

Выбор биомаркеров для исследований келоидной ткани после лазерной терапии

А.В. Мезенцев¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7100-1068>, mesentsev@yahoo.com

М.М. Карапетян², <https://orcid.org/0000-0002-4862-2779>, marimanukovna@mail.ru

В.В. Соболев^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

О.В. Жукова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

И.М. Корсунская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² ООО «Зона улыбки»; 141008, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Колпакова, д. 41

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

⁴ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

В настоящем исследовании обсуждаются принципы подбора биомаркеров для описания результатов лечения келоидной ткани методом лазерной терапии. В работе представлен краткий обзор основных цитомаркеров (*Krt14, Lgals7, Krt5, Dcn, Lum, Igfbp5, Cd31, Vwf, Stambpl1, Uqcrb, Cd3* и *Acta2*), биомаркеров воспалительного процесса (*Cd45/Ptprc, Adgre1, Ly6g, Il1b, Il4, Il13, Il22, Cxcl2* и *Ccl17*), а также белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагенов I и III типа, прекурсоров COL5A1 и COL1A1, FTL, COL3A1, PGLS, CNN2, ANXA2, TPSAB1, COL12A1, прекурсоров APCS и ALB) и кодирующих белки межклеточного матрикса генов (*FGF7, BAX, CCND1, MMP3, MMP9, CXCL1, -2, -5, -6* и *-12, IL8, S100A7* и *IL1A*), содержание и взаимное расположение которых может потенциально привести к изменениям внутренней структуры и внешнего облика пораженного участка кожи. Нами также описан процесс подбора биомаркеров по результатам полногеномных исследований и связанные с их выбором ограничения. Помимо этого, мы приводим конкретные примеры применения различных групп генных и белковых маркеров в экспериментальной и клинической практике. Согласно приводимым в работе данным литературы, уже установленные и опробованные на лабораторных моделях группы биомаркеров в зависимости от своих функциональных возможностей позволяют описать структурные и цитологические аномалии пораженных участков кожи, причем как до, так и после терапевтического воздействия. Кроме того, имеющиеся экспериментальные и клинические данные делают возможным анализ эффективности новых экспериментальных подходов, а также сравнение результатов нескольких уже проведенных исследований.

Ключевые слова: фиброз кожи, лазерная терапия, гены-маркеры, цитомаркеры, молекулярная сигнатура, дифференциальная экспрессия генов

Для цитирования: Мезенцев А.В., Карапетян М.М., Соболев В.В., Жукова О.В., Корсунская И.М. Выбор биомаркеров для исследований келоидной ткани после лазерной терапии. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-80-85>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy

Alexandre V. Mezentsev¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7100-1068>, mesentsev@yahoo.com

Mari M. Karapetyan², <https://orcid.org/0000-0002-4862-2779>, marimanukovna@mail.ru

Vladimir V. Sobolev^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Olga V. Zhukova⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Zone of Smile LLC; 41, Kolpakov St., Mytishchi, Moscow region, 141008, Russia

³ Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

In this paper, we discuss what biomarkers to choose if there is a need to describe the results of laser therapy targeting keloid skin. We elevate the known cytomarkers (*Krt14, Lgals7, Krt5, Dcn, Lum, Igfbp5, Cd31, Vwf, Stambpl1, Uqcrb, Cd3* and *Acta2*), biomarkers of the inflammatory response (*Cd45/Ptprc, Adgre1, Ly6g, Il1b, Il4, Il13, Il22, Cxcl2* and *Ccl17*), as well as the proteins of extracel-

lular matrix (type I and III collagens; precursors of COL5A1 and COL1A1; FTL, COL3A1, PGLS, CNN2, ANXA2, TPSAB1, COL12A1, precursors of APCS and ALB), and their encoding genes (*FGF7, BAX, CCND1, MMP3, MMP9, CXCL1, -2, -5, -6 and -12; IL8, S100A7 and IL1A*), those expression and co-location may potentially change the appearance and internal structure of damaged skin. We also describe how to choose biomarkers using the results genomic studies and their limitations. Moreover, we provide examples of how different groups of gene and protein biomarkers are used in experimental biology and clinical practice. According to the previously published data, well-known biomarkers verified on animal models, depend on their biological effects, let to characterize structural changes and changes in the composition of cells represented at the site of damage before and after the treatment. In addition, the published experimental and clinical data provide an opportunity to analyze the efficiency of new experimental approaches and compare them to each other.

