

# Клинико-генетическое обоснование применения препарата коллагена для профилактики и коррекции атрофических рубцов

М.А. Моржанаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

Е.В. Свечникова<sup>2,3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Е.В. Ржевская<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7194-8219>, nolamz@mail.ru

О.В. Старкина<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.com

<sup>1</sup> ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Стромынский пер., д. 6

<sup>2</sup> Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

<sup>3</sup> Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

<sup>4</sup> ООО «Мелситек»; 606000, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, Игумновское шоссе, д. 11д

## Резюме

**Введение.** Рубец – это новообразованная соединительная ткань, возникшая на месте глубоких дефектов кожи, сопровождающихся разрушением дермы вследствие изъязвлений, ожогов, трещин, воспалительных процессов. Для каждой стадии развития рубцовых деформаций характерны определенные морфологические изменения: альтерация и воспаление, пролиферация фибробластов и формирование грануляций, эпителизация дефекта, созревание и ремоделирование рубцовой ткани.

**Цель.** Определить генетическую предрасположенность к формированию рубцовых деформаций у пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и выработать оптимальный алгоритм профилактики и коррекции стрий с помощью заместительной коллагенотерапии препаратом Linerace.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе лаборатории ООО «Мелситек» (г. Нижний Новгород). В исследовании участвовало 52 пациента (мужчины и женщины, средний возраст  $21,9 \pm 4,4$  года), обратившихся в клинику «Мелситек» (г. Москва) в период с 2022 по 2024 г. Для диагностики признаков НДСТ использовалась скрининговая анкета по выявлению признаков НДСТ и анализ генетических маркеров. Отдельно проводился клинический осмотр пациентов, выявление рубцовых изменений кожи, определялся характер заживления ран.

**Результаты.** Согласно проведенному исследованию, риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. У пациентов с НДСТ с большей частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», а также предрасположенность к атрофическим стриям, не связанным с беременностью или изменением массы тела.

**Выводы.** Риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. Восполнение дефицита строительного материала и усиление экспрессии генов коллагена I и III являются патогенетическим вариантом терапии при коррекции атрофических рубцов и стрий.

**Ключевые слова:** дерма, коллаген, стрии, атрофические рубцы, Linerace, лазер

**Для цитирования:** Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Ржевская ЕВ, Старкина ОВ. Клинико-генетическое обоснование применения препарата коллагена для профилактики и коррекции атрофических рубцов. *Медицинский совет.* 2025;19(2):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2025-086>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical and genetic rationale for the use of collagen preparation in the prevention and correction of atrophic scars

Maria A. Morzhanaeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria\_morzhanaeva@mail.ru

Elena V. Svechnikova<sup>2,3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Elena V. Rzhetskaya<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7194-8219>, nolamz@mail.ru

Olga V. Starkina<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.com

<sup>1</sup> Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

<sup>3</sup> Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

<sup>4</sup> Melsitek LLC; 11d, Igumnovskoe Shosse, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606000, Russia

## Abstract

**Introduction.** A scar is a newly formed connective tissue that develops at the site of deep skin defects accompanied with the destruction of the dermis due to ulcerations, burns, cracking, and inflammatory processes. Each stage of cicatricial deformation is characterized by specific morphological changes such as alteration and inflammation, fibroblast proliferation and formation of the granulation tissue, epithelialization of the defect, scar tissue maturation and remodelling.

**Aim.** To identify the genetic predisposition to the formation of cicatricial deformities in patients showing signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and to develop an optimal algorithm for the prevention and correction of striae distensae using Linerase collagen replacement therapy.

**Materials and methods.** The study was conducted at the laboratory of Melsytech LLC (Nizhny Novgorod). A total of 52 patients (men and women, average age of  $21.9 \pm 4.4$  years) were enrolled in the study. These patients sought advice from the Melsytech clinics (Moscow) in the period from 2022 to 2024. An UCTD screening questionnaire and genetic marker testing was used to diagnose signs of UCTD. A clinical examination of patients, identification of cicatricial changes in the skin and wound healing pattern were carried out separately.

**Results.** The study showed that the risk of predisposition to atrophic scars correlates with the degree of predisposition to UCTD. Incidence rates of a special type of skin healing with the formation of characteristic "cigarette paper" scars, and predisposition to atrophic striae not associated with pregnancy or weight change are higher in patients with UCTD.

**Conclusions.** The risk of predisposition to atrophic scars correlates with the degree of predisposition to UCTD. Replenishment of the building material deficiency and stimulation of collagen I and III gene expression are a pathogenetic therapy option for the correction of atrophic scars and striae.

