

Ю.И. ГАЛИЦКАЯ¹, С.Л. АЧИНОВИЧ²,
З.А. ДУНДАРОВ³, Д.А. ЕВСЕЕНКО³



КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» МЗ РБ¹,
У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» МЗ РБ²,
УО «Гомельский государственный медицинский университет» МЗ РБ³, г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Предоставить информацию о современных клинико-морфологических критериях рубцовых изменений кожи для определения перспективных методов лечения, реабилитации пациентов с патологическими рубцовыми процессами.

Материал и методы. Были использованы базы данных научного цитирования (PubMed, eLibrary, Web of science, Cyberleninca, Cochrane Library), осуществляющие сбор и обработку библиографической информации для проведения качественного анализа различных типов текста с помощью контент-анализа, ключевых слов и фраз за период с 2013 по 2023 год.

Результаты. Изучено 260 источников, в обзор вошло 42 публикации. Анализ отечественной и зарубежной литературы за последнее десятилетие показал, что реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями является актуальной проблемой в реконструктивной хирургии, а также социально-значимой проблемой, в таких случаях требуется привлечение высокотехнологичных методов диагностики с применением последующего патогенетического лечения.

Заключение. Исследования по определению некоторых патогистологических параметров, в том числе оценки эпителиально-мезенхимальной трансформации рубцовых деформаций, клинических проявлений, могут являться основанием для разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: рубцовые изменения кожи, морфология, эпителиально-мезенхимальный переход, комбинированное лечение

Objective. The research has focused on objectively defining scar criteria and outcomes. It is to provide information about current clinical and morphologic criteria of skin scarring changes to determine promising techniques of treatment, rehabilitation of patients with pathologic scarring.

Methods. The developed system allows analyzing the number of the publications and the citations by years, by keywords, by authors, by scientific sections, etc. in electronic bibliographic databases PubMed, eLibrary, Web of science, Cyberleninca, Cochrane Library over the period 2013 – 2023 yrs.

Results. For a review of the scientific literature 260 sources have been studied and 42 publications have been included in it. Over the last decade the use of domestic and foreign core data for comparative research ensures the comprehensiveness of the study. It has shown that rehabilitation of patients with scar deformities is considered as an actual problem of reconstructive surgery and as a socially significant issue requiring the involvement of high-tech diagnostic methods with the subsequent combined pathogenetic treatment.

Conclusion. The most important aim for scar treatment is the improvement of functional and aesthetical deformities. Studies to determine some pathohistological parameters, including the assessment of epithelial-mesenchymal transformation of scar deformities and clinical manifestations, provides the basis for building a new effective techniques of treatment.

Keywords: skin scarring, morphology, epithelial-mesenchymal transition, combined treatment

Novosti Khirurgii. 2023 May-Jun; Vol 31 (3): 220-230
Clinical and Morphologic Criteria of Scarring Skin Changes
Y.I. Galitskaya, S.L. Achinovich, Z.A. Dundarov, D.A. Evseenko

The articles published under CC BY NC-ND license



Научная новизна статьи

В настоящем литературном обзоре произведен анализ клинико-морфологических критериев, в том числе эпителиально-мезенхимального перехода в патологических рубцовых процессах, с целью разработки дифференцированного подхода в лечении рубцовых деформаций кожных покровов.

What this paper adds

This review article presents the clinical and morphological criteria, including epithelial-mesenchymal transition in pathologic scarring processes to develop a differentiated approach in the treatment of cutaneous scar deformities which is the object of the present study.

Введение

В настоящее время современная информация о проблеме лечения пациентов с патологическими рубцовыми изменениями является актуальной. Применяются современные методы клинико-морфологического исследования, но, несмотря на вышесказанное, остается нерешенным ряд проблем.

Таким образом, систематизация патогистологических параметров, методик различного лечения позволит воздействовать на процесс рубцевания с целью улучшения сроков реабилитации пациентов.

Рубец – образование соединительной ткани, возникающее на месте повреждения различной этиологии [1]. Проблема формирования патологических рубцовых изменений остается актуальной, однако многие гистологические параметры до конца не проанализированы.

Комплекс патофизиологических реакций, возникающих в ответ на повреждение, направлен на регенерацию ткани с последующим формированием рубцовой ткани различной степени выраженности [2].

По данным ряда публикаций, отмечается зависимость формирования рубцовой ткани от течения раневого процесса [3]. От того, как будет протекать этот процесс, напрямую зависит вид окончательного рубца. Большое влияние оказывают множество внешних и внутренних факторов, таких как площадь раневой поверхности, анатомическая локализация, вид терапевтического или хирургического лечения, натяжение ткани, особенность строения соединительной ткани, гиперреактивность организма, генетические факторы, аутоиммунные процессы и т. д. [4].

Патологические процессы, в том числе гематомы, воспалительный компонент, нагноение, могут возникнуть на этапах заживления, влияя на процесс эпителизации и, как следствие, формирование патологического рубца [5].

Известно, что рубец состоит из волокон коллагена и незначительного количества эластических и ретикулиновых волокон. В межклеточном веществе наблюдается незначительное количество гликопротеинов, протеогликанов и глюкозаминогликанов. Среди клеточных элементов преобладают фибробласты, а также присутствуют плазматические, лимфоидные и тучные клетки.

Формирование рубца проходит 3 фазы, но данное деление условно, и обычно происходит наслоение фаз: фаза экссудации и воспаления, фаза пролиферации, фаза реорганизации. В первую фазу происходит гемостаз в очаге по-

вреждения и создание временной матрицы из гликопротеинов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты; во вторую фазу образуются коллагеновые волокна с преобладанием эмбрионального коллагена III типа, который характеризуется хорошей растяжимостью, эластичностью и постепенно замещается менее растяжимым коллагеном I типа; в третью фазу фибробласты, тучные клетки и макрофаги синтезируют матриксные металлопротеиназы, поддерживающие баланс между синтезом и разрушением коллагена для последующего формирования нормотрофического рубца [6, 7].