Keywords: skin fibrosis, laser therapy, gene biomarkers, cytomarkers, molecular signature, differential gene expression

For citation: Mezentsev A.V., Karapetyan M.M., Sobolev V.V., Zhukova O.V., Korsunskaya I.M. Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-80-85>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз – разрастание соединительной ткани как ответная реакция организма на нарушение ее целостности [1]. Фиброз кожи наблюдается при травмах [2, 3], ожогах [4, 5] и обморожениях [5, 6]. Он сопровождается воспалительный процесс во время заживление ран [5, 7], а также некоторые заболевания, такие как системная и локализованная склеродерма [8, 9], эозинофильный фасциит [10, 11], синдром эозинофилии-миалгии [11, 12], папулезный муциноз [13]. Образование шрамов и рубцов – это одно из внешних проявлений фиброза [14, 15].

В том случае когда вследствие травмы возникает глубокая рана, вначале она заполняется кровью. После свертывания крови происходят образование первичного фибринового матрикса и его постепенное замещение грануляциями, т. е. незрелой соединительной тканью, которая богата сосудами. Процесс заживления раны и образования рубца сопровождается миграцией клеток. Вначале клетки иммунной системы очищают поврежденный участок от нерезидентных микроорганизмов. Затем клетки соединительной ткани – фибробласты секретируют компоненты межклеточного матрикса, главным образом эластин и коллаген. По причине нерегулярного расположения эластиновых и коллагеновых фибрилл в области раны нарушается кровоснабжение и меняется ее внешний облик: края зажившей раны часто бывают приподняты, внутренняя область – более плотная, а ее пигментация изменена, в первую очередь из-за недостаточного притока крови [16, 17].

Для проведения доклинических исследований на лабораторных животных разработано несколько экспериментальных моделей, которые позволяют проследить за изменениями внешних признаков и особенностями протекания фиброза кожи. В одном из таких случаев проводят курс интердермальных инъекций цитотоксичного вещества – блеомицина (см., напр., [18, 19]). Далее после того как во внешнем облике кожных покровов появятся необходимые изменения, делают паузу, чтобы дать затихнуть воспалительному процессу и затем начинают экспериментальные процедуры. По их окончании оценивают предполагаемый терапевтический эффект: получают

и обрабатывают гистологические препараты кожи животного, после чего измеряют толщину эпидермиса и дермы, а также определяют их соотношение до и после лечения.

На генетическом уровне в качестве биомаркеров происходящих изменений можно использовать три группы генов: а) гены – маркеры определенных типов клеток – кератиноцитов, фибробластов, васкулярных и иммунных клеток; б) гены – маркеры воспалительного процесса, в первую очередь гены, активируемые или подавляемые блеомицином; в) гены, косвенно или непосредственно связанные с патогенезом конкретного заболевания [20–23].

Изменения в экспрессии первой группы генов позволяют судить о цитологических отличиях в пораженном участке кожи. Вторая группа генов необходима для оценки интенсивности и продолжительности воспалительного процесса. Третья группа генов поможет описать влияние проводимых процедур непосредственно на патогенез заболевания, а также провести оценку их эффективности и специфичности. Помимо этого, третья группа генов используется для оценки ограничений данной модели, связанных с использованием конкретного цитотоксичного вещества.

ЦИТОМАРКЕРЫ

К числу цитомаркеров относятся группы генов, непосредственно связанные с характерными особенностями жизнедеятельности конкретных типов клеток, их пролиферацией, миграцией или дифференцировкой. К числу цитомаркеров также относят специфичные рецепторы, расположенные на поверхности клеток, а также секретируемые ими белки [24].