**Keywords:** dermis, collagen, striae, atrophic scars, collagen, laser

**For citation:** Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Rzhetskaya EV, Starkina OV. Clinical and genetic rationale for the use of collagen preparation in the prevention and correction of atrophic scars. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(2):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-086>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

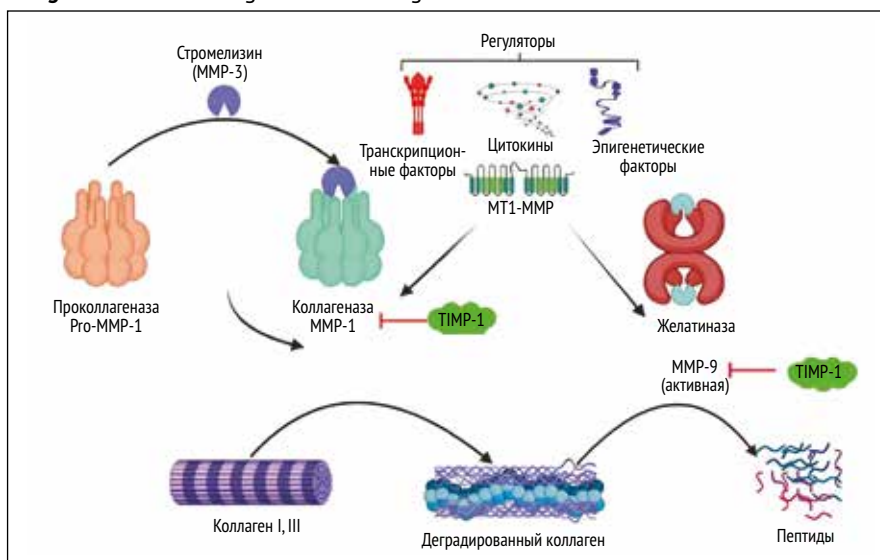
Изменение экспрессии коллагена типа I и III имеет решающее значение при повреждении тканей и ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ). Коллагены могут напрямую изменять микросреду раны, действовать как каркас для прикрепления и функционирования клеток. Коллаген типа I имеет большее количество неполярных остатков, благодаря чему способен быстро собирать мономеры на стороне фибриллы, чтобы сделать ее больше. На начальных стадиях ремоделирования ткани или травмы экспрессия коллагена III увеличивается, поскольку он более гидрофилен, чем коллаген I, и его образование фибрилл происходит медленно и случайно. Дальнейшая реорганизация коллагена происходит путем ковалентного сшивания фибрилл, что приводит к созреванию коллагена в сложные структуры и в конечном итоге восстанавливает прочность фибрилл на разрыв, которая является свойством коллагена I [1–3]. Коллагены типа I и типа III необходимы для заживления ран и регенерации тканей, с увеличением синтеза коллагена типа III на ранних фазах и увеличением синтеза коллагена типа I на поздних стадиях. Понимание роли коллагенов типа I и III, участвующих в ремоделировании ВКМ при повреждении тканей и регенерации,

имеет важное значение для разработки новых стратегий в терапии рубцов [4, 5].

Основные регуляторы уровней коллагена в тканях и клетках (таких как фибробласты) включают матриксные металлопротеиназы (ММР) и тканевые ингибиторы металлопротеиназы (ТИМР), которые также необходимы для гомеостаза ВКМ (рис. 1). ММР являются протеолитическими ферментами, которые расщепляют белки ВКМ, тогда как ТИМР являются ингибиторами ММР, которые контролируют процессы производства и деградации.

Ряд исследований предоставили информацию о роли ММР в келоидах и гипертрофических рубцах. Многие из

● **Рисунок 1.** Основные регуляторы уровней коллагена в тканях и клетках  
● **Figure 1.** The main regulators of collagen levels in tissue and cells



ММР, участвующих в формировании рубцов, секретируются самими фибробластами. Дисбаланс между экспрессией ММР и ТИМР может быть вероятным механизмом нарушения синтеза коллагена и деградации, что и приводит к развитию келоидных и гипертрофических рубцов.

Было обнаружено, что ММР-1 (коллагеназа), которая инициирует деградацию коллагена типа I, снижается как по уровню мРНК, так и по активности в келоидах и гипертрофических рубцах. Это может быть связано с ТИМР-1, уровень которого повышен в гипертрофических рубцах человека по сравнению с нормальной кожей.

В исследовании К.В. Исмаиляна и соавт. было установлено, что в сыворотке крови пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи установлены исходно сниженные уровни ММР-1 и ММР-9 при высоких значениях ТИМР-1, что позволяет рассматривать сниженную экспрессию в качестве важного звена патогенеза фибропролиферативного процесса в коже, обуславливающего избыточное отложение компонентов ВКМ [6].

## ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦОВ

При повреждении кожа подвергается сложному процессу заживления, в котором участвуют клетки крови и паренхимы, факторы роста, цитокины, протеазы и белки ВКМ (ЕСМ), что в конечном итоге приводит к ее восстановлению. Этот процесс можно разделить на три перекрывающиеся фазы: гемостаз/воспаление, пролиферация и ремоделирование.

