинов и противодействуя им, а также влияют на иммунитет, миграцию клеток и ангиогенез. Деятельность ММП регулируется ТИМП. Декорин – это протеогликановый компонент соединительной ткани дермы, который связывается с волокнами коллагена I типа и влияет на TGF- $\beta$ , количество которого снижено в келоидных и гипертрофических рубцах. Связывая и нейтрализуя TGF- $\beta$ , декорин снижает стимулирующие эффекты TGF- $\beta$  на синтез коллагена, фибронектина и гликозаминогликанов. Декорин также ингибирует ангиогенез, взаимодействуя с рецепторами VEGF (VEGFR2) и ингибируя факторы роста гепатоцитов и PDGF. Антифибротические свойства декорина могут использоваться в качестве терапевтического средства против патологических рубцов.

Доказано, что кислород является важным фактором заживления ран [23], а гипоксическая среда способствует образованию келоидов [24]. Данный факт, кстати, является одним из центральных звеньев патогенеза трофических заболеваний кожи у курильщиков [25]. Zhang и др. [26] измерили количество фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-1 $\alpha$  в келоидных рубцах и нормальных тканях и сообщили, что первые являются относительно гипоксическими тканями по сравнению со вторыми, а гипоксия вызывает профибротическое состояние в дермальных фибробластах посредством пути TGF- $\beta$ 1 / SMAD3. Периостин представляет собой секретируемый белок ВКМ, который первоначально был идентифицирован в остеобластах, периодонтальной связке и надкостнице. Он экспрессируется в базальной мембране, дерме и волосяном фолликуле и играет важную роль в заживлении ран и патогенезе рубцов, индуцируя ангиогенез, пролиферацию

фибробластов и активность миофибробластов. Его экспрессия начинается через несколько дней после травмы, достигая пика примерно на 7-й день, после чего его синтез снижается. По некоторым данным уровень периостина повышен в патологических рубцах, по сравнению с нормальными тканями, что делает его возможной мишенью при лечении рубцов.

### Выводы

Гипертрофические и келоидные рубцы возникают в результате неадекватного заживления ран и чрезмерного образования ВКМ. Усиление воспалительных и пролиферативных процессов и снижение процессов ремоделирования вызывают чрезмерное отложение ВКМ. При этом существует большое количество биохимических участников. Хотя обнадеживающие результаты терапии, нацеленной на молекулярные или цитокиновые мишени, появляются постоянно, текущие стратегии профилактики и лечения по-прежнему в основном сосредоточены на уменьшении воспалительных процессов. Для разработки более эффективных стратегий профилактики и лечения необходимо дальнейшее понимание механизмов, лежащих в основе чрезмерного рубцевания.

