

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic711>

Морфометрический анализ межклеточного вещества гипертрофических рубцов на фоне противорубцового лечения

© С.В. Минаев¹, А.Н. Григорова¹, О.В. Владимирова^{1,2}, А.А. Ивченко¹, П.М. Лаврешин^{1,2}, В.И. Владимиров², С.И. Тимофеев^{3,4}, В.В. Гобеджишвили⁵

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь;

² Городская клиническая больница № 2, Ставрополь;

³ Магаданская областная детская больница, Магадан;

⁴ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Цель. В данной статье целью исследования послужила оценка формирования рубцовой ткани после ожогов под воздействием противорубцового геля. Так как понимание процессов, происходящих в рубцах, и морфофункциональных особенностей ткани на разных этапах развития позволяет проводить таргетный подбор терапии и профилактики рубцов.

Материалы и методы. Проведен сравнительный проспективный анализ с 2005 по 2020 г. Были выделены 2 группы. В группе 1 (47 больных) лечение пациентов с ожогами проводили по стандартной схеме без применения современных раневых покрытий. В группе 2 (41 пациент) проводили раннюю первичную профилактику образования патологического рубца, где им с момента наступления эпителизации на область ожоговой травмы ежедневно наносили гель Контрактубекс. Гистологическое исследование включало анализ биоптатов кожи в зоне повреждения до и после консервативного лечения.

Результаты. По результатам гистологического исследования у всех исследуемых в группах наблюдаются количественные изменения клеточного состава рубцовой ткани. Усредненный количественный показатель активности фибробластов достоверно снижен в группе 2 при применении геля Контрактубекс. Толщина коллагеновых волокон, при морфометрическом анализе, наиболее снижена во всех слоях дермы кожи в группе 2 ($p < 0,05$). В группе 1 коллагеновые волокна представлены в виде узелковых скоплений, в некоторых участках сетчатого слоя дермы волокна имеют более фрагментированный вид. В группе 2, с применением Контрактубекса, наблюдается достоверное снижение уровня TGF- β в сосочковом и сетчатом слоях дермы.

Заключение. Таким образом, применение геля Контрактубекс в схемах ранней профилактики образования патологического рубца значительно уменьшает необходимость последующих реконструктивных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: патологические рубцы; гипертрофические рубцы; таргетный подбор терапии; ранняя профилактика; компрессия; раневые покрытия; ранозаживление; панч-биопсия; воспаление.

Как цитировать:

Минаев С.В., Григорова А.Н., Владимирова О.В., Ивченко А.А., Лаврешин П.М., Владимиров В.И., Тимофеев С.И., Гобеджишвили В.В. Морфометрический анализ межклеточного вещества гипертрофических рубцов на фоне противорубцового лечения // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 1. С. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic711>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic711>

Morphometric analysis of the intercellular substance of hypertrophic scars after anti-scar treatment

© Sergey V. Minaev¹, Alina N. Grigorova¹, Oksana V. Vladimirova^{1,2}, Anna A. Ivchenko¹, Petr M. Lavreshin^{1,2}, Vladimir I. Vladimirov², Sergey I. Timofeev^{3,4}, Vakhtang V. Gobedzhishvili⁵

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

² City Clinical Hospital No. 2, Stavropol, Russia;

³ Magadan Regional Children's Hospital, Magadan, Russia;

⁴ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

AIM: This study aimed to assess the formation of scar tissue after burns under the influence of an anti-scar gel. Understanding of the processes involving scars and the morphofunctional features of the tissue at different stages of development allows targeted selection of therapy and prevention of scars.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a comparative prospective analysis from 2005 to 2020. Of which two groups were identified. In group 1 ($n = 47$), burns were treated according to the standard scheme without the use of modern wound coverings. In group 2 ($n = 41$), early primary prevention of pathological scarring was performed, where the Contractubex gel was applied to the area of burn injury from the moment of epithelialization. Histological examination included the analysis of skin biopsies in the area of damage before and after conservative treatment.

RESULTS: Histological examination showed quantitative changes in the cellular composition of the scar tissue in all groups. The average quantitative index of the fibroblast activity was significantly reduced in group 2 using Contractubex gel. Thickness of collagen fibers, according to the morphometric analysis, is most reduced in all layers of the dermis in group 2 ($p < 0.05$). In group 1, collagen fibers are represented as nodular clusters; in some areas of the reticular layer of the dermis, fibers have a more fragmented appearance. In group 2, the use of Contractubex leads to a significant decrease in the level of tumor growth factor- β in the papillary and reticular layers of the dermis.

