

УДК 615.014.22:616.5-003.923]616.633.96

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ

Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, e-mail: prohor.77@mail.ru

В обзоре рассмотрены вопросы появления келоидных и гипертрофических рубцов на месте операционного шва как одной из сложных проблем современной медицины, интересующих специалистов многих профилей – дерматологов, косметологов, иммунологов, пластических хирургов. Опубликовано значительное число статей по ведению больных с патологическими рубцами, но пока отсутствует единый подход к терапии данного заболевания. В качестве фармакологических корректоров применяют лекарственные препараты (протеолитические ферменты, кортикотропные гормоны, лекарственные формы на основе силикона и др.), действие которых направлено на уменьшение выраженности уже сформировавшегося рубца. Поиск новых веществ, обеспечивающих эффективную профилактику патологического заживления раны, является весьма актуальной задачей. Учитывая существенную роль сосудистого эндотелия в нормальном формировании рубцовой ткани, перспективным направлением поиска новых способов фармакологической коррекции келоидных и гипертрофических образований является применение препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием, а также влияющих на процессы ангиогенеза и воспаления, таких как флавоноиды, антиоксиданты, индукторы интерферонов, глицирризиновая кислота, глицин.

Ключевые слова: келоидные рубцы, профилактика, терапия, интерферон, циклоферон, глицин, глицирам, эндотелий

MODERN APPROACHES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PATHOLOGICAL SCARS

Voronkov A.V., Stepanova E.F., Zhidkova Y.Y., Gamzeleva O.Y.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

The appearance of keloid and hypertrophic scars in place the incision as one of the difficult problems of modern medicine, many professionals interested in profiles – dermatologists, cosmetologists, immunologists, plastic surgeons is considered in this review. A considerable number of articles on the management of patients with abnormal scars was published, there is still no unified approach to the treatment of this disease. Pharmacological drugs are used such as correctors (photolytic enzymes, kortikotropnye hormones, dosage forms based on silicone, etc.), whose action is directed mainly to reducing the severity of already formed scar. The new materials search, providing effective prevention of pathological wound healing, is a very urgent task. Given the important role to vascular endothelial functioning in a normal formation of scar tissue, the promising direction may be the searching of a new methods of pharmacological correction of keloid and hypertrophic scars, using drugs with endotelioprotecting action – drugs, influencing the processes of angiogenesis and inflammation, such as flavonoids, antioxidants, interferon inducers, glycyrrhizic acid, glycine.

Keywords: keloid scars, prevention, therapy, interferon, tsikloferon, glycine, glycyram, endothelium

Появление патологических рубцов после хирургических операций – достаточно частая проблема современной медицины и косметологии [8, 9, 27, 31]. Согласно статистике аналитического отдела ВОЗ, ежегодно во всем мире оперативным вмешательствам разного уровня сложности подвергается более 100 млн человек, из которых от 4 до 10% склонны к образованию келоидных и гипертрофических рубцов. Такая высокая цифра заболеваемости обусловлена тем, что заранее предсказать возникновение патологических рубцов у конкретного пациента невозможно в связи с недостаточным пониманием причин и механизмов развития данного рода осложнений [9, 27, 29, 32]. При этом доказано, что повышенную склонность к образованию келоидов имеют анатомические области тела с замедленным протеканием репаративных процессов, а также с высоким натяжением кожи: передняя стенка грудной клетки, молочные

железы, мочки уха, углов нижней челюсти, лопатки, локти, колени [31, 32, 46]. Подобные кожные дефекты могут привести не только к изменению психоэмоционального статуса реконвалесцента, в том числе снижению уровня его самооценки и психической адаптации, но и к нарушению функций опорно-двигательного аппарата: сгибательно-разгибательным контрактурам, а также деформации пальцев, стоп и кистей [7, 32].

Стоит отметить, что на данном этапе развития медицины недостаточно эффективных методов профилактики появления патологических рубцов. Современные стратегии коррекции этого заболевания строятся на рациональном сочетании оперативных и консервативных вмешательств [8, 9, 41, 42]. Широкую популярность приобрели физические и физиотерапевтические методы (использование окклюзивных повязок, компрессионной и лазерной терапии, криохирургии, электрофореза и т.д.), лучевая

терапия с целью предотвращения рецидива, а также косметические процедуры, направленные на внешнюю коррекцию дефекта и не несущие какой-либо терапевтической цели (пилинг, мезотерапия, дермабразия) [20, 21, 33, 35].

Учитывая тот факт, что хирургическое лечение келоидных рубцов (наиболее сложного варианта развития патологического рубцевания) в 50–100% случаев приводит к еще более тяжелым рецидивам, особую роль приобретают методы их фармакологической коррекции [31].