### Список литературы:

- De Bakker E., van der Putten M.A.M., Heymans M.W., Spiekstra S.W., Waaijman T., Butzelaar L., Negenborn V.L., Beekman V.K., Akpinar E.O., Rustemeyer T., Niessen F.B., Gibbs S. Prognostic tools for hypertrophic scar formation based on fundamental differences in systemic immunity. *Exp Dermatol.*, 2021, Jan; № 30(1), pp. 169–178. <https://doi.org/10.1111/exd.14139> Epub 2020 Aug 17. PMID: 32618380; PMCID: PMC7818462.
- Monavarian M., Kader S., Moeinzadeh S., Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 2019, Aug; № 25 (4), pp. 294–311. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2018.0350> PMID: 30938269; PMCID: PMC6686695.
- Dreno B., Amici J.M., Demessant-Flavigny A.L., Wright C., Taieb C., Desai S.R., Alexis A. The Impact of Acne, Atopic Dermatitis, Skin Toxicities and Scars on Quality of Life and the Importance of a Holistic Treatment Approach. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2021, Jun; 14, № 14, pp. 623–632. <https://doi.org/10.2147/CCID.S315846> PMID: 34163201; PMCID: PMC8213955
- Huang C., Ogawa R. Keloidal pathophysiology: Current notions. *Scars Burn Heal.*, 2021, May 31; № 7, 2059513120980320. <https://doi.org/10.1177/2059513120980320>, PMID: 34158973; PMCID: PMC8186109.
- Limandjaja G.C., Niessen F.B., Scheper R.J., Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.*, 2021, Jan; № 1, pp.146–161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121> PMID: 32479693; PMCID: PMC7818137.
- Gushiken L.F.S., Beserra F.P., Bastos J.K., Jackson C.J., Pellizzon C.H. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel)*, 2021, Jul; № 7, p. 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>, PMID: 34357037.
- Karppinen S.M., Heljasvaara R., Gullberg D., Tasanen K., Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res.*, 2019, Jun; № 8, F1000 Faculty Rev-787.5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1> PMID: 31231509, PMCID: PMC6556993
- Ikonnikova E.V., Kruglova L.S., Manturova N.E., Petrii M.A. A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2020, Vol. 23, № 6, pp. 432–442. <https://doi.org/10.17816/dv61469>
- Alghamdi M. A., Al-Eitan L. N., Stevenson A., Chaudhari N., Hortin N., Wallace H. J., Danielsen P. L., Manzur M., Wood F. M., Fear M. W. Secreted Factors from Keloid Keratinocytes Modulate Collagen Deposition by Fibroblasts from Normal and Fibrotic Tissue: A Pilot Study. *Biomedicines*, 2020, Jul; Vol. 8, № 7, p. 200. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070200>, PMID: 32650468; PMCID: PMC7400315.
- Ferguson M.W., O’Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2004, 359(1445), pp. 839–850. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.147>, PMID: 15293811; PMCID: PMC1693363.
- Gasperin-Bulbarela J., Castro-Ceseña A.B., Camacho-Villegas T., Lugo-Fabres P.H., Díaz-Martínez N.E., Padilla-Camberos E., Echavarría R., Licea-Navarro A.F. Ca-Alginate-PEGMA Hydrogels for In Situ Delivery of TGF- $\beta$  Neutralizing Antibodies in a Mouse Model of Wound Healing. *Appl. Sci.*, 2021, Dec., V. 11, art. № 1164. <https://doi.org/10.3390/app11031164>
- Zomer H.D., Trentin A.G. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci.*, 2018, Apr; V. 90, № 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>, Epub 2017 Dec 26. PMID: 29289417.
- Tottoli E.M., Dorati R., Genta I., Chiesa E., Pisani S., Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 2020, Aug.; V. 12, № 8, p.735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>, PMID: 32764269; PMCID: PMC7463929.
- Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, Mar; V. 19, № 3, p. 711. <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>, PMID: 29498630; PMCID: PMC5877572
- Tai Y, Woods EL, Dally J, et al. Myofibroblasts: Function, Formation, and Scope of Molecular Therapies for Skin Fibrosis. *Biomolecules*, 2021, Jul; V. 11, № 8, p. 1095. <https://doi.org/10.3390/biom11081095>
- Schulz J.N., Plomann M., Sengle G., Gullberg D., Krieg T., Eckes B. New developments on skin fibrosis – Essential signals emanating from the extracellular matrix for the control of myofibroblasts. *Matrix Biol.*, 2018, Feb; 68–69: pp. 522–532. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.025>, PMID: 29408278.
- Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.*, 2019, Jan; V. 99, № 1, pp.

665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>, PMID: 30475656, PMCID: PMC6442927.