CONCLUSION: The use of Contractubex gel in the early prevention of pathological scarring significantly reduces the need for subsequent reconstructive surgical interventions

Keywords: pathological scars; hypertrophic scars; targeted therapy selection; early prevention; compression; wound dressings; wound healing; punch biopsy; inflammation.

To cite this article:

Minaev SV, Grigorova AN, Vladimirova OV, Ivchenko AA, Lavreshin PM, Vladimirov VI, Timofeev SI, Gobedzhishvili VV. Morphometric analysis of the intercellular substance of hypertrophic scars after anti-scar treatment. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(1):39–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic711>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач восстановительного лечения пациентов с травмами и обширными ожогами является своевременное проведение профилактики образования патологических рубцов и недопущение развития тяжелых психофизических осложнений для пациента, связанных с ростом избыточных гипертрофических рубцов [1, 2]. Исследования последних десятилетий демонстрируют высокий уровень возникновения патологических рубцов, которые по-прежнему наблюдаются у 10 % общей популяции [3]. У 15–77 % пациентов данный дефект сопровождается постоянным зудом и жжением, чувством натяжения и дискомфортом в области рубца, приводящим к серьезным психоэмоциональным расстройствам. Кроме того, более чем у 70 % пациентов с глубокими ожогами и обширными травмами развиваются избыточные рубцы, деформирующие ткани и ограничивающие физиологическую мобильность тела, приводя к снижению качества жизни [4–6]. В большинстве случаев ведение пациентов с рубцами основано больше на индивидуальном опыте практикующих врачей, чем на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований и других данных научных доказательств [7–9]. Формирование патологических рубцов — это патогенетически обусловленная реакция организма на травмирующие факторы, выражающаяся разрастанием соединительной ткани, которая относится к тканям внутренней среды и составляет около 86 % организма человека. В настоящее время проводится ряд исследований, позволяющих более детально изучить структуру соединительной ткани и ее изменение в рубце [10, 11]. Понимание процессов, происходящих в рубцах, и морфофункциональных особенностей ткани на разных этапах развития позволяет проводить таргетный подбор терапии и профилактики рубцов [12–14].

Целью исследования была оценка формирования рубцовой ткани после ожогов под воздействием противорубцового геля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен сравнительный проспективный анализ с 2005 по 2020 г. 261 пациента с термическими ожогами 2–3-й степени и оперативными вмешательствами на брюшной полости разных возрастных групп. Из них в данное исследование включено 119 пациентов, подходящих по критериям включения. Исследование проведено на базе отделения гнойной хирургии (ожоговое отделение) ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» Ставрополя, отделений гнойной хирургии ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» Ставрополя и детского хирургического отделения ГБУЗ «Магаданская областная больница» Магадана.

Критерии включения: наличие ожоговой травмы от 5 до 20 % поверхности тела (п.т.), 2–3-й степени (площадь глубоких ожогов не должна превышать 5 % п.т.), высокий риск развития патологического рубца, возраст от 14 до 21 года, отсутствие декомпенсированных соматических патологий, согласие пациента.

Критерии исключения: площадь повреждения более 20 % п.т., ожоги дыхательных путей, возраст младше 14 и старше 21 года, применение глюкокортикоидов.

Все пациенты были разделены на 2 группы с адекватным соотношением по полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии в каждой из них. В группе 1 (47 человек) лечение при ожогах проводили по стандартной схеме с применением современных раневых покрытий (Воскопран, Бранолинд) и выполнением ранней хирургической некрэктомии; сроки закрытия глубоких ран путем аутодермопластики осуществляли в среднем на 8-е сутки от момента травмы, столь поздние сроки обусловлены различными причинами. Большинство ран заживало спонтанной эпителизацией после некрэктомии. В последующем проводилось комплексное физиотерапевтическое лечение: магнитотерапия, ультразвуковое воздействие на область ожоговой травмы с гормональной мазью № 10 параллельно обе процедуры. Электрофорез фермента из раствора, начиная с 30-х суток от момента травмы и длительностью 10 процедур на курс. Повторные курсы проводили через 3 мес. С момента завершения заживления пациенты носили компрессионное белье, применялась локальная компрессия или силиконовые давящие пластыри от 2 до 6 мес. Местно пациенты применяли питательные косметические средства.