В фазе экссудации и воспаления при дегрануляции тромбоцитов происходит высвобождение и активация множества цитокинов, таких как эпидермальный (EGF), инсулиноподобный (IGF-I), тромбоцитарный (PDGF) и трансформирующий факторы роста β (TGF- β), которые служат хемотаксическими агентами для привлечения нейтрофилов, макрофагов, эпителиальных, тучных, эндотелиальных клеток и фибробластов. Отмечается активация моноцитов, их последующая трансформация в макрофаги, синтез элементов внеклеточного матрикса, неоангиогенез [8].

В течение 48-72 часов после повреждения процесс заживления переходит в фазу пролиферации, которая может длиться от 3 до 6 недель. Активированные фибробласты синтезируют каркас репаративной ткани, так называемый внеклеточный матрикс (ВМ). Грануляционная ткань включает такие компоненты, как проколлаген, эластин, протеогликаны и гиалуроновую кислоту, и образует структурно-восстановительный каркас для заживления раны, обеспечивая формирование сосудов. В фазе пролиферации миграция фибробластов в рану приводит к повышенному синтезу коллагена и переизбытку коллагенового матрикса, что способствует запуску процессов апоптоза. Активация миофибробластов с повышенным синтезом актина и десмина способствует сближению краев раны. Как только рана эпителизируется, незрелый рубец может перейти в заключительную фазу созревания, длящуюся несколько месяцев. Затем большое количество ВМ подвергается разрушению, и незрелый коллаген III типа замещается зрелым коллагеном I типа [9].

Сегодня известны следующие стадии формирования рубцового процесса:

I стадия (фибробластическая) – до 30 суток, во время нее отмечается формирование юных фибробластов и сосудов;

II стадия (волоконистая) – к 33-м суткам, характеризуется наличием зрелых фибробластов и накоплением коллагеновых волокон;

III стадия (гиалиновая) — к 42-м суткам, к ее завершению происходят уменьшение количества клеток и редукция сосудов [10].

В настоящее время выделяют рубцы нормотрофические и патологические, к последним относят атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы [11].

Нормотрофические рубцы (НР) имеют вид белесоватой линейной полоски, которая не содержит сосудов, безболезненная, небольшая по площади и по высоте, соответствует поверхности окружающих кожных покровов, развивается после заживления неглубоких ран и ровных разрезов на коже. При НР не наблюдается нарушения тактильной чувствительности.

Патогистологическими критериями НР являются: поверхностное разрастание соединительной ткани, направление коллагеновых волокон линейно либо параллельно поверхности эпидермиса, где вдоль коллагеновых волокон располагаются пучки эластических волокон. В эпидермисе сохраняются придатки кожи (сальные и потовые железы и волосяные фолликулы). В популяции фибробластов доминируют зрелые клетки с умеренной или слабой функциональной активностью. По мере «старения» рубца (при длительности существования рубца более одного года) происходит постепенное замещение активных фибробластов фиброцитами, появляется некоторое количество дистрофических клеточных форм [12].

Атрофические рубцы (АР) — тонкие, плоские, с просвечивающими сосудами, расположены на одном уровне или ниже уровня окружающей кожи, преимущественно в местах, где гиподерма выражена слабо (височная область, передняя поверхность голени, тыльная поверхность стоп и кистей). АР возникают на местах хронического воспаления, термической травмы, хирургического лечения, а также аутоиммунных процессов. Эти рубцовые изменения при гистологическом исследовании практически не содержат клеток и сосудов, также отмечаются истончения всех слоёв кожных покровов. В пределах дермы обнаруживают большое количество расширенных лимфатических и венозных сосудов. В результате фиброза все придатки кожи исчезают. При этом коллагеновые волокна расположены горизонтально в виде петель, а эластические волокна разрушены [13].

Из локальных иммунных изменений наблюдается уменьшение тучных, плазматических и лимфоидных клеток, что приводит к избыточному накоплению свободных радикалов и медиаторов воспаления, которые подавляют фибробласты и приводят к нарушению микро-

циркуляции и, как следствие, прогрессируанию атрофических изменений [14].

Согласно последней классификации, АР делятся на колотые, прямоугольные и закруженные. Особой разновидностью данного типа рубцов являются стрии. Для них характерен разрыв эластических волокон и дефицит коллагена и эластина. Известно, что иммуногистохимическими показателями атрофии при аутоиммунных патологических процессах (очаговая склеродермия) являются гиперпродукция и последующее отложение в коже и подкожно-жировой клетчатке коллагенов I, III, IV и VII типов, фибронектина, гликозаминогликанов и протеингликанов, микроциркуляторные нарушения [15].

Таким образом, основными точками приложения для определения тактики лечения являются медицинские препараты, изделия медицинского назначения, различные методы, влияющие на активность фибробластов, а также улучшающие трофику ткани, к которым принято относить:

- 1) химические пилинги;
- 2) инъекционные препараты для контурной пластики;
- 3) витаминные комплексы, которые улучшают микроциркуляцию лекарственных средств, например, использование методики «Mesotherapy»;
- 4) аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, для последующего воздействия на факторы роста;
- 5) аппаратные методики: дермабразию, микротоковую, лазерную, радиочастотную микроигльчатую терапию;
- 6) хирургические методы коррекции: иссечение (подсечение) рубцов, иссечение рубцов с последующим пластическим замещением дефекта, а также аутотрансплантация жировой ткани.

Гипертрофический рубец (ГР) в большинстве случаев развивается при заживлении ран в анатомических местах с высоким механическим напряжением: плечи, шея, грудина, колени и лодыжки. Клиническими проявлениями могут являться зуд, уплотнение в области рубца, возвышение над поверхностью кожи, не выходящее за пределы рубцового процесса. Известно, что из-за натяжения в области формирования ГР могут отмечаться изъязвления. Формирование таких рубцов протекает от 6 до 12 месяцев [16].