## ГЕМОСТАЗ И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Тромбоциты являются первыми клетками, которые прибывают к месту повреждения, и они играют важную роль в гемостазе, воспалении, реэпителизации, фиброплазии и ангиогенезе. В течение первых минут после ранения (5–10 мин) тромбоциты способствуют вазоконстрикции, чтобы уменьшить потерю крови и агрегировать при инициировании каскада коагуляции. Образуется тромбоцитарная пробка и сгусток сшитого фибрина, плазменного фибронектина, белков ЕСМ, витронектина и тромбоспондинов, устанавливая временное закрытие раны. Сгусток крови действует как резервуар для цитокинов и факторов роста и представляет собой временную матрицу каркаса для миграции лейкоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. После первоначальной вазоконстрикции сосуды расширяются, а проницаемость капилляров увеличивается (через 20 мин после ранения), позволяя большему количеству тромбоцитов и воспалительных клеток достичь временной матрицы раны. В результате рана становится гиперемизированной и отекает.

Через несколько минут после травмы нейтрофилы мигрируют к месту раны в ответ на активацию комплемента, дегрануляцию тромбоцитов и бактериальную деградацию и очищают пораженную область от внешних частиц и микроорганизмов, погибая через несколько дней. Нейтрофилы также выделяют хемоаттрактанты и провоспалительные молекулы, такие как фактор

некроза опухоли альфа, интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  и ИЛ-6, чтобы усилить воспалительную реакцию [7]. Вскоре после этого тучные клетки и моноциты инфильтрируют рану (в течение 2–3 дней), где моноциты дифференцируются в макрофаги и фагоцитарные патогены, оставшиеся нейтрофилы и тканевые остатки. Макрофаги выделяют дополнительные факторы роста и цитокины, которые вызывают миграцию клеток, пролиферацию и выработку нового ВКМ.

## ПРОЛИФЕРАЦИЯ

Пролиферативная фаза длится 2–10 дней после ранения, в основном характеризуется пролиферацией и миграцией клеток и включает в себя реэпителизацию, ангиогенез и фиброплазию. Факторы роста и цитокины, выделяемые воспалительными и эпителиальными клетками в краях раны, вызывают пролиферацию и миграцию кератиноцитов, чтобы закрыть рану новым эпидермисом. Примерно через 4 дня после ранения рана начинает заполняться новой стромой, также называемой грануляционной тканью из-за ее высокой плотности в фибробластах, гранулоцитах, макрофагах, капиллярах и коллагене [8]. В ответ на различные факторы роста и под воздействием тромбина кровеносные сосуды вблизи раны начинают прорастать и давать начало новым сосудам, которые снабжают питательными веществами и кислородом растущую ткань и отвечают за ее зернистый вид. Одновременно фибробласты и макрофаги мигрируют к месту раны. Фибробласты размножаются и производят большое количество коллагена и молекул ЕСМ (фиброплазия), которые заменяют временный матрикс. Фибробласты постепенно дифференцируются в миофибробласты, которые секретируют ЕСМ и сокращаются, уменьшая размер раны. Этот новый матрикс играет важную роль в поддержке миграции эндотелиальных клеток и роста сосудов. Макрофаги выделяют факторы роста и цитокины, которые дополнительно стимулируют фиброплазию и ангиогенез.

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Фаза ремоделирования является последней стадией восстановления кожи, происходит от 2–3 нед. до 2 лет после травмы и в основном характеризуется сокращением раны и реорганизацией ЕСМ. Сокращение раны в основном опосредовано миофибробластами и достигает своего максимума через 2 нед. после ранения [9]. Грануляционная ткань подвергается процессу ремоделирования путем деградации большинства волокон коллагена типа III, которые были синтезированы во время пролиферативной фазы, и синтеза более прочной формы коллагена типа I. Этот процесс в основном опосредован ММР, секретируемыми макрофагами, эпидермальными клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами [10, 11]. Большинство миофибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток подвергаются апоптозу или покидают поврежденный участок,

останавливая формирование грануляционной ткани и прекращая ангиогенез. Эти изменения типа коллагена в месте раны, наряду с закрытием раны и уменьшением количества сосудов, ответственны за замену грануляционной ткани рубцом. Рубцовая ткань менее эластична, чем неповрежденная кожа, и не имеет структур придатков, таких как волосные фолликулы, сальные и потовые железы.

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖИ

ММП представляют собой семейство эндопротеиназ, состоящее из «классических» ММП, мембранно-связанных ММП, ADAM (дезинтегрин и металлопротеиназы, также известные как адамлизины) и ADAMTS (ADAM с мотивом тромбоспондина).

Классические ММП включают 24 секретируемых и связанных с поверхностью цинк-зависимых фермента, которые подразделяются на коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13 и ММП-18), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), матрилизины (ММП-7 и ММП-26), связанные с мембраной ММП (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24 и ММП-25) и другие ММП (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27 и ММП-28). С момента открытия ММП Гроссом и Лапьером в хвостах головастика эти ферменты в первую очередь были связаны с деградацией ВКМ [12, 13]. Однако с появлением генетически модифицированных моделей было обнаружено, что ММП имеют множество других нематриксных субстратов, таких как цитокины, хемокины, факторы роста, их связывающие белки и рецепторы.

