

ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

**КРАТКИЙ ОБЗОР
SHORT REVIEW**

Роль трансформирующего фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов

В.Г. Никонорова¹  , В.В. Криштоп¹ , Т.А. Румянцева² ,¹Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация²Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Российская Федерация
 bgnikon@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Рубцы представляют собой мультитканевые структуры, значительно снижающие качество жизни молодого, работоспособного населения. Наиболее социально значимые их варианты представлены гипертрофическими и келлоидными послеоперационными рубцами и рубцами после ожогов, атрофическими рубцами после вульгарных угрей и стриями. Значительную роль в их формировании и прогрессировании играют ростовые факторы, которые так же используются для их лечения. Цель работы: обобщить данные об участии ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста эндотелия сосудов) в формировании рубца по гипертрофическому или атрофическому типу. *Материалы и методы.* Произведено исследование литературных источников наукометрических научных баз. *Результаты и обсуждение.* В исследовании показано, что большое значение при формировании рубца имеет длительность предшествующих ему фаз рубцевания, их пролонгация приводит к хронизации воспаления и присоединению аутоиммунного компонента, росту количества миофибробластов за счет торможения апоптоза и увеличению синтеза межклеточного вещества и незрелых форм коллагена, а также истончению эпидермиса над рубцом. Ростовые факторы, такие как фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов способны сдвигать баланс этих двух основных путей или в сторону пролиферативных процессов, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла, количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида – то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца. Наоборот, превалирование воспалительных процессов приводит к снижению клеточности, уменьшению сосудов и межклеточного вещества, а также повреждению эластиновых и коллагеновых волокон, формируя фенотип атрофического рубца или стрии. *Выводы.* Ключевую роль в формировании рубца играют факторы роста, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла,

© Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А., 2021

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида – то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца.

Ключевые слова: кожа, рубцы, фактор роста бета-1, фактора роста эндотелия сосудов

Вклад авторов. Никонова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. – концепция и дизайн исследования; Никонова В.Г., Криштоп В.В. – сбор и обработка материалов; Никонова В.Г., Криштоп В.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2021. Принята 11.06.2021.

Для цитирования: Никонова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Роль трансформирующего фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 3. С. 235—242. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

Transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor in the recovery and formation of skin scars

Varvara G. Nikonorova¹  , Vladimir V. Chrishtop¹ , Tatyana A. Rumyantseva² ,

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

 bgnikon@gmail.com

Annotation. Relevance. Scars are multi-tissue structures that significantly reduce the quality of life of the young, able-bodied population. The most socially significant variants are represented by hypertrophic and keloid postoperative scars and scars after burns, atrophic scars after acne vulgaris and striae. Growth factors, which are also used for their treatment, play a significant role in their formation and progression. The aim of this work is to summarize data on the participation of growth factors (transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor) in the formation of a hypertrophic or atrophic scar. **Materials and Methods.** The study of literary sources of scientometric scientific bases was carried out. **Results and Discussion.** The study showed that the duration of the scarring phases preceding it is of great importance in scar formation, their prolongation leads to chronic inflammation and the attachment of an autoimmune component, an increase in the number of myofibroblasts due to inhibition of apoptosis and an increase in the synthesis of intercellular substance and immature forms of collagen, as well as thinning of the epidermis over scar. Growth factors such as growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor are capable of shifting the balance of these two main pathways or towards proliferative processes, contributing to an increase in the number of blood vessels in the hemomicrocirculatory bed, the number of mast cells and total cellularity, as well as, in some cases, the synthesis of keloid - that is, the formation of a hypertrophic or keloid scar. On the contrary, the prevalence of inflammatory processes leads to a decrease in cellularity, a decrease in blood vessels and intercellular substance, as well as damage to elastin and collagen fibers, forming the phenotype of an atrophic scar or striae. **Conclusion.** Growth factors play a key role in scar formation, contributing to an increase in the number of blood vessels in the hemomicrocirculatory bed, the number of mast cells and total cellularity, as well as, in some cases, the synthesis of keloid - that is, the formation of a hypertrophic or keloid scar.