18. Tripathi S., Soni K., Agrawal P., Agrawal G., Rajesh M., Vandana S. Hypertrophic scars and keloids: a review and current treatment modalities. *Biomed dermatol.*, 2020, V. 11, № 4, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00063-8>

19. Rong S., Li C., Li S., Wu S., Sun F. Genetically modified adipose-derived stem cells with matrix metalloproteinase 3 promote scarless cutaneous repair. *Dermatol Ther.* 2020, Nov; V. 33, № 6, e14112. <https://doi.org/10.1111/dth.14112>. Epub 2020, Aug 27. PMID: 32737916

20. Duan M., Zhang Y., Zhang H., Meng Y., Qian M., Zhang G. Epidermal stem cell-derived exosomes promote skin regeneration by downregulating transforming growth factor- $\beta$ 1 in wound healing. *Stem Cell Res Ther.*, 2020, Oct. V. 11, № 1, p. 452. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01971-6>, PMID: 33097078; PMCID: PMC7584097.

21. Калабушева Е.П., Риппа А.Л., Цитрина А.А., Пинто А., Терских А.В., Чермных Э.С., Воротеляк Е.А. Ксенотрансплантация полнослойного кожного лоскута человека – модель для изучения регенерации кожи и цикла волосных фолликулов. *Онтогенез*, 2021. Том 52, № 1. С. 56–67. УДК 576.7,611.77,611.78,611.018.7. <https://doi.org/10.31857/S0475145021010043>

22. Zhang M., Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front. Immunol.*, 2020, Jun. V. 11, № 1142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01142>, PMID: 32676074; PMCID: PMC7333347.

23. Hunter P., Greco E., Cross K., Perry J. Topical Oxygen Therapy Shifts Microbiome Dynamics in Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*, 2020, Mar; V. 32, № 3, pp. 81–85. PMID: 32163040.

24. Jusman S.W.A., Sari D.H., Ningsih S.S., Hardiany N.S., Sadikin M. Role of Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 $\alpha$ ) in Cytoglobin Expression and Fibroblast Proliferation of Keloids. *Kobe J Med Sci.*, 2019, May; V. 65, № 1, pp. 10–18. PMID: 31341152; PMCID: PMC6668593.

25. Beahrs T.R., Reagan J., Bettin C.C., Grear B.J., Murphy G.A., Richardson D.R. Smoking Effects in Foot and Ankle Surgery: An Evidence-Based Review. *Foot Ankle Int.*, 2019, Oct. № 40, pp. 1226–1232. <https://doi.org/10.1177/1071100719867942>, PMID: 31423824

26. Zhang T., Wang X.F., Wang Z.C., Lou D., Fang Q.Q., Hu Y.Y., Zhao W.Y., Zhang L.Y., Wu L.H., Tan W.Q. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother.*, 2020, Sep; V. 129, № 110287. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110287>. PMID: 32540643

## References:

1. De Bakker E., van der Putten M.A.M., Heymans M.W., Spiekstra S.W., Waaijman T., Butzelaar L., Negenborn V.L., Beekman V.K., Akpinar E.O., Rustemeyer T., Niessen F.B., Gibbs S. Prognostic tools for hypertrophic scar formation based on fundamental differences in systemic immunity. *Exp Dermatol.*, 2021, Jan; № 30(1), pp. 169–178. <https://doi.org/10.1111/exd.14139> Epub 2020 Aug 17. PMID: 32618380; PMCID: PMC7818462.

2. Monavarian M., Kader S., Moeinzadeh S., Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 2019,

Aug; № 25 (4), pp. 294–311. <https://doi.org/10.1089/ten.2018.0350> PMID: 30938269; PMCID: PMC6686695.

3. Dreno B., Amici J.M., Demessant-Flavigny A.L., Wright C., Taieb C., Desai S.R., Alexis A. The Impact of Acne, Atopic Dermatitis, Skin Toxicities and Scars on Quality of Life and the Importance of a Holistic Treatment Approach. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 2021, Jun; 14, № 14, pp. 623–632. <https://doi.org/10.2147/CCID.S315846> PMID: 34163201; PMCID: PMC8213955

4. Huang C., Ogawa R. Keloidal pathophysiology: Current notions. *Scars Burn Heal.*, 2021, May 31; № 7, 2059513120980320. <https://doi.org/10.1177/2059513120980320>, PMID: 34158973; PMCID: PMC8186109.