Современный арсенал лекарственных средств, которые используются в терапии патологических рубцов, представлен препаратами различных фармакологических групп, воздействующих на конкретные звенья патогенеза рубцовой ткани [9, 39]. Так, основной терапии на данный момент остается внутрирубцовое введение кортикостероидов, тормозящих синтез медиаторов воспаления и пролиферацию фибробластов, что, в свою очередь, уменьшает образование глюкозаминогликанов и коллагена в процессе заживления ран [9, 31–33]. Наиболее частое применение находят гидрокортизон и его аналоги (триамцинолона ацетат или «Кеналог-40» в виде инъекций), также широко используют топические кортикостероидные средства, которые наносятся ежедневно непосредственно на образование [8, 9]. Кроме того, в литературных источниках появились данные об эффективном клиническом применении еще одного кортикостероида – бетаметазона дипропионата, позволяющего уменьшить рельеф рубцовой ткани за счет изменения кинетики фибробластов [8]. В частности, были проведены исследования двух лекарственных форм на основе бетаметазона: инъекций дипроспана и мази Белосалик®, наносимой под окклюзионную повязку. В результате клинических испытаний было установлено, что препараты не только препятствуют дальнейшему разрастанию рубцовой ткани, но и приводят к ее значительному лизису, при этом применение высоких терапевтических доз дипроспана позволяет в короткие сроки привести келоидные рубцы к состоянию гипотрофии [8].

Для лечения патологических рубцов кожи в настоящее время также активно применяются ферментные препараты (коллагеназы и гиалуронидазы), обеспечивающие гидролиз коллагена и гликозаминогликанов в рубцовоизмененных тканях с последующим восстановлением нормального состава и структуры внеклеточного матрикса [9]. Классическим средством вот уже многие годы остаются препараты протеолитиче-

ского фермента гиалуронидазы: «Лидаза» и «Ронидаза». Гиалуронидаза расщепляет основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани — гиалуроновую кислоту, являющуюся цементирующим веществом соединительной ткани, и, таким образом, повышает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает движение жидкостей в межклеточных пространствах; уменьшает отечность ткани, размягчает и уплощает рубцы, предупреждает их формирование [9].

На сегодняшний день созданы принципиально новые ферментные препараты: «Лонгидаза» (сочетает в себе ферментативную активность гиалуронидазы с иммуномодулирующими, антиоксидантными и умеренными противовоспалительными свойствами полиоксидония), а также «Ферменкол», который содержит в своем составе 9 коллагенолитических протеаз, осуществляющих редукцию избыточного внеклеточного матрикса в рубцовой ткани [9, 10, 23]. Некоторые исследователи рекомендуют сочетать коллагенолитическую терапию с компрессионной, поскольку изолированное применение коллагеназ способно улучшить трофику рубцовой ткани за счет истончения и разрушения коллагеновых волокон, сдавливающих сосуды кожного сплетения [23].

За последние десятилетия было опубликовано большое число научных работ, показывающих положительное влияние препаратов силикона на состояние рубцов [8, 9, 31–33, 41, 42]. Силиконовые пластины и пластыри предотвращают избыточное образование рубцов за счет равномерного давления, уменьшающего объем внеклеточного матрикса, и способствуют параллельному расположению коллагеновых волокон. В некоторых американских публикациях содержатся сведения в пользу более высокой эффективности силиконовых пластин, например, пластин «Спенко», обусловленной комбинированным воздействием компонентов силиконового покрытия и компрессии [8, 31, 32]. Кроме того, давящие пластины создают на поверхности рубца парниковый эффект, что позволяет поддерживать поверхность рубца в постоянном увлажненном состоянии. Также была доказана целесообразность использования силиконовых гелей для терапии и профилактики образования рубцов, в частности, препаратов «Дерматикс» и Кело-кот [32]. После высыхания они образуют тончайшее покрытие на поверхности кожи, которое защищает рубец от механических повреждений и испарения влаги, тем самым восстанавливая водный баланс в эпидермисе,

нормализуя функциональную активность фибробластов и препятствуя дальнейшему разрастанию соединительной ткани. Помимо этого в ряде исследований отмечалось, что взаимодействие между отрицательно заряженным статическим электрическим полем силиконового покрытия и компонентами тканевых жидкостей, также обладающими зарядами, способно вызывать инволюционный процесс в келоидных рубцах [8, 9, 31]. Среди относительно новых препаратов на основе силиконового геля следует отметить самоклеящийся противорубцовый пластырь СИКА-КЕА. Согласно исследованиям, он в 90% случаев позволяет улучшить состояние келоидных шрамов. Точный механизм воздействия СИКА-КЕА до конца не выяснен, возможно, имеет место усиленное насыщение водой обезвоженных тканей, препятствующее излишнему разрастанию сосудов, а также отложению коллагена в ткань рубца [9].

На сегодняшний день имеется информация о целесообразности использования в терапии келоидных рубцов препаратов из группы цитостатиков – 5-фторурацила и блеомицина [25, 31, 32, 45]. Данный метод предложен в качестве альтернативы инъекциям стероидов в плохо поддающихся лечению случаях и находится на стадии изучения. В некоторых исследованиях уже доказана эффективность монотерапии келоидов 5-фторурацилом (антиметаболитом, угнетающим размножение фибробластов), а также показано преимущество использования блеомицина (вызывает гибель кератиноцитов и образование смешанного воспалительного инфильтрата) в терапии больших келоидных рубцов (площадью более 100 мм²) по сравнению с комбинированным применением глюкокортикостероидов и криотерапии [32, 45].

В качестве средств симптоматической терапии, устраняющих зуд и жжение в области келоида, а также с целью модулирования размера рубца некоторыми авторами предложено использование антигистаминных средств (блокаторов H1-гистаминовых рецепторов). Применение данной группы препаратов относят к методам с доказанной эффективностью, так как гистамин стимулирует синтез коллагена, способствуя тем самым образованию келоида [9].