Активность ММП строго регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Несколько типов клеток, таких как кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и воспалительные клетки, могут контролировать активность ММП путем регуляции экспрессии генов в ответ на цитокины, факторы роста, гормоны, онкогены и контакт с другими клетками или ВКМ [13]. Для некоторых ММП регуляция также происходит посредством модификации хроматина, стабилизации информационной РНК и во время секреции фермента. Важно, что все ММП синтезируются как неактивные зимогены и требуют активации другими протеазами, такими как плазминоген, фурин или другие ММП. Наконец, активные ММП контролируются ТИМП, семейством из четырех секретируемых белков (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4), которые обратимо ингибируют активность ММП.

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ОСТРЫХ РАН

Хотя уровни ММП очень низкие в нормальной коже, их экспрессия и активность сильно увеличиваются при травме. Имеются данные об увеличении экспрессии генов во время заживления ран ММП-2, ММП-3, ММП-9,

ММП-11, ММП-12, ММП-13 и ММП-14. После ранения ММП секретируются воспалительными клетками и очищают рану от поврежденного ВКМ [14]. ММП также играют важную роль в формировании грануляционной ткани, воздействуя на базальные мембраны артериол. Это помогает мигрирующим эндотелиальным клеткам из новых сосудов достичь раневого ложа. В ответ на факторы роста эндотелиальные клетки существующих сосудов активируют сигнальные каскады, которые достигают кульминации в высвобождении ММП, что обеспечивает пролиферацию и миграцию эндотелия посредством переваривания тканевого матрикса. Аналогично, мигрирующие кератиноциты секретируют ММП-1. В фазу ремоделирования фибробласты и миофибробласты высвобождают ММП, которые деградируют нерегулярные части матрикса, составляют рубец и помогают в сокращении новообразованной рубцовой ткани (рис. 2). Важно, что ММП также регулируют воспалительную реакцию и сигнализацию «клетка – клетка» и «клетка – матрикс» путем активации или инактивации цитокинов, хемокинов и факторов роста. Таким образом, ММП играют решающую роль на всех этапах заживления ран, и, как следствие, неконтролируемая активность этих протеаз считается одной из основных причин нарушений процессов регенерации [15, 16].

**Цель** – определить генетическую предрасположенность к формированию рубцовых деформаций у пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и продемонстрировать способ профилактики и коррекции с помощью препарата Linerase.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории ООО «Мелситек» (г. Нижний Новгород). В исследовании участвовало 52 пациента (мужчины и женщины, средний возраст  $21,9 \pm 4,4$  года), обратившихся в клинику «Мелситек» (г. Москва) в период с 2022 по 2024 г.

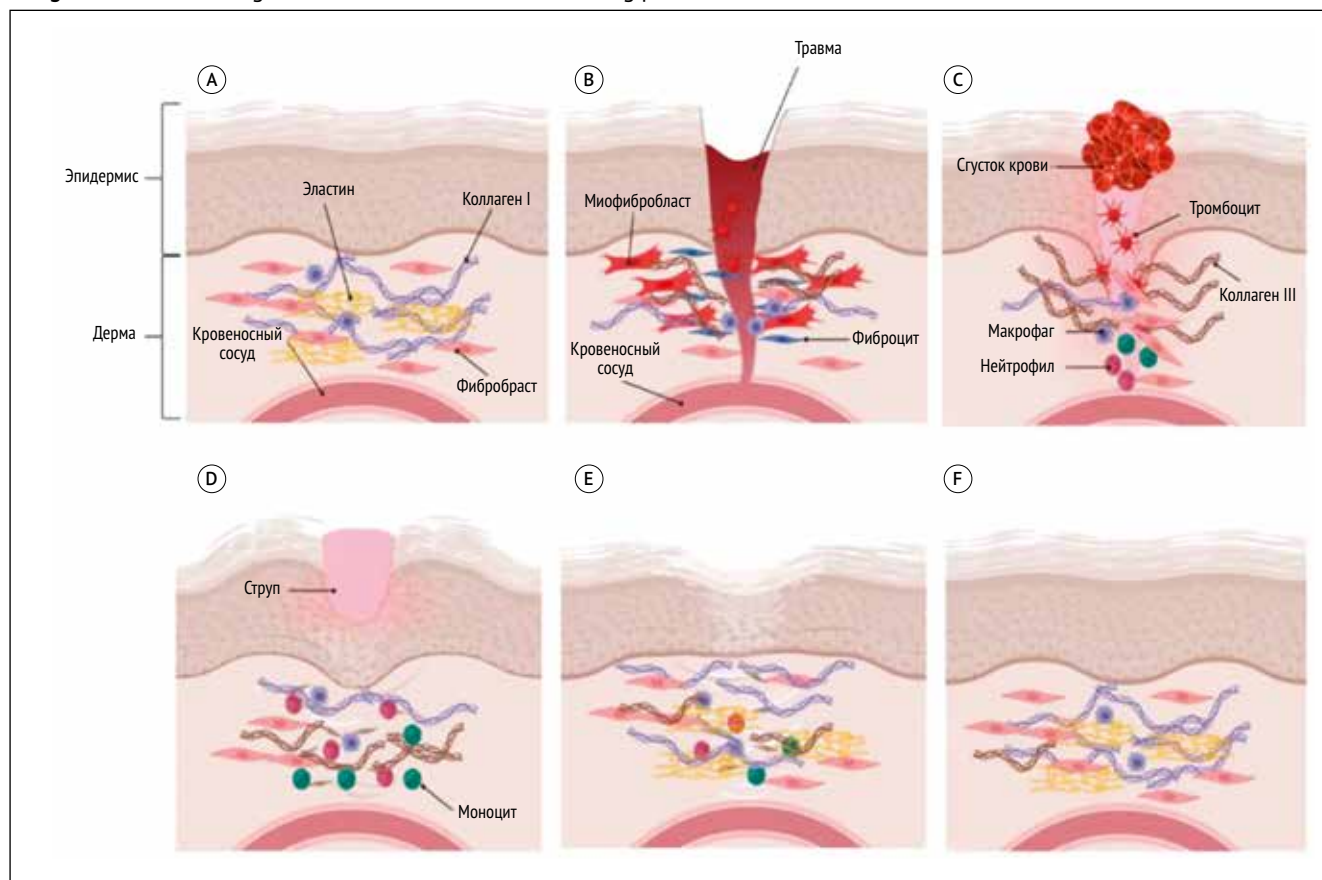
Критериями включения в исследование являлись: наличие внешних и/или висцеральных признаков НДСТ, возраст пациентов 18–35 лет, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: моногенные наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данлоса и др.), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, инфекционный эндокардит, травмы грудной клетки, диффузные болезни соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность, ожирение, острые и хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, эндокринная патология, злокачественные заболевания, беременность.