Keywords: skin, scars, growth factor beta-1, vascular endothelial growth factor

Author contributions. Nikonorova V.G., Chrishtop V.V., Rumyantseva T.A. – research concept and design; Nikonorova V.G., Chrishtop V.V. – collection and processing of materials; Nikonorova V.G., Chrishtop V.V. – analysis of the received data, writing the text.

Conflicts of interest statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any conflict of interest. Received 15.05.2021. Accepted 11.06.2021.

For citation: Nikonorova VG, Chrishtop VV, Rumyantseva TA. Transforming growth factor beta-1 and vascular endothelial growth factor in the recovery and formation of skin scars. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):235—242. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-235-242

Многие современные исследования рассматривают формирование рубца как процесс восстановления целостности кожных покровов в течение раневого процесса. Рубец представляет собой постоянную мультитканевую структуру, качество интеграции клеточных компонентов, внутри которой оказывает существенное влияние на качество жизни пациента. Выделяют два основных типа нарушения формирования рубца гипертрофический и атрофический и рубец, разновидностью которого является акне [1] — одно из самых распространенных кожных заболеваний, поражающее почти 90 % подростков во всем мире [2]. Рубцы от угревой сыпи могут вызвать как серьезные косметические проблемы, так и развитие психосоциальных дисфункций, вызывая значительные негативные последствия для качества жизни пациентов [3]. Стрии или растяжки при беременности рассматриваются в современной литературе так же как атрофические рубцы [4]. Учитывая возникновение послеоперационных рубцов, общий масштаб проблемы нарушений рубцевания становится колоссальным. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ростовых факторов в качестве компонентов противорубцовой терапии как при гипертрофических рубцах и келлоидах, так и при атрофических рубцах разного генеза. Однако эти исследования часто носят эмпирический характер.

Целью работы явилось обобщение данных об участии ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета-1 и фактор роста эндотелия сосудов) в формировании рубца по гипертрофическому или атрофическому типу.

Гипертрофический рубец представляет собой участок соединительной ткани, выступающий над уровнем окружающей кожи, покрытый слоем эпидермиса. Образование рубцов — это результат чрезмерного синтеза коллагена при недостаточном лизисе коллагена во время фазы ремоделирования [5]. Основной клеткой, ответственной за формирование гипертрофических рубцов, является миофибробласт, последний формируется в конце воспалительной фазы и в начале пролиферативной фазы заживления раны [6] в результате активации фибробластов дермы и гиподермы вокруг раны [7]; другими источниками происхождения могут быть перicytes и гладкомышечные клетки сосудов [8] и тканеспецифические стволовые клетки [9]. Направление миграции миофибробластов формируется фибриллами фибронектина ложа раны, а не волокнами коллагена [10]. Вектор миграции инициируется градиентом концентрации факторов роста, которые так же синтезируются миофибробластами. Проллиферирующие миофибробласты активно синтезируют макромолекулы коллагена, приводя к накоплению в рубце межклеточного вещества и значительно увеличивая отношение коллагена III типа к коллагену I типа [11]. Также миофибробласты инфильтрируют и разрушают фибриновый сгусток, продуцируя матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Эти механизмы приводят к дисбалансу между двумя фундаментальными механизмами формирования рубца: образованием и деградацией межклеточного матрикса [12].

Атрофические рубцы представляют собой кожные углубления, которые развиваются

в результате разрушения коллагена, вызванного длительным воспалением [13]. Такой тип рубца характерен для воспалительных заболеваний, таких как, обыкновенные угри, ветряная оспа и волчанка, но также может быть результатом хирургического вмешательства или травмы. Атрофические рубцы чаще всего возникают у пациентов с вульгарными угрями, которыми страдают до 80 % людей, из которых большинство — это молодые люди, в возрасте от 11 до 30 лет [14], и характеризуются уменьшением отложения коллагена из-за дисбаланса между синтезом компонентов рубцового матрикса и их расщеплением протеазами [1]. Атрофия рубца встречается в три раза чаще, чем формирование гипертрофического или келоидного рубца [1].