Массивное разрастание соединительной ткани с кольцеобразным и вихревым расположением волокон, которые формируют узлы, располагается над поверхностью кожи. Определяется повышенное количество ново-

образованных сосудов микроциркуляторного русла, а эластические волокна располагаются параллельно пучкам коллагеновых волокон. При этом наряду с интенсивным синтезом коллагена происходит его созревание. Межклеточный органический матрикс в умеренном количестве содержит глюкозаминогликаны с преобладанием хондроитинсульфатов. Увеличено количество мезенхимальных клеток, преимущественно фибробластов и миофибробластов, но при этом гигантские фибробласты не выявляются. Периваскулярно определяется выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. «Очаги роста», состоящие из групп фибробластов и окруженные слоем рыхлых незрелых пучков коллагеновых и ретикулиновых волокон, отсутствуют.

В гипертрофических рубцах, в отличие от келоида, происходит избыточный рост коллагена вследствие повышенной васкуляризации ткани за счет биосинтезирующей активности зрелых форм фибробластов [12, 13].

Содержание зрелых (I типа) и незрелых (III типа) форм коллагена составляет отношение приблизительно 1:1. Очаги молодой соединительной ткани встречаются только в поверхностных слоях. Среди фракций гликозаминогликанов преобладают сульфатированные, что является признаком созревания соединительной ткани. Отсутствуют атипичные формы коллагеновых волокон, юные и гигантские фибробласты, но отмечается большое количество эластических волокон, имеющих линейную организацию и расположение в соответствии с пучками коллагеновых волокон. Помимо клеток фибробластического ряда в данных рубцах присутствуют клетки воспалительного инфильтрата [12, 14].

К терапии гипертрофических рубцов, целью которой являются угнетение пролиферативной активности фибробластов, влияние на сосудистый компонент, изменение рельефа патологического рубца, относят:

- 1) компрессионную (механическую) терапию при воздействии на «свежие» рубцы;
- 2) топические кортикостероиды в сочетании с электрофорезом, фонофорезом;
- 3) внутриочаговое введение кортикостероидов;
- 4) ферментативные препараты;
- 5) препараты на основе ботулотоксина типа А с целью расслабления подкожной мышцы для снижения натяжения рубца;
- 6) лазерное действие на рубцовую ткань [15].

Келоидный рубец (КР) — опухолеподобное разрастание соединительной ткани, распро-

страняющееся за пределы повреждения кожи в дерме и глубоко лежащих тканях. Выделяют общие факторы, провоцирующие формирование КР (наследственная предрасположенность и нарушение функции желез внутренней секреции, вызывающее гормональный дисбаланс), и местные факторы, такие как тканевая гипоксия, нарушение межклеточных взаимодействий. Клинически КР — это образования синюшно-красного цвета, выступающие над поверхностью кожи с тенденцией к экспансивному росту, хрящевой консистенции. Рост рубца сопровождается парестезиями, болезненными ощущениями. В механизме формирования КР отмечают сниженную реактивность фибробластов на влияние факторов роста и включение в процесс репарации механизмов гистиогенеза. Таким образом, отмечаются активация фибробластов и нарушение регуляции их активности кератиноцитами, а процесс апоптоза заторможен [16, 17].

При этом синтез коллагена продолжается более длительное время с большей интенсивностью, чем в здоровой коже. При гистологическом исследовании определяются толстые, «стекловидные», беспорядочно переплетающиеся коллагеновые волокна. Эластические волокна имеются только в глубоких слоях рубца. Межклеточный органический матрикс в большом количестве содержит глюкозаминогликаны с преобладанием гиалуроновой кислоты и сульфатированных фракций гликозаминогликанов. Центральная часть келоида содержит меньше клеток, чем периферическая. По периферии келоида обычно имеют место слабо выраженные инфильтраты из лимфоидных и плазматических клеток. Миофибробласты не определяются, но визуализируются гигантские фибробласты. Придатки кожи отсутствуют. В периферических отделах определяются «очаги роста», состоящие из групп фибробластов и окруженные слоем рыхлых незрелых пучков коллагеновых и ретикулиновых волокон.

Терапия келоидных рубцов направлена на снижение продукции фибробластами коллагена I и III типов, воздействие на синтез внеклеточного матрикса и на сосудистый компонент; так, выделяют

- 1) консервативное лечение с применением трамцинолона в сочетании с криодеструкцией лазерным излучением;
- 2) внутриочаговое введение интерферона, 5-фторурацила, верапамила, блеомицина;
- 3) лучевую терапию в раннем послеоперационном периоде в комплексе с инъекционными методами;
- 4) монотерапию лазерным излучением;

5) хирургические методы коррекции в сочетании с инъекционными методами лечения [15, 18].

Отношение изменений клинического и гистологического вида патологического рубца с течением времени является до конца не изученной темой.

В настоящее время, учитывая интерес к вопросам репарации и регенерации тканей, применение новых методов диагностики — иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, позволяющих оценить и рассматривать формирование патологических рубцовых изменений в качестве процесса эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМП), — позволяет объективизировать оценку патологических процессов в рубце. Известно, что эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — это физиологический процесс приобретения эпителиальными клетками свойств мезенхимальных клеток, причем как морфологических (изменение формы), так и физиологических (способность к подвижности, инвазии, глобальное изменение профиля экспрессии и метаболизма). При этом принято выделять три подтипа ЭМП: тип I, возникающий в ходе эмбриогенеза и морфогенеза органов; тип II, связанный с регенерацией раневых повреждений и патологическими склеротическими процессами; тип III, ассоциированный с метастазированием опухолей [19].

ЭМП, тип II, в отличие от типов I и III, вызывается исключительно повреждением и воспалением [20].