В качестве возможной альтернативы при выборе генов-маркеров можно использовать данные полногеномных исследований: ДНК (РНК) чипов и высокоточного секвенирования. В таких случаях принято говорить о сигналах клеток, т. е. о генах, экспрессия которых у данного типа клеток максимально изменена по сравнению с другими типами клеток [25–27]. Часто из сигнатуры выбирают гены с наибольшей экспрессией.

В настоящее время опубликованы сигнатуры эпидермальных кератиноцитов [28], дермальных фибробластов [29] и основных подтипов клеток крови [30]. Каждая

такая сигнатура представляет собой результаты сравнительного анализа первичных клеток определенного происхождения с более или менее репрезентативной выборкой клеток иного происхождения. Например, для сравнения часто используют первичные клетки из других органов и тканей, а также полученные из них клеточные линии. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в сравнении участвуют клетки одного и того же биологического вида. Это важно, потому что у каждого биологического вида свой уникальный набор генов, и даже у близких видов могут различаться принципы их регуляции. При этом необходимо очень внимательно относиться как к выбору самих генов, которые затем будут использованы в качестве цитомаркеров, так и к количественной оценке изменений в их экспрессии. Во-первых, выбор типов клеток, которые будут использованы для сравнительного анализа, субъективен, а его репрезентативность может оказаться недостаточной. Во-вторых, гены с максимально измененной экспрессией, их часто называют дифференциально экспрессированными генами, могут экспрессироваться разными типами клеток. Просто в нужном для исследований типе клеток их может быть в несколько раз больше, чем в других.

В некоторых случаях для выбора специфичных цитомаркеров бывает необходимо воспользоваться информацией, размещенной на сайтах компаний, занятых коммерческим распространением первичных клеток. Например, информация о маркерах первичных клеток, образующих микрокапилляры дермы, размещена в интернете на сайте компании iXCells Biotechnologies, США. В частности, ген *Cd31*, который экспрессируют клетки данного типа, также нередко используют в экспериментальных исследованиях (см., напр., [31]) для оценки степени васкуляризации поврежденного участка кожи. Результаты подбора цитомаркеров в соответствии с описанными принципами приведены в *табл.*

ГЕНЫ – МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

При развитии воспалительного процесса специализированные клетки – клетки иммунной системы и резидентные антигенпрезентирующие клетки участвуют в устранении попавших в рану извне микроорганизмов, а также продуктов их жизнедеятельности. При этом такие клетки выделяют специальные сигнальные белки – хемокины и цитокины [32]. Хемокины, которые выделяют прежде всего антигенпрезентирующие клетки, необходимы для привлечения иммунных клеток в очаг поражения. Цитокины, секретируемые иммунными клетками, необходимы для усиления иммунного ответа, а также для взаимодействия с резидентными клетками пораженного органа или ткани, например, чтобы стимулировать их миграцию и (или) пролиферацию, а также для изменения хода метаболизма в этих клетках.

Повторяющиеся инъекции блеомицина, который является не только цитотоксичным, но и чужеродным веществом (ксенобиотиком), вызывают развитие в коже животных воспалительного процесса [31]. После инъекции блеомицина в дерме и подкожной ткани скапливается инфильтрат иммунных клеток. Присутствие иммунных клеток сохраняется на прежнем уровне, по крайней мере в течение недели по окончании инъекций, а затем постепенно снижается в течение 3 нед. При этом о присутствии лейкоцитов в пораженном участке кожи можно судить по экспрессии поверхностного тирозин-фосфатазного рецептора *Cd45/Ptprc*, который специфичен для данного типа клеток. В свою очередь, присутствие макрофагов можно оценить по экспрессии гена *Adgre1*. Белок, кодируемый этим геном, появляется на поверхности клеток в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги, т. е. уже после их попадания в очаг воспаления [33, 34]. Кроме того, представляется возможным установить при-

- **Таблица.** Цитомаркеры для различных типов клеток, которые принимают участие в образовании шрамов и заживлении ран
- **Table.** Cytomarkers for different types of cells involved in scarring and wound healing