В группе 2 (41 пациент) проводилась ранняя первичная профилактика образования патологического рубца. С момента наступления эпителизации на область ожоговой травмы в небольшом количестве, согласно инструкции к препарату от фирмы-производителя, ежедневно 3 раза в день наносили гель Контрактубекс — трехкомпонентный препарат, обладающий выраженной антигиперпролиферативной активностью. Так как данное противорубцовое средство состоит из алантоина, гепарина и экстракта лука — цепалина, противопоказаний в виде гиперсенсibilизации к парабенам ни у одного пациента выявлено не было так же, как и побочных эффектов от применения препарата. Гель применяли до 6 мес. Кроме того, дополнительно проводился курс физиотерапии: ультрафонофорез с гелем Контрактубекс, лазер, начиная с 10-х суток после заживления по 10 процедур каждая. Через месяц после заживления курсы электрофореза с ферментом, 10 процедур. Повтор курсов физиотерапии каждые 2 мес. Контрольную группу биоптатов, для анализа гистологических данных, составили участки иссеченной кожи 25 пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства (герниопластика, аппендэктомия). Наблюдение в динамике осуществлялось на основании заполнения пациентом и врачом персональной электронной карты в мобильном

приложении «Дневник рубца». Гистологическое исследование включало анализ биоптатов кожи в зоне повреждения до и после консервативного лечения. Забор материала в исследуемых группах осуществлялся на 7, 21, 40, 90 и 120-е сутки, после формирования рубцовой ткани. Реакции со стороны рубца на биопсию выявлено не было. Забор материала осуществлялся во время осмотра при помощи панч-биопсии кожи — Dermo Panch (SteryLab, Италия). Биопсийный материал подготавливали стандартными гистологическими методами, после подготовки материал окрашивали гематоксилином и эозином, специальными методами на выявление коллагеновых волокон — метод окраски по Маллори и метод окраски по Ван Гизону (BioVitrum, Россия). При исследовании гистологических препаратов оценивалась толщина, расположение коллагеновых волокон во всех слоях дермы, межклеточное пространство. При помощи иммуногистохимического метода, с использованием реактивов компании Хеликов (Bio-Rad Laboratories, США), проводилось выявление фактора роста β (TGF- β), стимулирующего синтез белков межклеточного матрикса, регулирующего активность фибробластов; PCNA — ядерный антиген пролиферирующих клеток; MMP — матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, в балансе между синтезом и расщеплением коллагена.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для сравнения средних значений выборок использовали *t*-тест для независимых выборок (тест Стьюдента). Различия между группами при $p < 0,05$ расценивали как значимые, $p < 0,01$ — очень значимые.

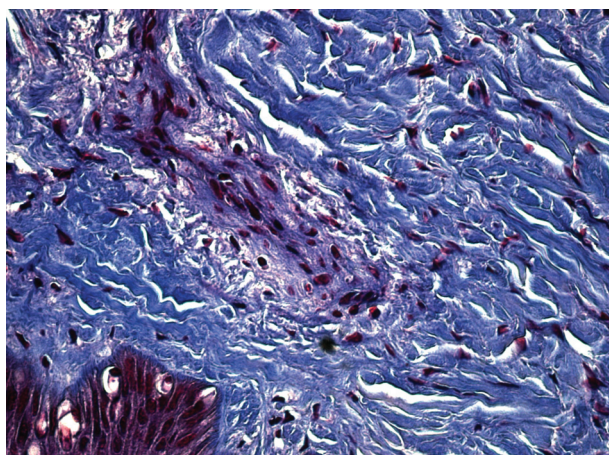


Рис. 1. Гипертрофический рубец (окраска по Маллори. Ув. $\times 40$). Скопление фибробластов в слоях дермы, волокнистый ход коллагеновых волокон

Fig. 1. Hypertrophic scar (Mallory color. Magnification $\times 40$). Accumulation of fibroblasts in the layers of the dermis; the fibrous course of collagen fibers

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе отмечено формирование ярко выраженных гипертрофических рубцов у 37 пациентов (78,7%), тогда как в группе 2 патологические рубцы отмечены только у 14 человек (34,1%). При этом 30 (63,8%) человек из I группы отмечали дискомфорт в области формирующихся рубцов, во 2-й группе подобные жалобы выявлены у 15 (36,6%). Косметический дефект беспокоил в 1-й группе 36 человек (76,6%), во 2-й группе — 12 (29,3%). Функциональные нарушения, связанные с развитием рубцов и натяжением тканей, развились в группе 1 у 17 пациентов (36,2%), в группе 2 — у 6 человек (14,6%).