Среди инновационных подходов к профилактике образования патологических рубцов следует также отметить применение препаратов цитокинов. По современным представлениям, цитокин TGF-бета является одним из ведущих факторов роста в патогенезе келоидных образований [9, 48]. TGF-бета1 и TGF-бета2 способствуют раз-

витию патологии, в то время как TGF-бета3, напротив, способствует физиологическому заживлению ран, что дает предпосылки к возможному использованию ингибиторов TGF-бета1 и TGF-бета2 и индукторов TGF-бета3 в терапии рубцов [48]. В частности, были опубликованы результаты клинических испытаний внутрикожного введения препарата «Авотермин» (рекомбинантный человеческий TGF-бета3), которые свидетельствуют о его высокой эффективности в плане профилактики патологического рубцевания [28, 34].

Особое внимание следует уделить еще одному новому и весьма перспективному методу лечения келоидных рубцов – терапии интерферонами, которые известны не только своим противовирусным действием, но и антипролиферативными свойствами [9, 20, 25, 31]. Установлено, что интерферон-альфа2b уменьшает синтез коллагена типов I и III, основных структурных компонентов келоидной ткани. Согласно литературным данным, систематические инъекции интерферон-альфа2b намного эффективнее инъекций кортикостероидов, и при введении в линию шва после иссечения келоидного рубца могут профилактически предотвращать его рецидивы [9, 25, 31].

Значительно более доступным и действенным, на наш взгляд, может стать использование индукторов интерферона, в частности, отечественного препарата «циклоферон», полностью устраняющего дефекты T-клеточного звена иммунитета. Циклоферон достаточно изучен, и показана его клиническая эффективность не только в качестве иммуномодулятора для лечения гнойно-воспалительных процессов, но и в качестве препарата, ускоряющего процесс реабилитации, а также положительно влияющего на тканевое дыхание, процессы перекисного окисления липидов и тем самым стимулирующего репарацию тканей в условиях гипоксии [6, 20]. Помимо этого установлено, что циклоферон является индуктором цитокинов, об участии которых в нормальном заживлении ран было сказано выше. Препарат оказывает дозозависимое ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1-p, IL-8 и TNF-ot), что еще раз подчеркивает целесообразность его применения в терапии патологических рубцов, так как хроническое воспаление является стимулирующим фактором роста келоидов [6]. При этом циклоферон способствует индуцированию мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF-p).

Для коррекции патологических гипертрофических рубцов кожи используется

также препараты на основе растительного сырья, такие как крем «Цикатрикс» Cicatrix® (компания Каталисис, Мадрид). Активные вещества, содержащиеся в креме (*Centella asiatica* 1,0% и *Pinus silvestris* 0,5%), действуют сразу по нескольким направлениям: снижают воспалительную реакцию за счет уменьшения высвобождения провоспалительных веществ (цитокинов, хемокинов, простагландинов), подавляют гиперпролиферацию кератиноцитов, а также способствуют восстановлению связей между эпидермисом и дермой благодаря участию в реорганизации внеклеточного матрикса [16].

Недавние исследования показали эффективность использования в противорубцовой терапии геля «Эгаллохит», содержащего полифенолы зеленого чая [24]. Так, было установлено, что эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) значительно улучшает качество заживления ран и предотвращает формирование патологических рубцов в модельных экспериментах на животных (крысы), благодаря способности подавлять продукцию коллагена, а также активность коллагеназы в звездчатых клетках печени. Применение геля в терапии больных, заведомо склонных к образованию гипертрофических и келоидных рубцов, при лазерной шлифовке рубца позволило обеспечить нормальный вид рубца и ускорить исчезновение гиперемии и зуда [24].

Еще один фитопрепарат – крем «Келофибраза» на основе мочевины, камфоры и гепарина натрия – оказывает антитромботическое, противовоспалительное действие, способствует расширению кровеносных сосудов и улучшению трофики тканей рубца, насыщает их влагой и поддерживает водный баланс [9, 36].

Особый интерес вызывает возможность применения гомеопатических лекарственных средств, в частности, мази «Траумель С» в качестве дополнения к основному лечению келоидных рубцов [5, 22]. Исследования *in vitro* на первичных культурах дермальных фибробластов человека показали, что в присутствии препарата «Траумель С» нормализуется образование коллагена и, следовательно, восстанавливается нормальное физиологическое функционирование внеклеточного матрикса [5].

В качестве экспериментального метода лечения предложено использование витамина А и его производных (ретиноидов) путем нанесения на поверхность кожи или внутрикожных инъекций [25, 31]. Данный подход объясняется способностью ретиноидов ускорять заживление ран, вызывать регрессию патологической рубцовой ткани,

повышать пролиферацию клеток эпидермиса и угнетать пролиферацию фибробластов, нормализуя, таким образом, процессы регенерации. Также выявлено угнетающее действие производных витамина А на пролиферацию келоидных фибробластов и отложение коллагена. Так, была показана достоверная эффективность третиноина в виде 0,05%-ного крема, наносимого дважды в день в течение 3 месяцев, при лечении келоидных и гипертрофических рубцов в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании [20].