Тип клеток	Ген	Функция
Эпидермальные кератиноциты	<i>Krt14</i>	Маркер терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов
	<i>Lgals7</i>	Лектин стратифицированных слоев эпидермиса
	<i>Krt5</i>	Маркер терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов
Дермальные фибробласты	<i>Dcn</i>	Протеогликан, участвует в ассоциации коллагеновых фибрилл
	<i>Lum</i>	Протеогликан, взаимодействует с коллагеновыми фибриллами и глюкозаминогликанами, регулирует межфибриллярный сплайсинг
	<i>Igfbp5</i>	Регулятор стабильности ростового фактора IGF и его взаимодействия с рецепторами на поверхности клеток
Клетки микрокапилляров дермы	<i>Cd31</i>	Участвует в образовании межклеточных контактов между клетками, образующими капилляры
	<i>Vwf</i>	Белок клеточной адгезии и агрегации
Периферические моноядерные клетки крови	<i>Stambpl1</i>	Цинксодержащая металлопротеиназа, катализирует протеолиз убикитина
	<i>Uqcrb</i>	Белок дыхательной цепи митохондрий, проангиогенный фактор
	<i>Cd3</i>	Белок адаптивного иммунного ответа
Миофибробласты	<i>Acta2</i>	Белок сократительного аппарата

существование в пораженном дермисе нейтрофилов по экспрессии гена *Ly6g* [35, 36]. В свою очередь, активность иммунных клеток, а также изменения интенсивности иммунного ответа можно охарактеризовать, оценив уровень экспрессии провоспалительных Th_2 цитокинов, например, *IL1b*, *IL4*, *IL13*, *IL22*, *Cxcl2* и *Ccl17* [37].

ГЕНЫ, ЭКСПРЕССИЯ КОТОРЫХ СВЯЗАНА С ФОРМИРОВАНИЕМ РУБЦОВ И ШРАМОВ

На уровне белка изменения состава дермиса в келоидной ткани включают в себя коллагены I и III типа, фибронектин, ламинины, периостин и тенасцин, но не ограничены их повышенным содержанием. Помимо этого, в келоидной ткани, по сравнению со здоровой кожей, изменения состава межклеточного матрикса затрагивают 11 белков. Так, в келоидной ткани больше прекурсоров COL5A1, COL1A1, малой субъединицы ферритина (FTL), COL3A1, PGLS, и CNN2. С другой стороны, в ней меньше аннексина A2 (ANXA2), прекурсора компонента сывороточного амилоида P (APCS), прекурсора сывороточного альбумина (ALB) и триптазы I (TPSAB1) [38].

Согласно данным литературы, восстановительные процессы в келоидной ткани сопровождаются увеличением экспрессии генов, связанных с заживлением ран (например, *COL12A1* и *FGF7*), что также свидетельствует об изменениях состава межклеточного матрикса дермиса [39]. При этом для самих фибробластов, полученных из келоидной ткани, характерна пониженная жизнеспособность по сравнению с фибробластами, полученными из неповрежденной области кожи. После лазерной терапии в культуре келоидных фибробластов увеличивается частота апоптоза, снижается скорость пролиферации, а также возрастает скорость миграции [40]. При этом первый процесс коррелирует с уровнем экспрессии *BAX*, у второго наблюдается обратная корреляция с уровнем экспрессии *CCND1*, а третий коррелирует с уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы *MMP9*. Наконец, частота апоптоза, как правило, тем выше, чем выше доза облучения клеток. В целом наблюдаемые изменения говорят в пользу того, что происходящая при использовании лазерной терапии структурная перестройка дермы сопровождается частичным замещением менее жизнеспособных фибробластов келоидной ткани на фибробласты здоровой кожи, которые более устойчивы к воздействиям стресса.