Для диагностики признаков НДСТ использовалась скрининговая анкета по выявлению признаков НДСТ и анализ генетических маркеров. Отдельно проводился клинический осмотр пациентов, выявление рубцовых изменений кожи, определялся характер заживления ран.



● **Рисунок 2.** Различные фазы процесса заживления раны и травмы  
 ● **Figure 2.** Different stages of the wound and trauma healing process



А – нормальная кожа, имеющая эпидермис и дерму; В – повреждение и приток крови к месту травмы; С – после травмы образуется сгусток, предотвращающий потерю крови; макрофаги способствуют ремоделированию ткани, и на этой стадии уровень col III начинает повышаться; D – сокращение раны и образование струпа; Е – созревание ткани приводит к образованию рубцовой ткани из-за ремоделирования ECM, где col III заменяется col I; F – восстановление нормальной кожи после заживления раны.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании скрининговой анкеты [17] по выявлению признаков НДСТ пациенты были разделены на 4 группы: низкий, средний, высокий риск НДСТ и отсутствие признаков. Всем пациентам было проведено генетическое тестирование (COL1A1, MMP1, MMP3, ELN, COL3A1, TIMP1).

Результаты корреляции показателей представлены в табл. 1.

Согласно проведенному исследованию, риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. У пациентов с НДСТ с большей частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», а также предрасположенность к атрофическим стриям, не связанным с беременностью или изменением массы тела [17]. Стоит предположить, что наличие полиморфизмов генов увеличивает вероятность возникновения рубцовых деформаций.

Наше раннее исследование, посвященное анализу пролиферативной активности и экспрессии генов (COL1a1, MMP1a, MMP1b, MMP3, VCAN, ELN) в фибробластах после воздействия препаратов коллагена, показало, что для препарата Linerase через 48 ч наблюдается более высокая экспрессия гена COL1a1 по сравнению с остальными препаратами [18]. Таким образом, назначение

заместительной коллагенотерапии Linerase является оправданным этапом при регенерации тканей, особенно у пациентов с риском несостоятельности синтеза коллагена при атрофических рубцах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования сделан вывод о клинко-патогенетической значимости экспрессии коллагена, MMP и TIMP1 в развитии фибропластических процессов, что позволяет рассматривать эти параметры в качестве критериев при выборе тактики ведения пациентов.

Идентификация и использование генетических маркеров заживления ран сложны, поскольку траектория заживления раны зависит от типа раны и от конкретных характеристик раны, таких как ее площадь, глубина, месторасположение и скорость закрытия. Несмотря на это разнообразие, часто встречающиеся патологии ран, такие как гипертрофические рубцы и келоиды, как правило, характеризуются чрезмерным синтезом и отложением коллагена. А атрофические изменения в большей степени связаны с высокой активностью MMP и полиморфизмами гена COL3.

Таким образом, идентифицированные в ходе исследования с помощью генетического тестирования маркеры могут использоваться для прогнозирования типа рубца (табл. 2).