По результатам гистологического исследования у всех исследуемых в группах наблюдаются количественные изменения клеточного состава рубцовой ткани (см. таблицу).

Усредненный количественный показатель активности фибробластов достоверно снижен в группе 2 при применении геля Контрактубекс (рис. 1). Из представленных данных видно, что и показатели активности лимфоцитов и макрофагов уменьшаются, так как данные клетки являются источником цитокинов, влияющих на активность фибробластов.

В группе 1 увеличение лимфоцитов и макрофагов мы расцениваем как один из этапов воспалительного процесса, при этом кератиноциты базального и шиповатого слоев эпидермиса имели вакуолизированную форму (рис. 2).

Толщина коллагеновых волокон, при морфометрическом анализе, наиболее снижена во всех слоях дермы кожи в группе 2 ($p < 0,05$). В группе 1 коллагеновые волокна представлены в виде узелковых скоплений,

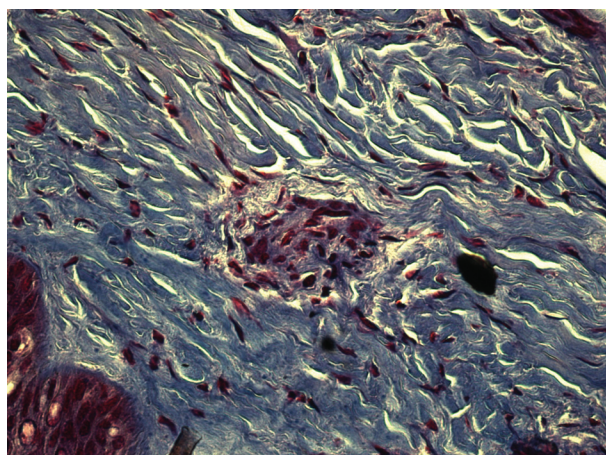


Рис. 2. Гипертрофический рубец (окраска по Маллори. Ув. $\times 40$). Фрагментированный вид коллагеновых волокон. В эпидермисе вакуолизированные кератиноциты

Fig. 2. Hypertrophic scar (Mallory color. Magnification $\times 40$). Fragmented appearance of the collagen fibers. There are vacuolated keratinocytes in the epidermis

Таблица. Морфологическая характеристика клеток и межклеточного вещества в исследуемых группах**Table.** Morphological characteristics of cells and intercellular matter in the studied groups

Группы сравнения / изменения кожи	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	χ^2	p
Толщина волокон в слоях дермы, мм					
Сосочковый слой	0,0013 ± 0,0094	0,0039 ± 0,0086	0,0023 ± 0,0065	1,896	0,034
Сетчатый слой	0,0027 ± 0,015	0,0056 ± 0,019	0,0047 ± 0,012	1,021	0,029
Клеточный состав в 1 мм ²					
Фибробласты	79 ± 1,2	97,21 ± 0,15	87,10 ± 0,18	2,751	0,035
Макрофаги	34 ± 3,4	86,42 ± 4,3	36,70 ± 2,4	2,312	0,016
Лимфоциты	52 ± 2,9	125,25 ± 3,01	57,9 ± 1,9	2,674	0,028
Экспрессия маркеров в 1 мм ²					
TGF-β	263 ± 3,4	469 ± 7,2	287 ± 2,4	2,151	0,038
PCNA	408 ± 3,9	502 ± 5,3	398 ± 3,1	3,332	0,021
ММП	347 ± 4,6	302 ± 6,1	356 ± 7,0	2,276	0,034

в некоторых участках сетчатого слоя дермы волокна имеют более фрагментированный вид.