В эпидермисе, как было показано на трехмерных (органолитических) моделях кожи, на третий день после

проведения сеанса лазерной терапии снижается экспрессия матриксных металлопротеиназ, *MMP3* [39, 41] и *MMP9* [41]. Уровень экспрессии *MMP9* восстанавливается на пятый день после начала эксперимента, тогда как экспрессия *MMP3* остается на низком уровне. Изменения в экспрессии провоспалительных цитокинов, по данным ранее опубликованных работ, носят разнонаправленный характер. Так, экспрессия *CXCL1*, -2, -5 и -6, *IL8*, *S100A7* и *IL1A* [39, 41] остается на низком уровне, а экспрессия *CXCL12* и *CCL8* возрастает [39]. Последнее свидетельствует о возможной активации воспалительного процесса. При этом чем ниже экспрессия провоспалительных цитокинов и более высокое соотношение коллагенов III и I типа, тем лучше терапевтический эффект проведенной процедуры [42]. Наконец, в ходе эксперимента повышается экспрессия маркеров терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов (*LOR*, *FLG*, *FLG2*) [41]. Последнее предполагает ускорение процесса стратификации верхних слоев эпидермиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время лечение рубцов является сложной задачей для врачей. Прежде всего, существует острая необходимость в качественных исследованиях, сравнивающих эффективность различных рубцовых изменений. Это очень важно, поскольку отсутствие соответствующих исследований задерживает разработку стандартизированных руководств по терапии рубцов. В первую очередь необходимо стандартизировать экспериментальные методы. В противном случае было бы все еще проблематично оценивать экспериментальные данные, поступающие из разных источников. Например, многие авторы предпочитают изучать исключительно келоидные рубцы, а не смешанные формы гипертрофических и келоидных рубцов. Соответственно, некоторые из критериев исследований, используемых для оценки терапевтического результата, могут не применяться в клинической практике. Мы также рекомендуем, чтобы будущие исследования, особенно те, которые сравнивают несколько методов лечения, включали проверку данных на дополнительной экспериментальной модели. Последнее упростило бы оценку данных и выявило бы потенциальные ограничения, даже если бы о них не сообщалось.



Поступила / Received 24.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021

Принята в печать / Accepted 17.12.2021

Список литературы / References

1. Condorelli A.G., El Hachem M., Zambruno G., Nystrom A., Candi E., Castiglia D. Notch-ing up knowledge on molecular mechanisms of skin fibrosis: focus on the multifaceted Notch signalling pathway. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00732-8>.
2. Al-Mohamady Ael-S., Ibrahim S.M., Muhammad M.M. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(4):208–212. <https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1114648>.
3. Panagatla P., Ravula P., Praveen S., Varagani N.R., Srikanth R., Appaka J.K. Anterolateral thigh skin and fascia in facial skin defects with trismus: two problems, one solution. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(2):192–196. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729504>.
4. Cho Y.S., Jeon J.H., Hong A., Yang H.T., Yim H., Cho Y.S. et al. The effect of burn rehabilitation massage therapy on hypertrophic scar after burn: a randomized controlled trial. *Burns.* 2014;40(8):1513–1520. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.02.005>.