● **Таблица 1.** Результаты корреляции показателей  
 ● **Table 1.** Indicator correlation results

| Переменные       | Все        | Риска нет<br>0 | Низкий риск<br>1 | Средний риск<br>2 | Высокий риск<br>3 | p          | Попарное сравнение        |
|------------------|------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|------------|---------------------------|
| rs1800012_COL1A1 | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,765  | p <sub>0-1</sub> = 0,278  |
| 1                | 40 (77,0%) | 5 (100,0%)     | 12 (80,0%)       | 16 (73,0%)        | 7 (70,0%)         |            | p <sub>0-2</sub> = 0,416  |
| 2                | 9 (17,0%)  | 0 (0%)         | 3 (20,0%)        | 4 (18,0%)         | 2 (20,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,392  |
| 3                | 3 (6,0%)   | 0 (0%)         | 0 (0%)           | 2 (9,0%)          | 1 (10,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,486  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> = 0,454  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,987  |
| rs1799750_MMP1   | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,271  | p <sub>0-1</sub> = 0,167  |
| 1                | 14 (27,0%) | 0 (0%)         | 4 (27,0%)        | 8 (36,0%)         | 2 (20,0%)         |            | p <sub>0-2</sub> = 0,210  |
| 2                | 25 (48,0%) | 4 (80,0%)      | 5 (33,0%)        | 9 (41,0%)         | 7 (70,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,523  |
| 3                | 13 (25,0%) | 1 (20,0%)      | 6 (40,0%)        | 5 (23,0%)         | 1 (10,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,525  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> = 0,156  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,309  |
| rs35068180_MMP3  | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,516  | p <sub>0-1</sub> = 0,705  |
| 1                | 16 (31,0%) | 2 (40,0%)      | 4 (27,0%)        | 8 (36,0%)         | 2 (20,0%)         |            | p <sub>0-2</sub> = 0,945  |
| 2                | 22 (42,0%) | 2 (40,0%)      | 5 (33,0%)        | 8 (36,0%)         | 7 (70,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,535  |
| 3                | 14 (27,0%) | 1 (20,0%)      | 6 (40,0%)        | 6 (27,0%)         | 1 (10,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,695  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> = 0,156  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,203  |
| rs7787362_ELN    | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,005* | p <sub>0-1</sub> = 0,787  |
| 1                | 10 (19,0%) | 2 (40,0%)      | 5 (33,0%)        | 3 (14,0%)         | 0 (0%)            |            | p <sub>0-2</sub> = 0,180  |
| 2                | 27 (52,0%) | 3 (60,0%)      | 10 (67,0%)       | 11 (50,0%)        | 3 (30,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,016* |
| 3                | 15 (29,0%) | 0 (0%)         | 0 (0%)           | 8 (36,0%)         | 7 (70,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,024* |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> < 0,001* |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,161  |
| rs1800255_COL3A1 | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,326  | p <sub>0-1</sub> = 0,573  |
| 1                | 29 (56,0%) | 4 (80,0%)      | 10 (67,0%)       | 11 (50,0%)        | 4 (40,0%)         |            | p <sub>0-2</sub> = 0,223  |
| 2                | 22 (42,0%) | 1 (20,0%)      | 5 (33,0%)        | 11 (50,0%)        | 5 (50,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,325  |
| 3                | 1 (2,0%)   | 0 (0%)         | 0 (0%)           | 0 (0%)            | 1 (10,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,315  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> = 0,262  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,309  |
| rs4898_TIMP1     | (n = 52)   | (n = 5)        | (n = 15)         | (n = 22)          | (n = 10)          | p = 0,861  | p <sub>0-1</sub> = 0,518  |
| 1                | 15 (29,0%) | 2 (40,0%)      | 3 (20,0%)        | 8 (36,0%)         | 2 (20,0%)         |            | p <sub>0-2</sub> = 0,754  |
| 2                | 21 (40,0%) | 1 (20,0%)      | 7 (47,0%)        | 8 (36,0%)         | 5 (50,0%)         |            | p <sub>0-3</sub> = 0,509  |
| 3                | 16 (31,0%) | 2 (40,0%)      | 5 (33,0%)        | 6 (28,0%)         | 3 (30,0%)         |            | p <sub>1-2</sub> = 0,564  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>1-3</sub> = 0,983  |
|                  |            |                |                  |                   |                   |            | p <sub>2-3</sub> = 0,631  |

Примечание. \* Выделенные группы статистически значимо (p > 0,05) не различаются по: (5)

- rs1800012\_COL1A1
- rs1799750\_MMP1
- rs35068180\_MMP3
- rs7787362\_ELN
- rs1800255\_COL3A1
- rs4898\_TIMP1

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 37 лет, обратилась с жалобами на стрии в области живота, появившиеся после беременности. Объемно: на передней брюшной стенке отмечаются белые линейные атрофии (стрии), представленные множественными полосами, расположенными перпендикулярно линиям натяжения кожи.

Пациентке провели генетическое тестирование (табл. 3) и анкетирование по выявлению признаков НДСТ [17]. Результаты скрининговой анкеты: 16 баллов, что соответствует средней степени тяжести признаков НДСТ.