5. Limandjaja G.C., Niessen F.B., Scheper R.J., Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.*, 2021, Jan; № 1, pp.146–161. <https://doi.org/10.1111/exd.14121> PMID: 32479693; PMCID: PMC7818137.

6. Gushiken L.F.S., Beserra F.P., Bastos J.K., Jackson C.J., Pellizzon C.H. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel)*, 2021, Jul; № 7, p. 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>, PMID: 34357037.

7. Karppinen S.M., Heljasvaara R., Gullberg D., Tasanen K., Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res.*, 2019, Jun; № 8, F1000 Faculty Rev-787.5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1> PMID: 31231509, PMCID: PMC6556993

8. Ikonnikova E.V., Kruglova L.S., Manturova N.E., Petrii M.A. A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2020, Vol. 23, № 6, pp. 432–442. <https://doi.org/10.17816/dv61469>

9. Alghamdi M. A., Al-Eitan L. N., Stevenson A., Chaudhari N., Hortin N., Wallace H. J., Danielsen P. L., Manzur M., Wood F. M., Fear M. W. Secreted Factors from Keloid Keratinocytes Modulate Collagen Deposition by Fibroblasts from Normal and Fibrotic Tissue: A Pilot Study. *Biomedicines*, 2020, Jul; Vol. 8, № 7, p. 200. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070200>, PMID: 32650468; PMCID: PMC7400315.

10. Ferguson M.W., O’Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2004, 359(1445), pp. 839–850. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.147>, PMID: 15293811; PMCID: PMC1693363.

11. Gasperin-Bulbarela J., Castro-Ceseña A.B., Camacho-Villegas T., Lugo-Fabres P.H., Díaz-Martínez N.E., Padilla-Camberos E., Echavarría R., Licea-Navarro A.F. Ca-Alginate-PEGMA Hydrogels for In Situ Delivery of TGF- $\beta$  Neutralizing Antibodies in a Mouse Model of Wound Healing. *Appl. Sci.*, 2021, Dec., V. 11, art. № 1164. <https://doi.org/10.3390/app11031164>

12. Zomer H.D., Trentin A.G. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci.*, 2018, Apr; V. 90, № 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>, Epub 2017 Dec 26. PMID: 29289417.

13. Tottoli E.M., Dorati R., Genta I., Chiesa E., Pisani S., Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 2020, Aug.; V. 12, № 8, p.735.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>, PMID: 32764269; PMCID: PMC7463929.

14. Lee H.J, Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, Mar; V. 19, № 3, p. 711. <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>, PMID: 29498630; PMCID: PMC5877572.

15. Tai Y, Woods EL, Dally J, et al. Myofibroblasts: Function, Formation, and Scope of Molecular Therapies for Skin Fibrosis. *Biomolecules*, 2021, Jul; V. 11, № 8, p. 1095. <https://doi.org/10.3390/biom11081095>

16. Schulz J.N., Plomann M., Sengle G., Gullberg D., Krieg T., Eckes B. New developments on skin fibrosis – Essential signals emanating from the extracellular matrix for the control of myofibroblasts. *Matrix Biol.*, 2018, Feb; 68–69: pp. 522–532. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.025>, PMID: 29408278.

17. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.*, 2019, Jan; V. 99, № 1, pp. 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>, PMID: 30475656, PMCID: PMC6442927.

18. Tripathi S., Soni K., Agrawal P., Agrawal G., Rajesh M., Vandana S. Hypertrophic scars and keloids: a review and current treatment modalities. *Biomed dermatol.*, 2020, V. 11, № 4, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-00063-8>

19. Rong S., Li C., Li S., Wu S., Sun F. Genetically modified adipose-derived stem cells with matrix metalloproteinase 3 promote scarless cutaneous repair. *Dermatol Ther.* 2020, Nov; V. 33, № 6, e14112. <https://doi.org/10.1111/dth.14112>. Epub 2020, Aug 27. PMID: 32737916

20. Duan M., Zhang Y., Zhang H., Meng Y., Qian M., Zhang G. Epidermal stem cell-derived exosomes promote skin regeneration by downregulating transforming growth factor- $\beta$ 1 in wound healing. *Stem Cell Res Ther.*, 2020, Oct. V. 11, № 1, p. 452. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01971-6>, PMID: 33097078; PMCID: PMC7584097.