Эффективную профилактику развития избыточного рубцеобразования можно обеспечить путем фармакологического воздействия на начальные звенья данного патологического процесса. Так, под действием агрессивных факторов оперативного вмешательства в организме первоначально возникают полифункциональные изменения, которые объединяют в понятие «операционный (хирургический) стресс», при этом одним из звеньев формирования операционного стресс-ответа является так называемый «оксидантный стресс» [1, 12-14]. Оксидантный стресс сопровождается накоплением большого числа свободных радикалов (O_2^- , NO^-), развитием гипоксии и в сочетании с хроническим воспалением приводит к возникновению существенных изменений функции эндотелия сосудов. Эндотелий, как известно, наряду с клеточными элементами соединительной ткани принимает непосредственное участие в процессе регуляции заживления ран: поддерживает сосудистый гемостаз путем выработки биологически активных субстанций, модулирования тонуса сосудов, уменьшения местного воспаления, а также выполняет защитную функцию [12, 17, 18]. Поэтому дисфункция эндотелия может служить местным пусковым механизмом нарушения регенерации дермы, создавая предпосылки к образованию патологического рубца. Ввиду вышеизложенного для нормализации процесса заживления раны логичным является применение антиоксидантов – веществ, действие которых направлено на нормализацию процессов ПОЛ, уменьшение окислительного стресса, улучшение микроциркуляции и восстановление функции эндотелия [19].

Так, была установлена эффективность местного применения витамина Е (мощного антиоксиданта) для профилактики образования келоида, а также улучшения косметических результатов после операции у детей в проспективном контролируемом исследовании (одинарный слепой опыт): ни у одного из пациентов опытной группы не

сформировался келоид и у 96% пациентов отмечали заметный косметический эффект [47]. Подобное действие токоферола можно объяснить его стабилизирующим влиянием на факторы, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции, а именно способностью тормозить перекисное окисление липидов, стабилизировать клеточные, в том числе лизосомальные, мембраны эндотелиоцитов, подавлять воспалительные процессы [47].

Перспективными антиоксидантами в настоящее время признаны растительные полифенолы – флавоноидные соединения, эффекты которых объясняются влиянием на маркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Благодаря своим антиокислительным свойствам флавоноиды могут ингибировать ПОЛ, тормозить процессы липопероксидации мембранных фосфолипидов и, тем самым, контролировать целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур – биомембран, в том числе мембран эндотелиоцитов [19]. Установлено, что флавоноиды выступают в качестве «ловушек» NO радикалов, тормозят образование NO iNOS, гиперпродукция которого данным ферментом связана с окислительным стрессом, а также стимулируют синтез NO eNOS. Эти вещества также обладают противовоспалительным действием за счет нормализации уровня провоспалительных факторов – торможения экспрессии TNF- α или простагландина E₂ через ингибирование циклооксигеназы – 2 (ЦО₂), секреции цитокинов, снижение активности липоксигеназы [19].

Некоторыми авторами отмечено, что кверцетин и кемпферол, сопутствующие вещества экстракта репчатого лука, не только обладают всеми вышеперечисленными свойствами, но также угнетают продукцию коллагена и фибронектина за счет ингибирования экспрессии 2, 3 и 4 SMAD-генов, участвующих в реализации сигналов фактора роста TGF-бета (transforming growth factor-бета), тем самым воздействуя еще на одно звено патогенеза рубцов [30, 37]. Таким образом, использование средств, содержащих в своем составе фитоэкстракты (флавоноиды, флороглюциновые пептиды, протокатехин, пектиновые фитогормоны, др.), в том числе топических препаратов на гидрогелевой основе, является важной составляющей лечения келоидов [9, 21, 36].

Так, гель «Контрактубекс» хорошо рекомендовал себя для удаления неглубоких дефектов кожного покрова как в монотерапии, так и в сочетании с физиотерапевтическими процедурами, благодаря своим эндотелиопротекторным свойствам [2, 3, 10]. Помимо стабилизирующего и противовос-

палительного эффектов, обусловленных наличием флавоноидов репчатого лука, препарат оказывает антитромботическое (гепарин) и кератолитическое действие (аллантоин), регулирует водный баланс в ткани рубца. Аналогичное действие на рубцовую ткань оказывает гель «Медерма», активными компонентами которого являются сок листьев алоэ вера и экстракт лука (Sepalin) [44].

Значимое снижение концентраций продуктов оксидантного стресса с последующим предотвращением развития дисфункции эндотелия при оперативном вмешательстве отмечается и на фоне применения глицина. Так, согласно литературным данным, активное участие глицина в обеспечении кислородом процесса образования новых клеток позволяет использовать его в высоких дозах для ускорения заживления ран, активации гормона роста и, следовательно, в качестве перспективного эндотелиопротекторного средства в профилактике избыточного образования рубцовой ткани [13, 43]. Следует подчеркнуть, что глицин, как и другие аминокислоты, уже давно используется в косметике в качестве увлажняющего и стимулирующего средства (3–5%), позволяющего сохранить защитную функцию эпидермиса, в связи с его высокой гидратирующей способностью. При проникновении в более глубокие слои кожи препарат улучшает микроциркуляцию крови, предотвращая развитие купероза, замедляет процессы преждевременного старения кожи, что также имеет большое значение в терапии рубцовых изменений [11].