ЭМП типа II является частью сложного процесса заживления ран и регенерации поврежденных тканей, играет важную роль как в реэпителизации, так и в формировании грануляционной ткани. Реэпителизацией называют процесс, в ходе которого эпидермальные кератиноциты становятся подвижными, приобретают мезенхимальный фенотип и мигрируют к краю раны на встречу с эпителиальными клетками противоположного края раны, где начинается их пролиферация и восполнение поврежденного участка. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается благодаря феномену контактного ингибирования [21].

Основные механизмы ЭМП:

1) подавление экспрессии гена E-cadherin (CDH1), который участвует в образовании плотных контактов между эпителиоцитами;

2) усиление экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов: виментина, гладкомышечного актина, фибронектина;

3) усиление клеточной подвижности в ре-

зультате активации сигнальных путей, ведущих к реорганизации цитоскелета;

4) повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны [22].

Сигнальные пути, которые ведут к реализации программы ЭМП, активируются транскрипционными факторами (Snail, Twist, Slug, ZEB1, ZEB2, Lef1).

Промоторы генов, кодирующих белки плотных контактов (E-cadherin, occludin, claudin-1), ингибируются этими транскрипционными факторами, а промоторы генов Vimentin и Fibronectin активируются [23].

Маркеры эпителия, претерпевающего ЭМП, включают потерю E-кадгерина и цитокератина, экспрессию de novo специфичного для фибробластов белка 1/S100A4 vimentin и α -actin гладких мышц, компонентов базальной мембраны, выработку молекул матрикса интерстициального типа, таких как фибронектин и коллаген I/III типов [24].

Известно, что в незрелых ГР отмечается воспалительная реакция, сопровождающаяся гиперпродукцией миофибробластов и сосудов капиллярного типа. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) в незрелых ГР коллаген I и коллаген III типов присутствуют в равных соотношениях, отмечается умеренная экспрессия MMP1. В зрелых ГР преобладает коллаген I типа, экспрессия MMP1 не определяется, а также имеет место высокий уровень экспрессии TGF- β макрофагами, миофибробластами и эндотелиальной выстилкой сосудистого русла, отмечается низкий уровень экспрессии белка p53.

В незрелых КР выявляются выраженные воспалительные инфильтраты, отмечаются скопления миофибробластов, неангиогенез с формированием сосудов капиллярного типа, определяются остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки в небольшом количестве. По данным некоторых исследователей, при ИГХИ коллагены I и III типов определялись в соотношении 1:2 за счет относительного увеличения количества коллагена III типа. Около 40,0% клеток инфильтрата составляли α -SMA-положительные миофибробласты, в них определялась гиперэкспрессия MMP1 макрофагами и остеокластами, при этом отмечалась низкая экспрессия TGF- β макрофагами и миофибробластами. В зрелых КР преобладал коллаген I типа над коллагеном III и IV типов, выявлялись единичные α -SMA-положительные миофибробласты, был отмечен низкий уровень MMP1 и отсутствовала экспрессия TGF- β . Пролифера-

тивная активность, определяемая по экспрессии PCNA, была высокой, и уровень экспрессии белка p53 был повышен X09 [5, 25, 26].

Из-за недостатка коллагеназы, участвующей в распаде коллагена, в КР и ГР отмечается усиленное образование коллагеновых волокон [9, 27].

Таким образом, в ходе репаративных процессов происходит активация фибробластов и миофибробластов, которые формируют экстрацеллюлярный матрикс с явлениями гиалиноза и значительным преобладанием коллагена I типа над коллагеном III типа. В результате формируются рубцовые структуры, которые плохо поддаются воздействию матриксной металлопротеиназы (ММП) I типа. При этом в незрелых КР определяется повышенное количество макрофагов и клеток типа остеокластов, продуцирующих ММП1 [28].

Большое значение в патогенезе формирования рубцов имеют ММП, их роль в качестве регуляторов связана с балансом ангиогенных и ангиостатических факторов. Тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (ТИМП) являются главными эндогенными ингибиторами ММП в тканях, а специфическое взаимодействие между ММП и ТИМП является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей. Заживление раны не может происходить без неоангиогенеза, что требует предварительного протеолиза внеклеточного матрикса, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Если неоангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается. Семейство ММП состоит примерно из 25 цинк-зависимых и кальций-зависимых протеиназ у млекопитающих.

Уровни экспрессии ММП в нормальных клетках низкие и обеспечивают нормальное ремоделирование соединительной ткани. Дисбаланс в экспрессии ММПs связан с рядом патологических состояний, таких как кожный фиброз, опухолевая инвазия и метастазирование [29].

Уменьшение количества миофибробластов и активность ММП являются причиной трансформации гипертрофического рубца в атрофический. По данным литературы, известно, что несколько ММП опосредуют расщепление коллагена I и III типов, в частности, активность ММП-2 и ММП-9 сохраняется после закрытия раны и, по-видимому, играет важную роль в процессе ремоделирования [30].

Было обнаружено, что ГР и КР имеют высокий уровень ММП-2 и низкий уровень ММП-9. В свою очередь, ММП-2 оказывает значительное влияние на ремоделирование матрикса на более поздних стадиях заживления

ран за счет разрушения денатурированного коллагена, а ММП-9, как правило, участвует в ранних стадиях заживления ран путем разрушения нативного коллагена IV и V типов, эластина и фибронектина [31].

На стадиях пролиферации и репарации большую роль в формировании рубцов отводят лейкоцитам, которые являются важным источником различных медиаторов, таких как гистамин, гепарин и цитокины, которые способствуют пролиферации фибробластов. Известно, что увеличение количества лейкоцитов в период активного формирования ГР и КР может способствовать процессам воспаления и сосудистым изменениям [32, 33].