Экспрессия TGF-β во всех случаях выше в сосочковом слое дермы кожи. Так как TGF-β является регулятором белковосинтетической активности фибробластов и полифункциональным цитокином, его концентрация в группах сравнения наибольшая в группе 1 (см. таблицу). В группе 2, с применением Контрактубекса, наблюдается достоверное снижение уровня TGF-β в сосочковом и сетчатом слоях дермы. На повышение клеточной пролиферации в сосочковом слое дермы указывает показатель экспрессии PCNA. Показатель ферментативной активности — ММП — позволяет судить о степени разрушения и деградации стромальной ткани. На фоне лечения Контрактубексом динамических скачков экспрессии ММП не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Знание картины морфологических особенностей гипертрофических рубцов позволяет сформировать дифференцированный подход в выборе лечения рубца [15–17]. По нашему мнению, назначение всех средств от рубцов и оценка их эффективности должна проводиться на основе патогенеза рубцевания, с выделением факторов агрессивного роста, таких как факторы роста, синтезируемые клеточной популяцией [18, 19]. В настоящее время хирургами применяются разнообразные шкалы клинической оценки патологического рубца, которые отображают субъективные характеристики [20]. Одна из самых популярных — Ванкуверская шкала, на основании которой подбирались способы лечения, при этом в гистологическом подтверждении целесообразности не было

[21, 22]. В настоящее время наши зарубежные коллеги широко изучают новые препараты для рассасывания гипертрофических рубцов [23]. По данным отечественных авторов, наиболее перспективным считается лечение с применением геля Контрактубекс [24].

Применение противорубцового геля, содержащего цепалин, алантоин и гепарин, привело к развитию менее выраженных гипертрофических рубцов, что подтверждается изменением толщины коллагеновых волокон во всех слоях дермы ($p < 0,029$) при морфометрии. Изменяется также клеточная активность под действием поликомпонентного противорубцового геля в группе 2 в сравнении с группой 1 контроля. Клинически применение ранней профилактики с использованием геля Контрактубекс приводит к уменьшению высоты и плотности рубцовой ткани, повышению смещаемости и эластичности, более быстрому ее созреванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка полученных результатов свидетельствует, что применение противорубцового геля Контрактубекс в схемах ранней профилактики образования патологического рубца предотвращает развитие грубых патологических рубцов на месте глубоких ожогов. Данный эффект обусловлен снижением интенсивности проявлений избыточного роста соединительной ткани, манифестирующийся в разных клинических проявлениях, что в свою очередь способствует снижению количества корригирующих хирургических вмешательств по поводу последствий ожоговой травмы и повышает качество жизни пациентов, обеспечивая хороший косметический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., и др. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 3-1. С. 70–73.
2. Минаев С.В., Ивченко А.А., Анисимов И.Н., и др. Сравнение различных методик компрессии рубцов пластырем пролонгированного действия // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019. Т. 4. С. 52–55. DOI: 10.17116/hirurgia20190415
3. Григорова А.Н., Владимирова О.В., Минаев С.В., и др. Роль морфофункциональных взаимодействий клеточных структур соединительной ткани в патогенезе патологического рубцеобразования у детей // *Форсипе*. 2020. Т. 3, № S2. С. 45–48.
4. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А., и др. Пластические операции на лице и шее после ожогов // *Клиническая практика*. 2013. Т. 4, № 16. С. 17–21.
5. Ho W.S., Ying S.Y., Chan P.C., Chan H.H. Use of Onion Extract, Heparin, Allantoin Gel in Prevention of Scarring in Chinese Patients Having Laser Removal of Tattoos: A Prospective Randomized Controlled Trial // *Dermatologic Surg*. 2006. Vol. 32, No. 7. P. 891–896. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32192.x