Для разработки новых методов фармакологической коррекции патологических рубцов следует учитывать, что следствием дисфункции эндотелия является нарушение работы NO-синтеза [12, 14, 38, 43]. Так, наряду с уменьшением синтеза эндотелиального оксида азота происходит экспрессия iNOS, поэтому весьма перспективным методом профилактики и терапии данного рода осложнений будут являться вещества, которые стимулируют eNOS и оказывают ингибирующее действие на образование клетками индуцибельного NO, тем самым защищая эндотелий от окислительного стресса через образование пероксинитрилов [12–15, 17, 38, 43].

Доказано, что наряду с флавоноидами подобным действием в экстремальных для клетки условиях обладает глицирризиновая кислота, которую относят к числу природных соединений, представляющих большую ценность для медицины в качестве основы для создания новых эффективных иммуностимулирующих, противовоспалительных и ранозаживляющих

препаратов, таких как глицирам (аммониевая соль глицирризиновой кислоты) [26, 40]. Выраженный противовоспалительный эффект аммония глициррината, заключенного в неосомы, был показан в исследованиях на мышах в сравнении с раствором на модели химической эритемы у человека (никотинамид) [26, 40]. Способность глицирама регулировать работу NO-синтазы, а также его антиоксидантные свойства позволяют использовать препарат не только в косметической промышленности как физиологически активное вещество, улучшающее структуру кожи и уменьшающее ее шелушение и воспаление, но и в качестве препарата, нормализующего функциональное состояние эндотелия в профилактике патологического рубцевания. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что тритерпеновые гликозиды, в том числе глицирризиновая кислота, играют важную роль в модификации метаболизма кортикостероидов, усиливая и пролонгируя их действие (объясняется ее структурной близостью к глюко- и минералокортикоидам), а также обладают антиаллергическим действием, обусловленным антагонизмом с ацетилхолином и гистамином [40]. Данное обстоятельство еще раз подчеркивает перспективность и целесообразность применения глицирама в терапии келоидных и гипертрофических рубцов в качестве средства патогенетической и симптоматической терапии как в сочетании с кортикотропными гормонами, так и в комплексе с другими препаратами.

Таким образом, поиск новых способов лечения и профилактики келоидных и гипертрофических рубцов представляет актуальную медико-социальную проблему, так как традиционно используемые методы лечения (хирургическое иссечение, гормональная и ферментная терапия, криодеструкция, СВЧ-криодеструкция и т.д.) зачастую приводят к отсутствию достижения ожидаемого косметического результата и возникновению рецидивов. Безусловно, для обеспечения оптимального терапевтического эффекта необходимо комплексное воздействие на различные звенья патогенеза рубцовой ткани. Поэтому, учитывая роль эндотелиальной дисфункции в процессе патологического рубцевания, наряду с использованием протеолитических ферментов, лекарственных форм на основе силикона и иммуностимуляторов целесообразно применение антиоксидантов и других препаратов, обладающих эндотелиопротекторной активностью и восстанавливающих баланс между веществами, продуцируемыми сосудистым эндотелием.

Список литературы

1. Брайловская Т.В., Федорина Т.А. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран // Биомедицина. – 2009. – № 1. – С. 68–74.
2. Владимирова О.В., Васильев А.О., Борцов Г.Г. Опыт применения геля Контрактубекс с целью профилактики избыточного рубцеобразования в раннем периоде ранозаживления // XVI итоговая (межрегиональная) науч. конф. студентов и молодых ученых СГМА: Сб. тезисов. – Ставрополь, 2008. – С. 375.
3. Владимирова О.В. Опыт применения геля Контрактубекс в комбинации с ферментом с целью профилактики избыточного рубцеобразования в раннем периоде ранозаживления // Мат. первой конф. Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов Ростовской области. – Ростов-на-Дону, 2008. – С. 27.
4. Воробьев А.А., Тюренков И.Н., Поройский С.В., Воронков А.В. Состояние микроциркуляции сосудов брюшины в динамике операционной травмы // Бюллетень ВМЦ РАМН. – 2008. – № 1. – С. 50–53.
5. Грешнова З.А. Оценка эффекта дополнительного назначения Траумель С при лечении келоидных рубцов // Развитие гомеопатического метода в современной медицине: тезисы докл. XX Московской междунар. гомеопатической конф. – 2010. – С. 64–65.
6. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей. – М.; СПб., 1998. – 109 с.
7. Жукова О.В., Потехаев Н.Н., Стенько А.Г., Бурдина А.А. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 3. – С. 4–9.
8. Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Соловьева Н.С., Назарьянц Ю.А., Василена Е.С., Маркелова Н.М., Кузнецов М.Н., Арапова В.А., Гуликян Г.Н. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 70–73.
9. Кеннет А. Арндт. Коррекция рубцов / под ред. Кеннета А. Арндта. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 116 с.
10. Лаврешин, П.М., Линченко В.И., Владимирова О.В. Опыт применения геля Контрактубекс и Лонгидазы с целью профилактики избыточного рубцеобразования в раннем периоде ранозаживления // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии: материалы 5 всероссийской науч. конф. общих хирургов объединенной с пленумом проблемных комиссий РАМН. – М.-Ростов-на-Дону, 2008. – С. 175.
11. Марголина, А.А. Новая косметология / Марголина А.А., Эрнайдез Е.П., Зайкина О.Э. – М.: Косметика и медицина, 2001. – 204с.
12. Петухов В.А. По материалам симпозиума. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 11–17.
13. Поройский С.В., Воробьев А.А., Максимова И.А., Поройская А.В. Влияние операционного стресса на морфологическую организацию функционально различных отделов брюшины при воздействии стандартной операционной травмы // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 2. – С. 104–119.
14. Поройский С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему // Вестник ВолГМУ. – 2011. – № 3. – С. 13–18.
15. Сырвая А.О., Леонтьева Ф.С., Новикова И.В., Иванникова С.В. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 98–104.
16. Тынышбаев М.Ш., Молдахметова Г.С. Оценка эффективности применения средства «Цикатрикс» в целях профилактики и коррекции рубцов // Исследования казахстанских специалистов. Оптово-торговая компания ORAI:

официальный сайт [Электронный ресурс]. – Алматы, 2013. – Режим доступа: <http://www.orai.kz> – Загл. с экрана.