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) является одним из самых наиболее важных ростовых факторов в формировании рубца, поскольку он способен как усиливать, так и тормозить развитие воспаления [15, 16]. Ряд исследований демонстрирует, что рост его активности может приводить к развитию хронического воспаления, приводя к формированию как гипертрофического [17], так и атрофического рубца [18]. Это достигается благодаря тому, что TGF- β 1 с IL-6 усиливает Th17-клеточно-зависимое воспаление, способствует выживанию CD8+ Т-клеток памяти [19, 20]. На молекулярном уровне TGF- β 1 регулирует передачу сигналов ядерному фактору «каппа-би» напрямую через Smad-независимый путь с участием TAK1 или косвенно через Smad — зависимый путь [21]. Вместе с тем существуют доказательства противоположного того, что TGF- β 1 запускает противовоспалительный сигнал через Smad6 или Smad7, нарушая сигнализацию ядерного фактора «каппа-би» [22, 23]. В связи с этим сложился консенсус, что провоспалительный или противовоспалительный эффект TGF- β 1 определяют контекстные, средовые и тканеспецифические условия [24].

В гипертрофических рубцах TGF- β 1 способствует синтезу коллагена фибробластах путем активации опосредованной β -катенином транскрипции через пути Smad3 и p38 [25]. В келоидных рубцах повышенная продукция TGF- β 1 приводит к удлинению

пролиферативной фазы заживления и значительно увеличивает синтез коллагена фибробластами [26]. При этом было продемонстрировано, что многие природные соединения, обладающие антигипертрофическими рубцовыми свойствами, прерывают передачу сигналов TGF- β 1, что приводит к снижению продукции коллагена I и III типа такие, как ботулинический токсин типа A [27], тетрандрин [28] и другие [29—32]. Исследование *in vivo* с использованием ксенотрансплантатов гипертрофических рубцов человека, показало, что местное применение ингибитора TGF- β 1 способствует созреванию и снижает гипертрофические изменения в уже сформированных рубцах [33].

Атрофические рубцы так же характеризуются резким повышением уровня трансформирующего фактора роста (TGF) - β 1, преимущественно инициирующего Th17-клеточно-зависимое воспаление, опосредованное механизмами врожденного иммунитета [19], что было продемонстрировано на примере атрофических рубцов от угревой сыпи. Высокие концентрации TGF- β 1 в большей степени способствуют синтезу коллагена 1 типа, чем коллагена 3 типа [34]. В связи с этим количество коллагена 1 типа по отношению к коллагену 3 типа возрастает как в атрофических [35], так и в гипертрофических рубцах [36]. Вместе с тем гормональные факторы при растяжках [37], хронические воспалительные реакции, приводящие к длительному подъему уровня цитокинов — при акне [38] приводят к росту и хронизации воспаления, инициированного инфильтрацией клеток Th17 и Th1 с повышенной продукцией IL-17 и как следствие избыточного разрушения межклеточного матрикса [19].

Кроме того, TGF- β 1 может значительно тормозить пролиферацию кератиноцитов атрофического рубца за счет нарушения транскрипции c-Myc или индукции транскрипции p21 [39]. Поскольку кератиноциты способны активно регулировать активность иммунных клеток кожи (дендритных клеток, клеток Лангерганса, Т-лимфоцитов), экспрессируя цитокины, то в случае избыточной стимуляции TGF- β 1 способна замкнуть порочный круг непрекращающейся воспалительной реакции [40, 41].