Установлено, что апоптоз играет критическую роль в переходе от грануляционной ткани к образованию рубца после повреждения ткани. Фибробласты, экстрагированные из КР и ГР, существенно меньше подвергаются запрограммированной гибели. Существует много информации о дисфункции белков этого процесса. Однако наиболее изучена роль белка p53. Белок p53 является регулятором клеточного цикла. Его основная функция – супрессия опухолевых процессов. В норме этот протеин находится в неактивном состоянии. Активация данного белка происходит под воздействием стрессовых факторов и приводит к остановке клеточного цикла, запуску апоптоза. Ген, ответственный за синтез данного белка, получил название TP53 [34, 35].

Доказана взаимосвязь мутации этого гена с развитием новообразований. Подобный механизм лежит в основе образования патологических рубцов [36, 37, 38].

Отличительным признаком фиброза является накопление фибриллярных коллагенов, особенно коллагена I типа. Эксперименты по отслеживанию происхождения фиброза, проведенные различными группами исследователей, показывают противоречивые данные относительно вклада эпителиальных клеток в пул миофибробластов. Предполагается, что клетки, полученные из ВМ, могут непосредственно способствовать отложению коллагена. Уровни экспрессии гена COL1A1 в трансдифференцированных эпителиальных клетках, по-видимому, на один-два порядка ниже, чем у миофибробластов. Это подтверждается при выполнении ИГХИ. Отложение коллагена I типа клетками, полученными из ВМ, не было обнаружено в сравнении с продукцией того же коллагена из миофибробластов. При условии, когда ЭМТ II типа имеет происхождение *in vivo*, прямой вклад клеток в накопление коллагена довольно ограничен [39].

Кроме ЭМП, существует эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭнМП). Накопление большого количества миофибробластов ведет к повышенной и неконтролируемой выработке внеклеточного матрикса во время развития и прогрессирования патологического фиброза. Миофибробласты в фиброзных тканях образуются по меньшей мере из трех источников: расширения и активации фибробластов резидентной ткани, перехода эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки (процесс ЭМП) и тканевой миграции циркулирующих фиброцитов костного мозга. В качестве другого возможного источника тканевых миофибробластов рассматривается ЭнМП как признанный тип клеточной трансдифференцировки.

ЭнМП — это сложный биологический процесс, в ходе которого эндотелиальные клетки теряют свои специфические маркеры и приобретают мезенхимальный или миофибробластический фенотипы и экспрессируют мезенхимальные клеточные продукты, такие как α -актин гладких мышц (α -SMA) и коллаген I типа. Подобно ЭМП, ЭнМП может быть индуцирован трансформирующим фактором роста (TGF- β) [35]. TGF- β -индуцированный переход эндотелия в мезенхиму (процесс ЭнМП) является признанным источником профибротически активированных миофибробластов и, как предполагается, играет определенную роль в патогенезе различных фиброзных процессов. Эндотелин-1 (ET-1) является вовлеченным в развитие тканевого фиброза, но его участие в TGF- β -индуцированном ЭнМП недостаточно изучено.

Известна главенствующая роль ET-1 в трансформирующем факторе роста- β 1 (TGF- β 1), который индуцирует ЭнМП в иммуноочищенных CD31+/CD102+ эндотелиальных клетках микрососудов легких мышей. Оценку уровня экспрессии α -актина гладких мышц (α -SMA), профибротических генов и различных факторов транскрипции, которые участвуют в процессе ЭнМП, дают при помощи количественной ОТ-ПЦР, иммунофлуоресцентной гистологии и western blot анализа. TGF- β 1 вызывает мощную индукцию ЭнМП, а ET-1 оказывает минимальный эффект. Однако ET-1 усиливает TGF- β 1-индуцированный ЭнМП и TGF- β 1-стимулированную экспрессию мезенхимальных клеточно-специфических и профибротических генов и белков. Также известно, что ET-1 индуцирует экспрессию 1 и 2 генов-рецепторов TGF- β , что позволяет предположить вероятный аутокринный механизм усиления TGF- β -опосредованного эндомиелита и фиброза. Стимуляция TGF- β 1-индуцированного фиброза кожи с помощью ET-1 была подтверждена *in vivo* на биологической модели TGF- β 1-

индуцированного фиброза тканей. Эти результаты свидетельствуют о новой роли ET-1 в возникновении и прогрессировании тканевого фиброза [40].

TGF- β 1 является мощным индуктором дифференцировки фибробластов в миофибробласты и вносит вклад в профибротическое микроокружение. Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) — это фактор роста, секретлируемый стромальными клетками жировой ткани (ASC), которые могут противодействовать передаче сигналов TGF- β 1. Исследователи предполагают, что индуцированная TGF- β 1 дифференцировка фибробластов в миофибробласты подавляется FGF-2, а также кондиционированной средой ASC [41]. Эндотелиальные клетки-предшественники (EPC) дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки, однако переход EPC в мезенхимальные клетки до конца не изучен [42].

Выводы

Оценка и влияние на формирование рубца возможны посредством анализа некоторых критериев, которые учитывают многофакторность происходящих процессов в патологически измененной ткани.

Профилактика формирования рубцовой ткани напрямую зависит от минимизации факторов риска. Оценка патогистологических изменений позволит понять процессы репарации и регенерации кожных покровов на различных стадиях формирования рубца, проводить дифференциальную диагностику между патологическими рубцами, а также потенциально снизить сроки реабилитации.