17. Тенчурина Т.Г. Дисбаланс вазоактивных компонентов и его роль в формировании гипертрофических рубцов при пластических операциях // Медицинские науки. – 2006. – № 11. – С. 17–20.

18. Тюренков И.Н., Воронков А.В. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71. – № 1. – С. 49–51.

19. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Вологова Е.В. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 7. – С. 50–57.

20. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: пособие для врачей. – СПб., 2005.

21. Чуб С.Г. Современные тенденции в эволюции методов профилактики и лечения патологического рубцевания // Вестник Эстетической Медицины. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 6–22.

22. Шпигель А.С., Грешнова З.А. Терапевтические эффекты Траумель С при лечении келоидных рубцов // Биологическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 30–34.

23. Электрофорез препарата ферменкол в лечении рубцов кожи в дерматологии и хирургии: Методические рекомендации. – СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 20 с.

24. Юсупов А.С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (гель «Эллагохит») при проведении лазерной шлифовки кожи рубцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 1–4.

25. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. // *Plast Reconstr Surg.* – 2006. – № 117. – P. 286–300.

26. Andersen F. Alan. Final report on the safety assessment of glycyrrhetic acid, potassium glycyrrhetinate, disodium succinoyl glycyrrhetinate, glyceryl glycyrrhetinate, glycyrrhetinyl stearate, stearyl glycyrrhetinate, glycyrrhizic acid, ammonium glycyrrhizate, dipotassium glycyrrhizate, disodium glycyrrhizate, trisodium glycyrrhizate, methyl glycyrrhizate, and potassium glycyrrhizate / F. Alan Andersen // *International Journal of Toxicology.* – 2007. – № 26 (Suppl. 2) – P. 79–112.

27. Bran G.M., Goessler U.R., Hormann K., Riedel F., Sadic H. Keloids: current concepts of pathogenesis. // *Int J Mol Med.* – 2009. – № 24(3). – P. 283–293.

28. Bush J. [et al.]. Therapies with emerging evidence efficacy: Avotermis for the improvement of scarring // *Dermatol. Res. Pract.* – 2010. – P. 609–613.

29. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment. // *J Am Coll Surg.* – 2008. – № 206. – P. 731–741.

30. Chung V.Q. [et al.]. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blind study // *Dermatol. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 193–197.

31. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. // *Semin Plast Surg.* – 2009. – № 23. – P. 178–184.

32. David T. Robles, Daniel Berg. Abnormal wound healing: keloids. // *Clinics in Dermatology.* – 2007. – № 25. – P. 26–32.

33. Durani P, Bayat A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2008. – № 61. – P. 4–17.

34. Ferguson M.W. [et al.]. Prophylactic administration of avotermis for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. // *Lancet.* – 2009. – № 373. – P. 1264–1274.

35. Hartman-Adams J. Management of keloid and hypertrophic scars. // *Am Fam Physician.* – 2009. – № 80(3). – P. 253–256.

36. Ho W.S. [et al.]. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial // *Derma-tol. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 891–896.

37. Jackson, B. A., Shelton A. J. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars // *Dermatol. Surg.* – 1999. – Vol. 25. – № 4. – P. 267–269.

38. John E., Julian P., Ton J. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. // *Circulation.* – September 11, 2007. – P. 1286–1295.

39. Kelly AP. Update on the management of keloids. // *Semin Cutan Med Surg.* – 2009. – № 28(2). – P.71–76.

40. Marianecchi C. [et al.]. Anti-inflammatory activity of novel ammonium glycyrrhizate/niosomes delivery system: Human and murine models // *Journal of Controlled Release.* – 2012. – Vol. 164. – P.17–25.

41. Michelle C. [et al.]. Current Concepts in the etiology and treatment of keloids // *Facial Plastic Surgery.* – 2012. – Vol.28. – P. 504–512.

42. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. // *Plast Reconstr Surg.* – 2010. – № 125(2). – P. 557–568.

43. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. // *Physiol Rev.* – 2007. – № 87(1). – P. 315–424.

44. Saulis A.S., Mogford J.H., Mustoe T.A. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 177–183.

45. Yang G.P., Longaker M.T. Invited Discussion: 5-Fluorouracil Treatment of Problematic Scars. // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – № 123(1). – P. 139–151.

46. Wolfram D, Tzankov A, Pulz P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids: a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. // *Dermatol Surg.* – 2009. – № 35. – P. 171–181.

47. Zampieri N. [et al.]. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2010. – Vol. 63. – № 9. – P. 1474–1478.

48. Zhang Z. [et al.]. Recombinant human decorin inhibits TGF-beta1-induced contraction of collagen lattice by hypertrophic scar fibroblasts. // *Burns.* – 2009. – № 35. – P. 527–537.