5. Kara Y.A. Burn etiology and pathogenesis. In: Kartal S.P., Bayramgurur D. (eds.). *Hot topics in burn injuries*. London: IntechOpen; 2017, p. 118. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71379>.
6. Breetveld M., Richters C.D., Rustemeyer T., Scheper R.J., Gibbs S. Comparison of wound closure after burn and cold injury in human skin equivalents. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1918–1921. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700330>.
7. El Ayadi A., Jay J.W., Prasai A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031105>.
8. Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):11–25. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00738.x>.
9. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А., Маляренко Е.Н., Тогоева Л.Т., Лавров А.А. и др. Склеродермия у женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;(4):88–92. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615488-92>.
10. Canady J., Karrer S., Fleck M., Bosserhoff A.K. Fibrosing connective tissue disorders of the skin: molecular similarities and distinctions. *J Dermatol Sci*. 2013;70(3):151–158. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.03.005>.
11. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Роль сосудистого фактора в развитии и течении склеродермии (обзор зарубежной литературы). *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(6):23–30. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716623-30>.
12. Korsunskaya I.M., Guseva S.D., Nevozinskaya Z.A. The role of the vascular factor in the development and course of scleroderma (review of foreign literature). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;(6):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716623-30>.
13. Allen J.A., Peterson A., Sufit R., Hinchcliff M.E., Mahoney J.M., Wood T.A. et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3633–3639. <https://doi.org/10.1002/art.30514>.
14. Boin F., Hummers L.K. Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):199–220. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.11.001>.
15. Griffin M.F., desJardins-Park H.E., Mascharak S., Borrelli M.R., Longaker M.T. Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis. *Dis Model Mech*. 2020;13(6):dmm044164. <https://doi.org/10.1242/dmm.044164>.
16. Do N.N., Erming S.A. Skin fibrosis: Models and mechanisms. *Curr Res Transl Med*. 2016;64(4):185–193. <https://doi.org/10.1016/j.retrem.2016.06.003>.
17. Hardy M.A. The biology of scar formation. *Phys Ther*. 1989;69(12):1014–1024. <https://doi.org/10.1093/ptj/69.12.1014>.
18. Grieb G., Steffens G., Pallua N., Bernhagen J., Bucala R. Circulating fibrocytes – biology and mechanisms in wound healing and scar formation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;291:1–19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386035-4.00001-X>.
19. Rius Rigau A., Lubet M., Distler J.H.W. Mouse models of skin fibrosis. *Methods Mol Biol*. 2021;2299:371–383. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1382-5_25.
20. Park H.J., Jeong O.Y., Chun S.H., Cheon Y.H., Kim M., Kim S. et al. Butyrate improves skin/lung fibrosis and intestinal dysbiosis in bleomycin-induced mouse models. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2765. <https://doi.org/10.3390/ijms22052765>.
21. Abignano G., Del Galdo F. Quantitating skin fibrosis: innovative strategies and their clinical implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(3):404. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0404-5>.
22. Faust I., Roch C., Kuhn J., Prante C., Knabbe C., Hendig D. Human xylosyltransferase-I – a new marker for myofibroblast differentiation in skin fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(3):449–454. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.125>.
23. Lakota K., Wei J., Carns M., Hinchcliff M., Lee J., Whitfield M.L. et al. Levels of adiponectin, a marker for PPAR-gamma activity, correlate with skin fibrosis in systemic sclerosis: potential utility as biomarker? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R102. <https://doi.org/10.1186/ar3827>.
24. Vassiliadis E., Veidal S.S., Barascuk N., Mullick J.B., Clausen R.E., Larsen L. et al. Measurement of matrix metalloproteinase 9-mediated collagen type III degradation fragment as a marker of skin fibrosis. *BMC Dermatol*. 2011;11:6. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-11-6>.
25. Cheng C., Tsuneyama K., Kominami R., Shinohara H., Sakurai S., Yonekura H. et al. Expression profiling of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in human organs. *Mod Pathol*. 2005;18(10):1385–1396. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800450>.
26. Johansson H., Lindstedt M., Albrekt A.S., Borrebaeck C.A. A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics*. 2011;12:399. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-399>.
27. Curto E.V., Lambert G.W., Davis R.L., Wilborn T.W., Dooley T.P. Biomarkers of human skin cells identified using DermArray DNA arrays and new bioinformatics methods. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(4):1052–1064. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6542>.