Изучение механизмов формирования эпителиально-мезенхимального перехода, его роли в патологических процессах может являться основанием для разработки дифференцированного подхода в лечении рубцовых деформаций кожных покровов.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований кафедры хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов АЕ. Рубцы и их коррекция. Очерки пластической хирургии. Санкт-Петербург, РФ: КОМАНДОР-SPB; 2005. Т 1. 128 с.
2. Алексеева НТ, Никитюк ДБ, Клочкова СВ. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов. *Журн Анатомии и Гистопатологии*. 2015;4(13):26-37.
3. Галицкая ЮИ, Дундаров ЗА, Евсеенко ДА, Адамович ДМ. Анализ возможностей и перспектив метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи: обзор литературы. *Хирургия. Восточная Европа*. 2023;12(2):177-85.
4. Филиппова ОВ, Афоничев КА, Красногорский ИН, Вашетко РВ. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования. *Ортопедия, Травматология и Восстановительная Хирургия Детского Возраста*. 2017;5(3):25-36. doi: 10.17816/PTORS5325-36
5. Образцова АЕ, Ноздревых АА. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы). *Вестн Новых Мед Технологий* [Электронное изд.]. 2021;(1). Публ. 3-3. doi: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3
6. Андреева ВВ, Кузмина ЕН. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи. *Мед Технологии. Оценка и Выбор*. 2018;(4 (34)):83-86.
7. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35(2):171-81. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
8. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):701-30. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70576-4
9. Stemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Aug;18(4):396-402. doi: 10.1097/01.mop.0000236389.41462.ef
10. Ключарева СВ, Нечаева ОС, Курганская ИГ. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм»). *Вестн Эстет Медицины*. 2009;8(2):41-49.
11. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Feb 1;7(2):29-45. doi: 10.1089/wound.2016.0696
12. Арндт КА, ред. Коррекция рубцов: пер. с англ. Москва, РФ: Практ Медицина (Рид Элсивер); 2009. 101с.
13. Коган ЕА, Андреева ВВ, Решетов ИВ, Демуря ТА, Жарков НВ. Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи. *Арх Патологии*. 2022;84(6):23-31. doi: 10.17116/patol20228406123
14. Коган ЕА, Андреева ВВ, Решетов ИВ. Клинико-морфологические и патогенетические особенности келоидных рубцов головы и шеи. *Head and Neck. Russian Journal*. 2022;10(2, Прил.1):50-54. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.S1.50-54
15. Мантурова НЕ, Стенько АГ, Круглова ЛС. Рубцы кожи: клинические проявления, диагностика и лечение. Москва, РФ: Гэотар-Медиа; 2021. 208 с.
16. Таганов АВ, Брагина АВ. Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):637-52. doi: 10.26442/20751753.2021.8.201112
17. Артыков КП, Саидов МС, Мухамадиева КМ. Проблемы хирургического лечения келоидных рубцов кожи. *Вестн Авиценны*. 2013;(3):91-94. doi: 10.25005/2074-0581-2013-15-3-91-94
18. Богачёв ВЮ, Болдин БВ, Варич ГА. Консервативные методы лечения и профилактики рубцов кожи. *Амбулаторная Хирургия*. 2021;18(2):39-44. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-39-44
19. Гапонова АВ, Родин С, Мазина АА, Волчков ПЮ. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противопухоловой терапии. *Acta Naturae*. 2020;12(3)4-23. doi: 10.32607/actanaturae.11010
20. Volk SW, Iqbal SA, Bayat A. Interactions of the Extracellular Matrix and Progenitor Cells in Cutaneous Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Jul;2(6):261-72. doi: 10.1089/wound.2012.0417
21. Yan C, Grimm WA, Garner WL, Qin L, Travis T, Tan N, Han YP. Epithelial to mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor-alpha through bone morphogenic protein-2. *Am J Pathol*. 2010 May;176(5):2247-58. doi: 10.2353/ajpath.2010.090048
22. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Mar;15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758
23. Дворяшина ИА, Великородная ЮИ, Терентьев АВ, Загребин ВЛ. Эпителиально-мезенхимальный переход I типа как важный биологический процесс в эмбриогенезе. *Вестн ВолгВГМУ*. 2021;78(2):37-45. doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-37-45
24. Gröger CJ, Grubinger M, Waldhör T, Vierlinger K, Mikulits W. Meta-analysis of gene expression signatures defining the epithelial to mesenchymal transition during cancer progression. *PLoS One*. 2012;7(12):e51136. doi: 10.1371/journal.pone.0051136
25. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):295-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06698.x
26. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007 Mar;127(3):514-25. doi: 10.1038/sj.jid.5700701
27. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today*. 1998 Jan;4(1):19-24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2
28. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*. 2013 Dec;72(3):206-17. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008
29. Ghahary A, Ghaffari A. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. *Wound Repair Regen*. 2007 Sep-Oct;15 Suppl 1:S46-53. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00225.x
30. Ghahary A, Shen YJ, Nedelec B, Wang R, Scott PG, Tredget EE. Collagenase production is lower

in post-burn hypertrophic scar fibroblasts than in normal fibroblasts and is reduced by insulin-like growth factor-1. *J Invest Dermatol.* 1996 Mar;106(3):476-81. doi: 10.1111/1523-1747.ep12343658

31. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):295-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06698.x

32. Moyer KE, Saggars GC, Ehrlich HP. Mast cells promote fibroblast populated collagen lattice contraction through gap junction intercellular communication. *Wound Repair Regen.* 2004 May-Jun;12(3):269-75. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.012310.x

33. Mukhopadhyay A, Wong MY, Chan SY, Do DV, Khoo A, Ong CT, Cheong HH, Lim IJ, Phan TT. Syndecan-2 and decorin: proteoglycans with a difference--implications in keloid pathogenesis. *J Trauma.* 2010 Apr;68(4):999-8. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c4070d

34. Linge C, Richardson J, Vigor C, Clayton E, Hardas B, Rolfe K. Hypertrophic scar cells fail to undergo a form of apoptosis specific to contractile collagen--the role of tissue transglutaminase. *J Invest Dermatol.* 2005 Jul;125(1):72-82. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23771.x

35. Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatol Surg.* 2008 Mar;34(3):336-46. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34067.x

36. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):206-17. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008

37. Ковалева ЛН. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2016;(1-4):108-17. https://repo.dma.dp.ua/3159/1/13_Kovalyova_34.pdf