21. Kalabusheva E.P., Ripppa A.L., Citrina A.A., Pinto A., Terskikh A.V., Chermnykha E.S., Vorotelyak E.A. Xenotransplantation of a full-layer human skin flap is a model for studying skin regeneration and the cycle of hair follicles. *Ontogenesis*, 2021, Vol. 52, № 1, pp. 56–67. (In Russ/) UDC 76.7,611.77,611.78,611.018.7. <https://doi.org/10.31857/S0475145021010043>

22. Zhang M., Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front. Immunol.*, 2020, Jun. V. 11, № 1142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01142>, PMID: 32676074; PMCID: PMC7333347.

23. Hunter P, Greco E., Cross K., Perry J. Topical Oxygen Therapy Shifts Microbiome Dynamics in Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*, 2020, Mar; V. 32, № 3, pp. 81–85. PMID: 32163040.

24. Jusman S.W.A., Sari D.H., Ningsih S.S., Hardiany N.S., Sadikin M. Role of Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 $\alpha$ ) in Cytoglobin Expression and Fibroblast Proliferation of Keloids. *Kobe J Med Sci.*, 2019, May; V. 65, № 1, pp. 10–18. PMID: 31341152; PMCID: PMC6668593.

25. Beahrs T.R., Reagan J., Bettin C.C., Grear B.J., Murphy G.A., Richardson D.R. Smoking Effects in Foot and Ankle Surgery: An Evidence-Based Review. *Foot Ankle Int.*, 2019, Oct. № 40, pp. 1226–1232. <https://doi.org/10.1177/1071100719867942>, PMID: 31423824

26. Zhang T., Wang X.F., Wang Z.C., Lou D., Fang Q.Q., Hu Y.Y., Zhao W.Y., Zhang L.Y., Wu L.H., Tan W.Q. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother.*, 2020, Sep; V. 129, № 110287. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110287>. PMID: 32540643

#### Сведения об авторах:

**Праздников Эрик Нариманович** – доктор медицинских наук, профессор, зав.каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 127473, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1, тел.: +7 985 793-60-08, e-mail: enp1964@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5817-0702;

**Евсюкова Зоя Александровна** (ответственный автор) – аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 127473, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1, тел. +7 926-375-70-00 e-mail: zoya.evsyukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3480-6147

**Овчаров Сергей Эдуардович** – кандидат медицинских наук, доцент, зав. учебной частью кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 127473, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1. Тел.: +7 903 759-50-23 e-mail: owcharow@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7127-4453

#### Information about the authors:

**Prazdnikov Erik Narimanovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department operative Surgery and Topographic Anatomy of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. A.I. Evdokimov. Russia, 127473, Moscow, st. Delegatskaya, 20, building 1, tel.: +7 985 793-60-08, e-mail: enp1964@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5817-0702;

**Evsyukova Zoya Aleksandrovna** (responsible author), graduate student of the department operative Surgery and Topographic Anatomy of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. A.I. Evdokimov. Russia, 127473, Moscow, st. Delegatskaya, 20, building 1. Tel. +7 926-375-70-00, email: zoya.evsyukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3480-6147

**Ovcharov Sergey Eduardovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Academic Section of the Department operative Surgery and Topographic Anatomy of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. A.I. Evdokimov. Russia, 127473, Moscow, st. Delegatskaya, 20, building 1. Tel. +7 903 759-50-23 e-mail: owcharow@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7127-4453