Фактор роста сосудов VEGF-A, также сокращенно VEGF, представляет собой гетеродимерный гепарин-связывающий белок, способный связываться с рецепторами тирозинкиназы (прежде всего VEGF-R2), расположенными на внешней поверхности клеточной стенки [42]. В ряде исследований было продемонстрировано, что гипертрофические рубцы экспрессируют высокие уровни VEGF [43, 44]. Более того, показана корреляция концентрации VEGF с прогрессированием гипертрофических рубцов: экспрессия VEGF увеличивается в молодых рубцах, достигает пиковых значений в пролиферативных рубцах и снижается в регрессивных рубцах [45]. Кроме того, тучные клетки в гипертрофических и рубцах демонстрируют умеренную экспрессию VEGF [46].

VEGF способствует гипертрофии рубцовой ткани посредством множества ангиогенных и неангиогенных механизмов. Неангиогенные эффекты связаны с индукцией экспрессии интегринов $\alpha 1$ и $\alpha 2$, что способствует образованию лимфатических сосудов путем миграции эндотелиальных клеток вдоль фибрилл коллагена I типа [47]. VEGF также стимулирует миграцию кератиноцитов и фибробластов человека, таким образом демонстрируя неангиогенный эффект [48]. Более того, VEGF может напрямую влиять на несколько типов неэндотелиальных клеток, играющих критическую роль в гипертрофии рубцовой ткани, включая кератиноциты [49, 50] и макрофаги [51, 52]. Все больше данных указывает на то, что повышенный ангиогенез и ангиогинез, стимулированный VEGF, приводит к патологическому рубцеванию. Дополнительное введение VEGF преобразует характерный для плода безрубцовый фенотип заживления ран, в фенотип, образующий рубцы. В то же время нейтрализация VEGF в ранах взрослых особей уменьшает васкуляризацию и образование рубцов [53]. Улучшение гипертрофических рубцов при лечении интерфероном $\alpha 2b$ также со снижением VEGF и, как следствие, снижением ангиогенеза у пациентов [54].

Учитывая, что восстановление ангиогенеза в восстановлении целостности кожных покровов рассматривается исследователями в качестве од-

ного из приоритетов, то VEGF и средства, стимулирующие его выработку, иногда используются в качестве ранозаживляющих средств [55]. Вместе с тем, кроме формирования гипертрофических и келлоидных рубцов, VEGF оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, а высокие уровни VEGF часто приводит к формированию, незрелых и плохо перфузируемых сосудов [56]. Эффективной представляется обратная стратегия — разработка ингибиторов VEGF, которые могут выборочно обрезать нефункциональные сосуды без отрицательного воздействия на стабильные сосуды, обеспечивающие доставку кислорода. Это возможно благодаря тому, что незрелые и неперфузированные сосуды, которые составляют значительную часть гемомикроциркуляторного русла раны [57], более чувствительны к агентам против VEGF [58].

Вместе с тем VEGF представляется перспективным фактором для лечения атрофических рубцов. Так, в нашем исследовании было продемонстрировано значительный потенцирующий эффект мезопористой структуры алюминия на противострийный эффект VEGF. Их сочетанное применение привело к восстановлению толщины эпидермиса и волосяного покрова в модели атрофического рубца у крысы, что, вероятно, было обусловлено паракринными влияниями эпидермиса на клетки поврежденной дермы [59].

Выводы

Таким образом, большое значение при формировании рубца имеет длительность предшествующих ему фаз рубцевания, их пролонгация приводит к хронизации воспаления и возникновению аутоиммунного компонента, росту количества миофибробластов за счет торможения апоптоза и увеличению синтеза межклеточного вещества и незрелых форм коллагена, а также истончению эпидермиса над рубцом. Ростовые факторы, такие как фактор роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов, способны сдвигать баланс этих двух основных путей или в сторону пролиферативных процессов, способствуя увеличению числа сосудов гемомикроциркуляторного русла,

количества тучных клеток и общей клеточности, а также в ряде случаев синтезу келлоида — то есть формированию гипертрофического или келлоидного рубца. Наоборот, превалирование воспалительных процессов приводит к снижению клеточности, уменьшению сосудов и межклеточного вещества, а также повреждению эластиновых и коллагеновых волокон, формируя фенотип атрофического рубца или стрии.