6. Karagoz H., Yuksel F., Ulkur E., Evinc R. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars // *Burns*. 2017. Vol. 35, No. 8. P. 1097–1103. DOI: 10.1016/j.burns.2009.06.206
7. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., et al. International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment // *Dermatol Surg*. 2014. Vol. 40, No. 8. P. 825–831. DOI: 10.1111/dsu.0000000000000050
8. Pikula M., Zebrowska M.E., PoMocka-Olech L., et al. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line — Therapeutic implications for the treatment of keloids February // *Pharm Biol*. 2014. Vol. 52, No. 2. P. 262–267. DOI: 10.3109/13880209.2013.826246
9. Минаев С.В., Ивченко А.А., Ивченко Г.С., и др. Эффективность применения силиконовых повязок после криодеструкции быстрорастущих гемангиом кожи у детей грудного возраста // *Педиатрия*. 2017. Т. 96, № 5. С. 160–164. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-160-164
10. Nor N.M., Ismail R., Jamil A., et al. A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid // *Clin Drug Investig*. 2017. Vol. 37, No. 3. P. 295–301. DOI: 10.1007/s40261-016-0484-x11
11. Минаев С.В., Владимирова О.В., Киргизов И.В., и др. Мультицентровое исследование эффективности противорубцовой терапии у пациентов различных возрастных групп // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 9. С. 51–59. DOI: 10.17116/hirurgia202009159
12. Gold M.H., Berman B., Clementoni M.T., et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1-evaluating the evidence // *Dermatol Surg*. 2014. Vol. 40, No. 8. P. 817–824. DOI: 10.1111/dsu.0000000000000049
13. Demircan M., Cicek T., Yetis I.M. Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial Burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial Burns // *Burns*. 2015. Vol. 41, No. 6. P. 1268–1274. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.007
14. Gauglitz G.G., Korting H.C., Pavicic T., et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies // *Molecular Medicine*. 2011. Vol. 17, No. 1-2. P. 113–125. DOI: 10.2119/molmed.2009.00153
15. Rivera E. Acne scarring: a review and current treatment modalities // *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 59, No. 4. P. 659–676. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.05.029
16. Morganroth P., Wilmot A.C., Miller C. Over-the-counter scar products for postsurgical patients: disparities between online advertised benefits and evidence regarding efficacy // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 61, No. 6. P. 31–47. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.046
17. Zurada J.M., Kriegel D., Davis I.C. Topical treatments for hypertrophic scars // *J Am Acad Dermatol*. 2006. Vol. 55, No. 6. P. 1024–1031. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.03.022
18. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзельва О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 3-2. С. 301–308.
19. Liebl H., Kloth L.C. Skin Cell Proliferation Stimulated by Microneedles Potential Mechanism of Microneedle Treatment of Normal Skin // *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2012. Vol. 4, No. 1. P. 2–6. DOI: 10.1016/j.jccw.2012.11.001
20. Даниленко В.И. «Пролиферативные центры», «Радиальные рубцы», «Комплексные склерозирующие поражения» — что это? // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2014. Т. 3, № 3. С. 33–43.
21. Minaev S.V., Obozin V.S., Barnash G.M., Obedin A.N. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity // *Eur J Pediatr Surg*. 2009. Vol. 19, No. 6. P. 380–383. DOI: 10.1055/s-0029-1241847
22. Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J., et al. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014. Vol. 67, No. 8. P. 1017–1025. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.04.011
23. Wynn Th.A., Ramalingam Th.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease // *Nature Medicine*. 2012. Vol. 18, No. 7. P. 1028–1040. DOI: 10.1038/nm.2807
24. Ковалева Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2016. Т. 1-4. С. 108–117.