38. Hawkins HK. Pathophysiology of the burn scar. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 608-19.

39. Hoesper NA, van den Berg PP, de Rond S, Popa ER, Wilmer MJ, Masereeuw R, Bank RA. Epithelial-to-mesenchymal transition in fibrosis: collagen type I expression is highly upregulated after EMT, but does not contribute to collagen deposition. *Exp Cell Res.* 2013 Nov 15;319(19):3000-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.07.014

40. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol.* 2011 Sep;179(3):1074-80. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001

41. Wermuth PJ, Li Z, Mendoza FA, Jimenez SA. Stimulation of Transforming Growth Factor- β 1-Induced Endothelial-To-Mesenchymal Transition and Tissue Fibrosis by Endothelin-1 (ET-1): A Novel Profibrotic Effect of ET-1. *PLoS One.* 2016 Sep 1;11(9):e0161988. doi: 10.1371/journal.pone.0161988. eCollection 2016.

42. Song S, Zhang R, Cao W, Fang G, Yu Y, Wan Y, Wang C, Li Y, Wang Q. Foxm1 is a critical driver of TGF- β -induced EndMT in endothelial cells through Smad2/3 and binds to the Snail promoter. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):9052-64. doi: 10.1002/jcp.27583

REFERENCES

1. Belousov AE. Rubtsy i ikh korrektsiia. Ocherki plasticheskoi khirurgii. Sankt-Petersburg, RF: KOMANDOR-SPB; 2005. T 1. 128p. (In Russ.)
2. Alekseeva NT, Nikitjuk DB, Klochkova SV. Analiticheskaja morfologija reparativnoj regeneracii v kozhe pod dejstviem razlichnyh regional'nyh faktorov. *Zhurn Anatomii i Gistopatologii.* 2015;4(13):26-37. (In Russ.)
3. Galickaja JuI, Dundarov ZA, Evseenko DA, Adamovich DM. Analiz vozmozhnostej i perspektiv metoda lipofilina u pacientov s atroficheskimi rubcovymi izmenenijami kozhi: obzor literatury. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa.* 2023;12(2):177-85. (In Russ.)
4. Filippova OV, Afonichev KA, Krasnogorskij IN, Vashetko RV Clinical and morphological features of the vascular bed of hypertrophic scar tissue at different times of its formation *Ortopediya, Travmatologija i Vosstanovitel'naja Hirurgija Detskogo Vozrasta.* 2017;5(3):25-36. doi: 10.17816/PTORS5325-36(In Russ.)
5. Obraztsova AE, Nozdrevatykh AA. Morphofunctional features of the repair process in healing of skin wounds taking into account possible scar deformations (literature review) *Vestn Novyh Med Tehnologij [Elektronnoe izd.].* 2021;(1). Publ. 3-3. doi: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3 (In Russ.)
6. Andreeva VV, Kuz'mina EN. Sovremennyy vzgljad na klassifikaciju rubcovyh deformatsij kozhi. *Med Tehnologii. Ocenka i Vybor.* 2018;(4 (34):83-86. (In Russ.)
7. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009 Feb;35(2):171-81. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
8. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am.* 1997 Jun;77(3):701-30. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70576-4
9. Slemper AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr.* 2006 Aug;18(4):396-402. doi: 10.1097/01.mop.0000236389.41462.ef
10. Kljuchareva SV, Nechaeva OS, Kurganskaja IG. Patologicheskie rubcy v praktike dermatokosmetologa: nove vozmozhnosti terapii preparatom «Jegallohit» («Galaderm»). *Vestn Jestet Mediciny.* 2009;8(2):41-49. (In Russ.)
11. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018 Feb 1;7(2):29-45. doi: 10.1089/wound.2016.0696
12. Dvorjashina IA, Velikorodnaja JuI, Terent'ev AV, Zagrebina VL. Jepitelial'no-mezenhimal'nyj perehod I tipa kak vazhnyj biologicheskij process v jembriogeneze. *Vestn VolgVGMU.* 2021;78(2):37-45. doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-37-45 (In Russ.)
13. Gröger CJ, Grubinger M, Waldhör T, Vierlinger K, Mikulits W. Meta-analysis of gene expression signatures defining the epithelial to mesenchymal transition during cancer progression. *PLoS One.* 2012;7(12):e51136. doi: 10.1371/journal.pone.0051136
14. Arndt KA, red. Korrektsiia rubtsov: per. s angl. Moscow, RF: Prakt Meditsina (Rid Elsevier); 2009.

101p.(In Russ.)