Библиографический список / References

- Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;893080. doi: 10.1155/2010/893080
- Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Kim YI, Park JY et al. Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne. *J Invest Dermatol.* 2015;135:1491—500. doi: 10.1038/jid.2015.29
- Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and 'mini-scars', and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J Dermatol.* 2015;42:690—6. doi: 10.1111/1346-8138.12885
- Disphanurat W, Kaewkes A, Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and Aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):166—175. doi: 10.1002/lsm.23052
- 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;35(2):171—81. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
- Chun Q, ZhiYong W, Fei S, XiQiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *International Wound Journal.* 2016;2(13):257—262. doi: 10.1111/iwj.12283
- Sarrazy V, Billet F, Micallef L, Coulomb B, Desmoulière A. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair and Regeneration.* 2011;1(19):10—15. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x
- Gökçinar-Yagci B, Uçkan-Çetinkaya D, Çelebi-Saltik B. Pericytes: Properties, functions and applications in tissue engineering. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2015;4(11):549—559. doi: 10.1007/s12015-015-9590-z
- Ding J, Ma Z, Shankowsky HA, Medina A, Tredget EE. Deep dermal fibroblast profibrotic characteristics are enhanced by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Wound Repair and Regeneration.* 2013;3(21):448—455. doi: 10.1111/wrr.12046
- Kirfel G, Rigort A, Borm B, Schulte C, Herzog V. Structural and compositional analysis of the keratinocyte migration track. *Cell Motility and the Cytoskeleton.* 2003;1(55):1—13. doi: 10.1002/cm.10106
- Oliveira GV, Hawkins HK, Chinkes D, Burke A, Tavares AL et al. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens. *Int Wound J.* 2009;6(6):445—52. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00638.x
- Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, Piatkowski A, Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(6): 1015—1021. doi: 10.1016/j.bjps.2009.04.021
- Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(1):4—7.
- Xiao A, Etefagh L. Laser Revision of Scars. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021.
- Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF-b) in the physiopathology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):174—9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.01.009
- Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Komai T et al. Role of TGF-b3 in the regulation of immune responses. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(92):63—9.
- Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2016;(84):42—50. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.010
- Moon J, Yoo JY, Yan JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: A process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF-β1 signaling. *British Journal of Dermatology.* 2019;181(6):1226—1237. doi: 10.1111/bjd.17851
- Filippi CM, Juedes AE, Oldham JE, Ling E, Togher L, Peng Y et al. Transforming growth factor-b suppresses the activation of CD8+ T-cells when naive but promotes their survival and function once antigen experienced: a two-faced impact on autoimmunity. *Diabetes.* 2008;57(10):2684—92. doi: 10.2337/db08-0609
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485—517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- Freudlsperger C, Bian Y, Contag Wise S, Burnett J, Coupar J, Yang X et al. TGF-b and NF-κB signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers. *Oncogene.* 2013;32(12):1549—59. doi: 10.1038/onc.2012.171
- Choi KC, Lee YS, Lim S, Choi HK, Lee CH, Lee EK et al. Smad6 negatively regulates interleukin 1-receptor-Toll-like receptor signalling through direct interaction with the adaptor Pellino-1. *Nat Immunol.* 2006;7(10):1057—65. doi: 10.1038/ni1383
- Hong S, Lim S, Li AG, Lee C, Lee YS, Lee EK et al. Smad7 binds to the adaptors TAB2 and TAB3 to block recruitment of the kinase TAK1 to the adaptor TRAF2. *Nat Immunol.* 2007;8(5):504—13. doi: 10.1038/ni1451
- Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-b, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447—53. doi: 10.1016/j.coph.2009.04.008
- Sato M. Upregulation of the Wnt/β-catenin pathway induced by transforming growth factor-β in hypertrophic scars and keloids. *Acta Dermato-Venereologica.* 2006;86(4):300—307. doi: 10.2340/00015555-0101

26. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF- β 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci*. 1994;107(5):1137—57.
27. Xiao Z, Zhang F, Lin W, Zhang M, Liu Y. Effect of Botulinum Toxin Type A on Transforming Growth Factor β 1 in Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar: A Preliminary Report. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(4):424—427. doi: 10.1007/s00266-009-9423-z
28. Zunwen L, Shizhen Z, Dewu L, Yungui M, Pu N. Effect of tetrandrine on the TGF- β -induced smad signal transduction pathway in human hypertrophic scar fibroblasts in vitro. *Burns*. 38(3):404—13. doi: 10.1016/j.burns.2011.08.013
29. Zhang YF, Zhou SZ, Cheng XY, Yi B, Shan SZ, Wang J et al. Baicalein attenuates hypertrophic scar formation via inhibition of the transforming growth factor- β /Smad2/3 signalling pathway. *British Journal of Dermatology*. 2016;1(174):120—130. doi: 10.1111/bjd.14108
30. Bai X, He T, Liu J, Wang Y, Fan L, Tao K et al. Loureirin B inhibits fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition in hypertrophic scar via TGF- β /Smad pathway. *Experimental Dermatology*. 2015;24(5):355—360. doi: 10.1111/exd.12665
31. He T, Bai X, Yang L, Fan L, Li Y, Su L, et al. Loureirin B inhibits hypertrophic scar formation via inhibition of the TGF- β 1-ERK/JNK pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(2):666—76. doi: 10.1159/000430385
32. Li N, Kong M, Ma T, Gao W, Ma S. Uighur medicine abnormal savda munzip (ASMq) suppresses expression of collagen and TGF- β 1 with concomitant induce Smad7 in human hypertrophic scar fibroblasts. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8551—60.
33. Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144®(Anti-TGF- β) in an «in Vivo» Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS ONE*. 2015;10(12): e0144489. doi: 10.1371/journal.pone.0144489
34. Creely JJ, DiMari SJ, Howe AM, Haralson MA. Effects of transforming growth factor- β on collagen synthesis by normal rat kidney epithelial cells. *Am J Pathol*. 1992;140(1):45—55.
35. La Padula S, Hersant B, Pizza C, Chesné C, Jamin A, Ben Mosbah I et al. Striae Distensae: In Vitro Study and Assessment of Combined Treatment With Sodium Ascorbate and Platelet-Rich Plasma on Fibroblasts. *Aesthetic Plast Surg*. 2021. doi: 10.1007/s00266-020-02100-7
36. Podobed OV, Prozorovskii NN, Kozlov EA, Tsvetkova TA, Vozdvizhenskii SI, Del'vig AA. Comparative study of collagen in hypertrophic and keloid cicatrix. *Vopr Med Khim*. 1996;42(3):240—5. (in Russ.)
37. Wollina U, Goldman A. Management of stretch marks (with a focus on striae rubrae). *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(3):124—129. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_118_17
38. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):3—11. doi: 10.1111/jdv.13190
39. Pardali K, Kowanez M, Heldin CH, Moustakas A. Smad pathway-specific transcriptional regulation of the cell cycle inhibitor p21(WAF1/Cip1). *J Cell Physiol*. 2005;204(1):260—72. doi: 10.1002/jcp.20304
40. Albanesi C, Scarponi C, Giustizieri ML, Girolomoni G. Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):329—34. doi: 10.2174/1568010054022033
41. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte–fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):998—1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786
42. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Advances in Wound Care*. 2014;3(10):647—661. doi: 10.1089/wound.2013.0517
43. Hakvoort T, Altun V, van Zuijlen PP, de Boer WI, van Schadewij WA, van der Kwast TH. Transforming growth factor- β (1), - β (2), - β (3), basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression in keratinocytes of burn scars. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11(2):233—239.
44. Zhu KQ, Engrav LH, Armendariz R, Muangman P, Klein MB, Carrougner GJ et al. Changes in VEGF and nitric oxide after deep dermal injury in the female, red Duroc pig — Further similarities between female, Duroc scar and human hypertrophic scar. *Burns*. 2005;31(1):5—10. doi: 10.1016/j.burns.2004.08.010
45. Chun Q, ZhiYong W, Fei S, XiQiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *International Wound Journal*. 2016;13(2):257—62. doi: 10.1111/iwj.12283
46. Gaber MA, Seliet IA, Ehsan NA, Megahed MA. Mast cells and angiogenesis in wound healing. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2014;36(1):32—40.
47. Hong YK, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF et al. VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the α 1 β 1 and α 2 β 1 integrins. *FASEB Journal*. 2004;18(10):1111—3. doi: 10.1096/fj.03—1179fje
48. Brem H, Kodra A, Golinko MS, Entero H, Stojadinovic O, Wang VM et al. Mechanism of sustained release of vascular endothelial growth factor in accelerating experimental diabetic healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2275—87. doi: 10.1038/jid.2009.26.
49. Man XY, Yang XH, Cai SQ, Yao YG, Zheng M. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med*. 2006;12(7–8):127—36. doi: 10.2119/2006-00024.Man
50. Zhu JW, Wu XJ, Luo D, Lu ZF, Cai SQ, Zheng M. Activation of VEGFR-2 signaling in response to moderate dose of ultraviolet B promotes survival of normal human keratinocytes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2012;44(1):246—56. doi: 10.1016/j.biocel.2011.10.022
51. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*. 2010;5(3): e9539. doi: 10.1371/journal.pone.0009539
52. Mirza R, Koh TJ. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine*. 2011;56(2):256—64. doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.016
53. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, Dipietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest*. 2008;88(6):579—90. doi: 10.1038/labinvest.2008.36