References

1. Braylovskaya T.V., Fedorina T.A. Morfologicheskaya kharakteristika techeniya ranevogo protsessa pri eksperimentalnom vjdelirovanii rezannykh I rvano-ushyblennykh kozhnykh ran // *Biomeditsina.* 2009, no1, pp. 68–74.

2. Vladimirova O.V., Vasilev A.O., Borshev G.G. Opyt primeneniya gelya Kontratubeks s tselyu profilaktiki izbytochnogo rubcevaniya v rannem periode ranozaschivleniya // *Sbornik tezisov "XVI itogovaya (mezhhregionalnaya) nauchnaya konferentsiya studentov i molodyzh uchenykh SGMA"*. Stavropol, 2008, pp. 375.

3. Vladimirova O.V. Opyt primeneniya gelya Kontratubeks v kombinacii s fermentom s s tselyu profilaktiki izbytochnogo rubcevaniya v rannem periode ranozaschivleniya // *Materialy pervoy konferencii Obschestva plasticeskikh, rekonstruktivnykh I esteticheskikh khirurgov rostovskoy oblasti.* Rostov-na-Donu, 2008, pp. 27.

4. Vorobev A.A., Turenkov I.N., Poroyskiy S.V., Voroncov A.V. // *Bulleten VMCH RAMN,* 2008, no1, pp. 50–53.

5. Greshnova Z.A. Otsenka effecta dopolnitelnogo naznacheniya Traumel C pri lechenii keloidnykh rubtsov // *Razvitiye gomeopaticeskogo metoda v sovremennoy medicine. Tezisy dokladov XX Moskovskoy mezhdunarodnoy gomeopaticeskoy konferencii,* 2010, P.64–65.

6. Ershova F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Golubev S.U. Tsikloferon. *Klinicheskaya farmakologiya I terapiya.* Rukovodstvo dlya vrachey. M., SPb, 1998, 109 p.

7. Zhukova O.V., Potecaev N.N., Stenko A.G., Burdina A.A. Patogenes I gistomorfologicheskie rubtsovykh izmeneniy kozhy // *Klinicheskaya dermatologiya I venerologiya,* 2009, no 3, pp. 4–9.

8. Karapetyan G.E. I dr. Lechenie gipertroficheskikh I keloidnykh rubtsov // *Fundamentalnye issledovaniya,* 2013, pp. 70–73.