15. Kogan EA, Andreeva VV, Reshetov IV, Demura TA, Zharkov NV. Morphogenetic and pathogenetic features of hypertrophic and keloid scars of the head and neck. *Arkh Patol.* 2022;84(6):23-31. doi: 10.17116/patol20228406123 (In Russ.).
16. Kogan EA, Andreeva VV, Reshetov IV. Kliniko-morfologicheskie i patogeneticheskie osobennosti keloidnyh rubcov golovy i shei. *Head and Neck. Russian Journal.* 2022;10(2, Pril.1):50-54. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.S1.50-54(In Russ.).
17. Manturova NE, Sten'ko AG, Reshetov IV. Rubtsy kozhi klinicheskie proiavleniia diagnostika i lechenie. Moscow, RF: Goetar-Media; 2021. 208 p.(In Russ.)
18. Taganov AV, Bragina AV. Modern aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):637-52. doi: 10.26442/20751753.2021.8.201112 (In Russ.)
19. Artykov KP, Saidov MS, Muhamadiev KM. Problemy hirurgicheskogo lechenija keloidnyh rubcov kozhi. *Vestn Avicenny.* 2013;(3):91-94. doi: 10.25005/2074-0581-2013-15-3-91-94 (In Russ.)
20. Bogachev VYu, Boldin BV, Varich GA. Non-surgical methods for the treatment and prevention of skin scars. *Outpatient Surgery.* 2021;18(2):39-44. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-39-44 (In Russ.)
21. Gaponova AV, Rodin S, Mazina AA, Volchkov PJu.. Epithelial-Mesenchymal Transition: Role in Cancer Progression and the Perspectives of Antitumor Treatment. *Acta Naturae.* 2020 Jul-Sep;12(3):4-23. doi: 10.32607 (In Russ.)
22. Volk SW, Iqbal SA, Bayat A. Interactions of the Extracellular Matrix and Progenitor Cells in Cutaneous Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013 Jul;2(6):261-72. doi: 10.1089/wound.2012.0417
23. Yan C, Grimm WA, Garner WL, Qin L, Travis T, Tan N, Han YP. Epithelial to mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor-alpha through bone morphogenic protein-2. *Am J Pathol.* 2010 May;176(5):2247-58. doi: 10.2353/ajpath.2010.090048
24. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Mar;15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758
25. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):295-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06698.x
26. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007 Mar;127(3):514-25. doi: 10.1038/sj.jid.5700701
27. Tuan TL, Nichten LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today.* 1998 Jan;4(1):19-24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2
28. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):206-17. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008
29. Ghahary A, Ghaffari A. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. *Wound Repair Regen.* 2007 Sep-Oct;15 Suppl 1:546-53. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00225.x
30. Ghahary A, Shen YJ, Nedelec B, Wang R, Scott PG, Tredget EE. Collagenase production is lower in post-burn hypertrophic scar fibroblasts than in normal fibroblasts and is reduced by insulin-like growth factor-1. *J Invest Dermatol.* 1996 Mar;106(3):476-81. doi: 10.1111/1523-1747.ep12343658
31. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):295-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06698.x
32. Moyer KE, Saggars GC, Ehrlich HP. Mast cells promote fibroblast populated collagen lattice contraction through gap junction intercellular communication. *Wound Repair Regen.* 2004 May-Jun;12(3):269-75. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.012310.x
33. Mukhopadhyay A, Wong MY, Chan SY, Do DV, Khoo A, Ong CT, Cheong HH, Lim IJ, Phan TT. Syndecan-2 and decorin: proteoglycans with a difference--implications in keloid pathogenesis. *J Trauma.* 2010 Apr;68(4):999-8. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c4070d
34. Linge C, Richardson J, Vigor C, Clayton E, Hardas B, Rolfe K. Hypertrophic scar cells fail to undergo a form of apoptosis specific to contractile collagen--the role of tissue transglutaminase. *J Invest Dermatol.* 2005 Jul;125(1):72-82. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23771.x
35. Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatol Surg.* 2008 Mar;34(3):336-46. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34067.x
36. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):206-17. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.008
37. Kovaleva LN. Kliniko-morfologicheskie paralleli u pacientov s rubcовой patologiej kozhi. *Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija.* 2016;(1-4):108-17. https://repo.dma.dp.ua/3159/1/13_Kovalyova_34.pdf (In Russ.)
38. Hawkins HK. Pathophysiology of the burn scar. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 608-19.
39. Houser NA, van den Berg PP, de Rond S, Popa ER, Wilmer MJ, Masereeuw R, Bank RA. Epithelial-to-mesenchymal transition in fibrosis: collagen type I expression is highly upregulated after EMT, but does not contribute to collagen deposition. *Exp Cell Res.* 2013 Nov 15;319(19):3000-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.07.014
40. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol.* 2011 Sep;179(3):1074-80. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001
41. Wermuth PJ, Li Z, Mendoza FA, Jimenez SA. Stimulation of Transforming Growth Factor- β 1-Induced Endothelial-To-Mesenchymal Transition and Tissue Fibrosis by Endothelin-1 (ET-1): A Novel Profibrotic Effect of ET-1. *PLoS One.* 2016 Sep 1;11(9):e0161988. doi: 10.1371/journal.pone.0161988. eCollection 2016.
42. Song S, Zhang R, Cao W, Fang G, Yu Y, Wan Y, Wang C, Li Y, Wang Q. Foxm1 is a critical driver of TGF- β -induced EndMT in endothelial cells through Smad2/3 and binds to the Snail promoter. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):9052-64. doi: 10.1002/jcp.27583

Адрес для корреспонденции

246040, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, 290,
ГУ «РНПЦ радиационной медицины
и экологии человека» МЗ РБ,
хирургическое отделение,
тел.: 8 0232 389641,
e-mail: yuliyagalitskaya@mail.ru,
Галицкая Юлия Игоревна

Сведения об авторах

Галицкая Юлия Игоревна, врач – пластический хирург хирургического отделения (трансплантации, эндокринной и реконструктивной хирургии), ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0009-0004-9883-5731>

Ачинович Сергей Леонидович, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

Дундаров Залимхан Анварбегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

Евсеев Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Гомель, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

Информация о статье

*Поступила 23 октября 2023 г.
Принята в печать 11 декабря 2023 г.
Доступна на сайте 27 декабря 2023 г.*

Address for correspondence

246040, Republic of Belarus,
Gomel c., Ilyich str., 290,
State Institution «RSPC for Radiation
Medicine and Human Ecology»,
Surgical Department,
tel.: 8 0232 389641,
e-mail: yuliyagalitskaya@mail.ru,
Galitskaya Yu. I.

Information about the authors

Galitskaya Yulia I., Plastic Surgeon of the Surgical Department (Transplantation, Endocrine and Reconstructive Surgery), State Institution RSPC of Radiation Medicine and Human Ecology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0009-0004-9883-5731>

Achinovich Sergei L., PhD, Head of Pathologoanatomical Department, U Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

Dundarov Zalimkhan A., MD, Professor, Head the Department of Surgical Diseases No2 Gomel State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

Evseenko Dmitry A., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No2 Gomel State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

Article history

*Arrived: 23 October 2023
Accepted for publication: 11 December 2023
Available online: 27 December 2023*