54. Wang Z, Shi C. Cellular senescence is a promising target for chronic wounds: a comprehensive review. *Burns & Trauma*. 2020;(8):8:tkaa021. doi: 10.1093/burnst/tkaa021
55. Konstantinova MV, Vasiliev AG, Verlov NA, Artyomenko MR. Boosting Angiogenesis in Skin Mechanical Trauma Area by means of Neoskin Skin-Substitute Preparation. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2016;7(2):85—91. doi: 10.17816/PED7285—91. (in Russ.)
56. Zacchigna S, Tasciotti E, Kusmic C, Arsic N, Sorace O, Marini C et al. In vivo imaging shows abnormal function of vascular endothelial growth factor-induced vasculature. *Hum. Gene Ther*. 2007;18(6):515—24. doi: 10.1089/hum.2006.162
57. Bluff JE, O’Ceallaigh S, O’Kane S, Ferguson MW, Ireland G. The microcirculation in acute murine cutaneous incisional wounds shows a spatial and temporal variation in the functionality of vessels. *Wound Repair and Regeneration*. 2006;14(4):434—42. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00142.x
58. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(2):159—65. doi: 10.1172/JCI5028
59. Iglin VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonorova VG, Sharsheeva A et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2020;6(8):4397—4400. doi: 10.1021/acsbmaterials.0c00721
57. Bluff JE, O’Ceallaigh S, O’Kane S, Ferguson MW, Ireland G. The microcirculation in acute murine cutaneous incisional wounds shows a spatial and temporal variation in the functionality

Ответственный за переписку: Никонова Варвара Геннадьевна — младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО). Российская Федерация, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9. E-mail: bgnikon@gmail.com

Никонова В.Г. SPIN-код 2161-4838; ORCID 0000-0001-9453-4262

Криштоп В.В. SPIN-код 3734-5479; ORCID 0000-0002-9267-5800

Румянцева Т.А. SPIN-код 7086-0780; ORCID 0000-0002-8035-4065

Corresponding author: Nikonorova Varvara Gennadievna — junior researcher, ITMO University. 197101, Lomonosova, 9, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: bgnikon@gmail.com

Nikonorova V.G. ORCID 0000-0001-9453-4262

Chrishtop V.V. ORCID 0000-0002-9267-5800

Rumyantseva T.A. ORCID 0000-0002-8035-4065