- **Таблица 2.** Идентифицированные с помощью генетического тестирования маркеры для прогнозирования типа рубца
- **Table 2.** Prognostic markers for scar types identified through genetic testing

| Атрофический рубец     |             |            |
|------------------------|-------------|------------|
| Генетический маркер    | Риск, если: |            |
| TIMP1                  | (mut/mut)   | (mut/norm) |
| MMP1                   | (mut/mut)   | (mut/norm) |
| MMP3                   | (norm/norm) |            |
| COL3A1                 | (mut/mut)   | (mut/norm) |
| Нормотрофический рубец |             |            |
| Генетический маркер    | Риск, если: |            |
| TIMP1                  | (norm/norm) |            |
| MMP1                   | (mut/mut)   | (mut/norm) |
| MMP3                   | (norm/norm) |            |
| COL3A1                 | (norm/norm) |            |
| Гипертрофический рубец |             |            |
| Генетический маркер    | Риск, если: |            |
| TIMP1                  | (norm/norm) |            |
| MMP1                   | (norm/norm) |            |
| MMP3                   | (mut/mut)   | (mut/norm) |
| COL3A1                 | (norm/norm) |            |

- **Рисунок 3.** Курс процедур заместительной коллагенотерапии Linerase в среднем состоит из 4 сессий один раз в 2 нед.
- **Figure 3.** Linerase collagen replacement therapy in a course of approx. 4 sessions in two-week intervals



Используя разработанный алгоритм, можно сделать вывод, что у пациентки высокая вероятность развития атрофических рубцов, что коррелирует с данными клинической картины.

Для коррекции рубцовых деформаций используется достаточно большой арсенал инъекционных и аппаратных методик. Однако обоснованным с точки зрения патофизиологических и генетических аспектов является назначение заместительной коллагенотерапии препаратом Linerase.

Препарат Linerase – лошадиный коллаген типа I (регистрационное удостоверение №РЗН 2021/14792 от 09.08.2024). При добавлении к лиофилизированному гетерологическому коллагену типа I физиологического раствора (натрия хлорид 0,9%) происходит самопроизвольный гидролиз этого белка с получением аминокислот и трипептидов массой 3–6 кДа. Курс процедур состоит из 4 сессий один раз в 2 нед. (рис. 3).

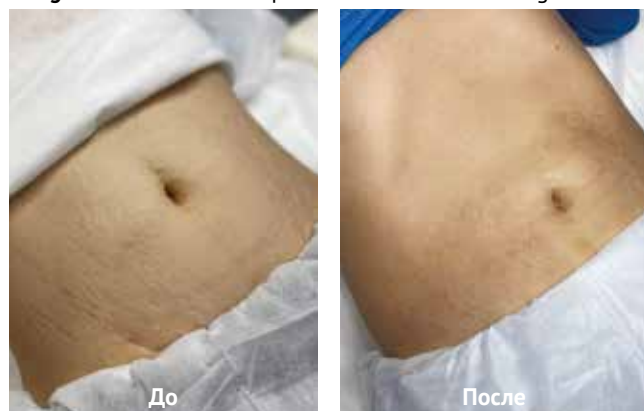
Перед подкожным введением препарата Linerase пациентам проводилась топическая анестезия кремом, содержащим 0,025 г лидокаина и 0,025 г прилокаина в количестве 4–5 г (РУ №. П N014033/01) под окклюзию пищевой полиэтиленовой пленкой с экспозицией 20 мин.

Препарат Linerase был разведен в 5 мл NaCl и инъецировался иглами 32G 4–6 мм интрадермально. Общий объем препарата на зону живота составил 5 мл. Курс составил 4 процедуры один раз в 2 нед. (рис. 4).

- **Таблица 3.** Результаты генетического скрининга пациентки С., 37 лет
- **Table 3.** Results of genetic screening for patient S., 37 years old

| Атрофический рубец  |             |
|---------------------|-------------|
| Генетический маркер | Риск, если: |
| TIMP1               | (mut/mut)   |
| MMP1                | (mut/norm)  |
| MMP3                | (norm/norm) |
| COL3A1              | (mut/mut)   |
| ELN                 | (mut/mut)   |

- **Рисунок 4.** Результат коррекции атрофических стрий препаратом Linerase
- **Figure 4.** Results of atrophic striae correction using Linerase



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что риск предрасположенности к атрофическим рубцам коррелирует со степенью предрасположенности к НДСТ. Восполнение дефицита строительного материала и усиление экспрессии генов коллагена I и III является патогенетическим вариантом терапии при коррекции атрофических рубцов и стрий. Благодаря заместительной коллагенотерапии Linerase и алгоритму прогноза генетических маркеров рубцовых деформаций можно значительно улучшить качество жизни пациента и профилировать возможные косметические симптомы НДСТ.