28. Bhowmick S.S., Bhattacharjee D., Rato L. Identification of tissue-specific tumor biomarker using different optimization algorithms. *Genes Genomics*. 2019;41(4):431–443. <https://doi.org/10.1007/s13258-018-0773-2>.
29. Gazel A., Ramphal P., Rosdy M., De Wever B., Tornier C., Hosen N. et al. Transcriptional profiling of epidermal keratinocytes: comparison of genes expressed in skin, cultured keratinocytes, and reconstituted epidermis, using large DNA microarrays. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1459–1468. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2003.12611.x>.
30. Philippeos C., Telerman S.B., Oulès B., Pisco A.O., Shaw T.J., Elgueta R. et al. Spatial and single-cell transcriptional profiling identifies functionally distinct human dermal fibroblast subpopulations. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):811–825. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.016>.
31. Palmer C., Diehn M., Alizadeh A.A., Brown P.O. Cell-type specific gene expression profiles of leukocytes in human peripheral blood. *BMC Genomics*. 2006;7:115. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-115>.
32. Lei L., Zhao C., Qin F., He Z.Y., Wang X., Zhong X.N. Th₁₇ cells and IL-17 promote the skin and lung inflammation and fibrosis process in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl):14–22. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=9558>.
33. Kaplansky G., Bongrand P. Cytokines and chemokines. *Cell Mol Biol*. 2001;47(4):569–574. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502065/>.
34. Waddell L.A., Lefevre L., Bush S.J., Raper A., Young R., Lisowski Z.M. et al. ADGRE1 (EMR1, F4/80) is a rapidly-evolving gene expressed in mammalian monocyte-macrophages. *Front Immunol*. 2018;9:2246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02246>.
35. García-Ruiz I., Blanes Ruiz N., Rada P., Pardo V., Ruiz L., Blas-García A. et al. Protein tyrosine phosphatase 1b deficiency protects against hepatic fibrosis by modulating nadph oxidases. *Redox Biol*. 2019;26:101263. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101263>.
36. Rose S., Misharin A., Perlman H. A novel Ly6C/Ly6G-based strategy to analyze the mouse splenic myeloid compartment. *Cytometry A*. 2012;81(4):343–350. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22012>.
37. Daley J.M., Thomay A.A., Connolly M.D., Reichner J.S., Albina J.E. Use of Ly6G-specific monoclonal antibody to deplete neutrophils in mice. *J Leukoc Biol*. 2008;83(1):64–70. <https://doi.org/10.1189/jlb.0407247>.
38. Higgins D.P., Hemsley S., Canfield P.J. Association of uterine and salpingeal fibrosis with chlamydia hsp60 and hsp100 antigen-specific antibodies in Chlamydia-infected koalas. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(5):632–639. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.5.632-639.2005>.
39. Kim S.H., Jung S.H., Chung H., Jo D.I., Kim C.K., Park S.H. et al. Annexin A2 participates in human skin keloid formation by inhibiting fibroblast proliferation. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(4):347–357. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1438-x>.
40. Schmitt L., Huth S., Amann P.M., Marquardt Y., Heise R., Fietkau K. et al. Direct biological effects of fractional ultrapulsed CO₂ laser irradiation on keratinocytes and fibroblasts in human organotypic full-thickness 3D skin models. *Lasers Med Sci*. 2018;33(4):765–772. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2409-1>.
41. Zhang S., Zhao Z.M., Xue H.Y., Nie F.F. Effects of photoelectric therapy on proliferation and apoptosis of scar cells by regulating the expression of microRNA-206 and its related mechanisms. *Int Wound J*. 2020;17(2):317–325. <https://doi.org/10.1111/iwj.13272>.
42. Gertz S.D., Mintz Y., Beeri R., Rubinstein C., Gilon D., Gavish L. et al. Lessons from Animal Models of Arterial Aneurysm. *Aorta (Stamford)*. 2013;1(5):244–254. <https://doi.org/10.12945/j.aorta.2013.13-052>.
43. Namazi M.R., Fallahzadeh M.K., Schwartz R.A. Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? *Int J Dermatol*. 2011;50(1):85–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04678.x>.

Информация об авторах:

Мезенцев Александр Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; mesentsev@yahoo.com

Карапетян Мари Мануковна, врач-дерматовенеролог, ООО «Зона улыбки»; 141008, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Колпакова, д. 41; marimanukovna@mail.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; vlsobolew@gmail.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentsev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; mesentsev@yahoo.com

Mari M. Karapetyan, Dermatologist, Zone of Smile LLC; 41, Kolpakov St., Mytishchi, Moscow region, 141008, Russia; marimanukovna@mail.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; vlsobolew@gmail.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Professor, marykor@bk.ru