REFERENCES

1. Karapetyan GEh, Pahomova RA, Kochetova LV, et al. Treatment hypertrophic and keloidnykh of hems. *Fundamental research*. 2013;(3-1):70–73. (In Russ.)
2. Minaev SV, Ivchenko AA, Anisimov IN, et al. Comparison of different methos of compression of scars with prolonged release plate. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2019;4:52–55. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia201904152
3. Grigorova AN, Vladimirova OV, Minaev SV, et al. The role of morphofunctional interactions of cellular structures of connective tissue in the pathogenesis of pathological scarring in children. *Forcipe*. 2020;3(S2):45–48. (In Russ.)
4. Sharobaro VI, Moroz VYu, Yudenich AA, et al. Plastic operations for the face and neck after burns. *Clinical Practice*. 2013;(4):17–21. (In Russ.)
5. Ho WS, Ying SY, Chan PC, Chan HH. Use of Onion Extract, Heparin, Allantoin Gel in Prevention of Scarring in Chinese Patients Having Laser Removal of Tattoos: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Dermatologic Surg*. 2006;32(7):891–896. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32192.x
6. Karagoz H, Yuksel F, Ulkur E, Evinc R. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars. *Burns*. 2017;35(8):1097–1103. DOI: 10.1016/j.burns.2009.06.206
7. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825–831. DOI: 10.1111/dsu.0000000000000050
8. Pikula M., Zebrowska M.E., PoMocka-Olech L., et al. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cel lline — Therapeutic implications for the treatment of keloids February. *Pharm Biol*. 2014;52(2):262–267. DOI: 10.3109/13880209.2013.826246
9. Minaev SV, Ivchenko AA, Ivchenko GS, et al. Silicone bandages efficiency after cryodestruction of fast-growing skin capillary hemangiomas in infants. *Pediatriya*. 2017;96(5):152–156. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-160-164
10. Nor N.M., Ismail R., Jamil A., et al. A Randomized, Single-Blind Trial of Clobetasol Propionate 0.05% Cream Under Silicone Dressing Occlusion Versus Intra-Lesional Triamcinolone for Treatment of Keloid. *Clin Drug Investig*. 2017;37(3):295–301. DOI: 10.1007/s40261-016-0484-x11
11. Minaev SV, Vladimirova OV, Kirghizov IV, et al. Multicenter study of the effectiveness of anti-scar therapy in patients of different age groups. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(9):51–59. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia202009159
12. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1-evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817–824. DOI: 10.1111/dsu.0000000000000049
13. Demircan M, Cicek T, Yetis IM. Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial Burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial Burns. *Burns*. 2015;41(6):1268–1274. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.007
14. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular Medicine*. 2011;17(1-2):113–125. DOI: 10.2119/molmed.2009.00153
15. Rivera E. Acne scarring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):659–676. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.05.029
16. Morganroth P, Wilmot AC, Miller C. Over-the-counter scar products for postsurgical patients: disparities between online advertised benefits and evidence regarding efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(6):31–47. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.046
17. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1024–1031. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.03.022
18. Voronkov AV, Stepanova EF, Zhidkova YuYu, Gamzeleva OYu. Modern approaches of pharmacological correlations of pathological scars. *Fundamental research*. 2014;(3-2):301–308. (In Russ.)
19. Liebl H, Kloth LC. Skin Cell Proliferation Stimulated by Microneedles Potential Mechanism of Microneedle Treatment of Normal Skin. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2012;4(1):2–6. DOI: 10.1016/j.jccw.2012.11.001
20. Danilenko VI. “Proliferative centers”, “Radial scars”, “Complex sclerosing lesions” — what are these? *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2014;3(3):33–43. (In Russ.)
21. Minaev SV, Obozin VS, Barnash GM, Obedin AN. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(6):380–383. DOI: 10.1055/s-0029-1241847
22. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, et al. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(8):1017–1025. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.04.011
23. Wynn ThA, Ramalingam ThR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature Medicine*. 2012;18(7):1028–1040. DOI: 10.1038/nm.2807
24. Kovalyova LN. Clinical and morphological parallels in patients with skin scar disorders. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2016;1-4:108–117.

ОБ АВТОРАХ

***Алина Николаевна Григорова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 35500, Ставрополь, ул. Рогожникова, д. 5;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5020-232X>;
eLibrary SPIN: 1762-8310; e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

Сергей Викторович Минаев, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8405-6022>;
eLibrary SPIN: 3113-6982; e-mail: sminaev@yandex.ru

Оксана Владимировна Владимирова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>;
eLibrary SPIN: 2162-1432; e-mail: oxy_8181@mail.ru

Анна Александровна Ивченко, ассистент кафедры;
eLibrary SPIN: 7729-3545; e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

Петр Михайлович Лаврешин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-8950>;
eLibrary SPIN: 4862-3480; e-mail: v_lin@mail.ru

Владимир Иванович Владимиров, д-р мед. наук, врач-хирург, онколог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>;
eLibrary SPIN: 3520-0968; e-mail: vla3788@yandex.ru

Сергей Иванович Тимофеев, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-0686>;
eLibrary SPIN: 5457-1995; e-mail: timofeev_si@mail.ru

Вахтанг Владимирович Гобеджишвили, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8883-4952>;
eLibrary SPIN: 3486-4344; e-mail: walker87@list.ru

AUTHORS INFO

***Alina N. Grigorova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 5 Rogozhnikova str., Stavropol, 35500, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5020-232X>;
eLibrary SPIN: 1762-8310; e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

Sergey V. Minaev, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8405-6022>;
eLibrary SPIN: 3113-6982; e-mail: sminaev@yandex.ru

Oksana V. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>; eLibrary SPIN:
2162-1432; e-mail: oxy_8181@mail.ru

Anna A. Ivchenko, Assistant of the Department;
eLibrary SPIN: 7729-3545; e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

Petr M. Lavreshin, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-8950>;
eLibrary SPIN: 4862-3480; e-mail: v_lin@mail.ru

Vladimir I. Vladimirov, Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Oncologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>; eLibrary SPIN:
3520-0968; e-mail: vla3788@yandex.ru

Sergey I. Timofeev, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-0686>;
eLibrary SPIN: 5457-1995; e-mail: timofeev_si@mail.ru

Vakhtang V. Gobedzhishvili, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8883-4952>;
eLibrary SPIN: 3486-4344; e-mail: walker87@list.ru