9. Kennet A. Arndt. Korrektsiya rubtsov M., Rid Elsilver, 2009, 116 p.

10. Lavreshin P.M., Linchenko V.I., Vladimirova O.V. Opyt primeneniya gelya Kontratubeks I Longidazy s tselyu profilaktiki izbytochnogo rubcevaniya v rannem periode ranozaschivleniya // *Materialy 5 vserossiyskoy nauchnoy konferentsii obschikh khirurgov obedinennoy s plenumom problemnykh komissiy RAMN «Neotlozhnaya khirurgiya I infekciya v chirurgii»*. Moskva-Rostov-na-Donu, 2008, pp. 175.
11. Margolina, A.A. Novaya kosmetologiya / Margolina A.A., Emandes E.P., Zaykina O.E. M.: Kosmetika I medichina, 2001, 204 p.
12. Petukhov V.A. Po materialam simposiuma. Endotelialnaya disfunktsiya: sovremennoe sostoyanie voprosa // *Khirurgiya*, 2008, no. 1, pp. 11–17.
13. Poroykiy S.V. Vorobev A.A., Maksimova I.A., Poroykaya A.V. Vliyaniye operatsionnogo stressa na morfologicheskiy organizatsiyu funktsionalno razlichnykh otdelov bryushiny pri vozdeystvii standartnoy operatsionnoy travmy // *Vestnik VolgGMU*. – 2010. no. 2. pp. 104–119.
14. Poroykiy S.V. I dr. Endotelialnaya disfunktsiya v khirurgii – sovremennyy vzglyad na problemu // *Vestnik VolgGMU*, 2011, no. 3, pp. 13–18.
15. Syrovaya A.O., Leonteva F.S., Novikova I.V., Ivanikova S.V. Biologicheskaya rol svobodnykh radikalov v razvitiy patologicheskogo sostoyaniya // *mezhdunarodnyy medicinskiy zhurnal*, 2012, no 3, pp. 98–104.
16. Tynysbaev M.Sh., Moldakhmetova G.S. Otsenka effektivnosti primeneniya sredstva «Tsikatriks» v chelyakh profilaktiki I korektsii rubtsov // *Issledovaniya kazakhstanskikh spetsialistov. Optovo-torgovaya ORAI: officialnyy sayt – Almaty, 2013 – Rezhim dostupa: <http://www.orai.kz> –Zagl. s ekrana*.
17. Trenchutina T.G. Disbalans vasoaktivnykh komponentov I ego rol v formirovaniy gipertroficheskikh rubtsov pri plasticheskikh operatsiyakh // *Medicinskie nauki*, 2006, no. 11, 33. 17–20.
18. Turenkov I.N., Voronkov A.V. Metodicheskiy podkhod k otsenke endotelialnoy disfunktsii v eksperimente // *Eksperiment. I klin. Farmakol.* 2008. T. 71. no. 1. pp. 49–51.
19. Turenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A., Volotova E.V. Endotelioprotektori – noviy klass farmakologicheskikh preparatov // *vestnik Rossiyskoy akademii medicynskikh nauk*, 2012, no. 7, pp. 50–57.
20. Fedotov V.P., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Ocherki po immunokorektsii v dermatovenerologii // *Posobie dlya vrachei, Sankt-Peterburg*, 2005.
21. Chub S.G. Sovremennyye tendentsii v evolutsii metodov profilaktiki I lecheniya patologicheskogo rubcevaniya // *Vestn. estetich. Meditsiny*, 2009, T. 8, no 2, pp. 6–22.
22. Shpigel A.C., Greshnova Z.A. Terapevticheskie efekty Traumel C pri lechenii keloidnykh rubtsov // *Biologicheskaya medicina*, 2010, no.1. pp. 30–34.
23. Elektrofores preparata fermentol v lechenii rubtsov kozhi v dermatologii I khirurgii: Metodicheskie rekomendatsii. – SPb., GBOU VPO CZGMU im. I.I. Mechnikova 2012. 20 p.
24. Usupov A.S. Issledovanie effektivnosti I besopasnosti epigallokatehin-3-gallata (gel ‘Ellagokhit’) pri provedenii lazernoy shlifovki kozhi rubtsov // *vestnik dermatologii I venerologii*, 2009, no 1, pp. 1–4.
25. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. // *Plast Reconstr Surg.*, 2006, no.117, pp. 286–300.
26. Andersen F. Alan. Final report on the safety assessment of glycyrrhetic acid, potassium glycyrrhetinate, disodium succinoyl glycyrrhetinate, glyceryl glycyrrhetinate, glycyrrhetinyl stearate, stearyl glycyrrhetinate, glycyrrhizic acid, ammonium glycyrrhizate, dipotassium glycyrrhizate, disodium glycyrrhizate, trisodium glycyrrhizate, methyl glycyrrhizate, and potassium glycyrrhizate / F. Alan Andersen // *International Journal of Toxicology*, 2007, no 26 (Suppl. 2), pp. 79–112.
27. Bran G.M., Goessler U.R., Hormann K., Riedel F., Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis. // *Int J Mol Med.*, 2009, no 24(3), pp. 283–293.
28. Bush J. [et al.]. Therapies with emerging evidence efficacy: Avotermin for the improvement of scarring // *Dermatol. Res. Pract.*, 2010, pp. 609–613.
29. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment. // *J Am Coll Surg.*, 2008, no 206, pp. 731–741.
30. Chung V.Q. [et al.]. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blind study // *Dermatol. Surg.*, 2006, Vol. 32, pp. 193–197.
31. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. // *Semin Plast Surg.*, 2009, no 23, pp. 178–184.
32. David T. Robles, Daniel Berg. Abnormal wound healing: keloids. // *Clinics in Dermatology*, 2007, no 25, pp. 26–32.
33. Durani P, Bayat A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2008, no. 61, pp. 4–17.
34. Ferguson M.W. [et al.]. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. // *Lancet.*, 2009, no 373, pp. 1264–1274.
35. Hartman-Adams J. Management of keloid and hypertrophic scars. // *Am Fam Physician.*, 2009, no. 80(3), pp. 253–256.
36. Ho W.S. [et al.]. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial // *Dermatol. Surg.*, 2006, Vol. 32, pp. 891–896.
37. Jackson, B.A., Shelton A.J. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars // *Dermatol. Surg.*, 1999, Vol. 25, no 4, pp. 267–269.
38. John E., Julian P., Ton J. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. // *Circulation*, September 11, 2007, pp. 1286–1295.
39. Kelly AP. Update on the management of keloids. // *Semin Cutan Med Surg.*, 2009, no 28(2), pp. 71–76.
40. Marianecchi C. [et al.]. Anti-inflammatory activity of novel ammonium glycyrrhizinate/niosomes delivery system: Human and murine models // *Journal of Controlled Release*, 2012, Vol. 2, 164. pp. 17–25.
41. Michelle C. [et al.]. Current Concepts in the etiology and treatment of keloids // *Facial Plastic Surgery*, 2012, Vol. 28, pp. 504–512.
42. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids // *Plast Reconstr Surg.*, 2010, no.125(2), pp. 557–568.
43. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. // *Physiol Rev.*, 2007, no. 87(1), pp. 315–424.
44. Saulis A.S., Mogford J.H., Mustoe T.A. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2002, Vol.110, no 1, pp. 177–183.
45. Yang G.P., Longaker M.T. Invited Discussion: 5-Fluorouracil Treatment of Problematic Scars. // *Plast Reconstr Surg.*, 2009, no. 123(1), pp. 139–151.
46. Wolfram D., Tzankov A., Pulzl P., Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids: a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. // *Dermatol Surg.* 2009, no 35, pp. 171–181.
47. Zampieri N. [et al.]. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2010, Vol. 63, no. 9, pp.1474–1478.
48. Zhang Z. [et al.]. Recombinant human decorin inhibits TGF-beta1-induced contraction of collagen lattice by hypertrophic scar fibroblasts. *Burns*, 2009, no. 35, pp. 527–537.

Рецензенты:

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, Пятигорский государственный НИИ курортологии ФМБА России, г. Пятигорск;

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор кафедры туризма КМВИС, России, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 06.02.2014.