Поступила / Received 17.12.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2025  
Принята в печать / Accepted 16.01.2025

## Список литературы / References

1. Стенько АГ, Круглова ЛС, Шматова АА, Течиева СГ. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. *Вестник эстетической медицины*. 2014;13(2):42–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sqbqnp>.  
Stenko AG, Kruglova LS, Shmatova AA, Techiyeva SG. Conservative healing of forming scars: the latest technologies review. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2014;13(2):42–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sqbqnp>.
2. Тарасенкова МС, Юцковская ЯА, Наумчик ГА, Кизей ИН. Современные методы профилактики постоперационных патологических рубцов кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2010;3(3):50–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mslzmz>.  
Tarasenkova MS, Yutkovskaya YaA, Naumchik GA, Kizei IN. Current methods for prevention of postoperative pathological skin scars. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2010;3(3):50–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mslzmz>.
3. Roh YS, Seo CH, Jang KU. Effects of a skin rehabilitation nursing program on skin status, depression, and burn-specific health in burn survivors. *Rehabil Nurs*. 2010;35(2):65–69. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.2010.tb00033.x>.
4. Mamalis A, Jagdeo J. Light-emitting diode-generated red light inhibits keloid fibroblast proliferation. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):35–39. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452650.06765.51>.
5. Wang AW, Zhang WF, Liang F, Li JY, Zhang XF, Niu XT. Pre-expanded thoracodorsal artery perforator-based flaps for repair of severe scarring in cervicofacial regions. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30(8):539–546. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361839>.
6. Исмаилян КВ, Нагорнев СН, Круглова ЛС, Фролков ВК. Организация микроциркуляторного русла незрелых гипертрофических рубцов кожи и патогенетическое обоснование комплексного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза коллагеназ в коррекции параметров микроциркуляторно-тканевых систем. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(31):22–27. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/organizatsiya\\_mikrotsirkulyatornogo\\_rusla\\_nezrelykh\\_gipertroficheskikh\\_rubtsov\\_kozhi\\_i\\_patogeneticheskoe.html](https://umedp.ru/articles/organizatsiya_mikrotsirkulyatornogo_rusla_nezrelykh_gipertroficheskikh_rubtsov_kozhi_i_patogeneticheskoe.html).  
Ismailyan KV, Nagornev SN, Kruglova LS, Frolov VK. Organization of the Microcirculatory Bed of Immature Hypertrophic Scars of the Skin and Pathogenetic Substantiation of the Complex Use of a Pulsed Dye Laser and Phonophoresis of Collagenases in the Correction of Parameters of Microcirculatory Tissue Systems. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(31):22–27. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/organizatsiya\\_mikrotsirkulyatornogo\\_rusla\\_nezrelykh\\_gipertroficheskikh\\_rubtsov\\_kozhi\\_i\\_patogeneticheskoe.html](https://umedp.ru/articles/organizatsiya_mikrotsirkulyatornogo_rusla_nezrelykh_gipertroficheskikh_rubtsov_kozhi_i_patogeneticheskoe.html).
7. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514–525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>.
8. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.
9. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):526–537. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700613>.
10. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–233. <https://doi.org/10.1038/nrm2125>.
11. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen*. 1999;7(6):423–432. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1999.00423.x>.
12. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med*. 2008;29(5):258–289. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.001>.
13. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1962;48(6):1014–1022. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.6.1014>.
14. Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):39–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbammcr.2009.09.015>.
15. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463–516. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.463>.
16. Overall CM, López-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):657–672. <https://doi.org/10.1038/nrc884>.
17. Свечникова ЕВ, Моржанаева МА, Горская АА, Максимова ЮВ. Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(2):15–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.  
Svechnikova EV, Morzhanaeva MA, Gorskaya AA, Maximova YV. Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.
18. Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Бабин ЮЮ, Старкина ОВ. Исследование пролиферативной активности и экспрессии генов (col1a1, mmp1a, mmp1b, mmp3, vcan, eln) в фибробластах после воздействия препаратов коллагена. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2024;3(3):102–112. <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.3.102>.  
Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Babin YY, Starkina OV. Study of proliferative activity and gene expression (col1a1, mmp1a, mmp1b, mmp3, vcan, eln) in fibroblasts after exposure to collagen preparations. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2024;3(3):102–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.3.102>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева

Написание текста – М.А. Моржанаева, Е.В. Свечникова

Сбор и обработка материала – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина

Обзор литературы – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина, Е.В. Ржевская

Редактирование – Е.В. Свечникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева, Е.В. Ржевская



**Contribution of authors:***Concept of the article* – Elena V. Svechnikova, Maria A. Morzhanaeva*Text development* – Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Svechnikova*Collection and processing of material* – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina*Literature review* – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina, Elena V. Rzhetskaya*Editing* – Elena V. Svechnikova*Approval of the final version of the article* – Elena V. Svechnikova, Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Rzhetskaya**Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Моржанаева Мария Андреевна**, врач-косметолог, медицинский советник ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Строминский пер., д. 6; maria\_morzhanaeva@mail.ru**Свечникова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Медицинский институт непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru**Ржевская Елена Васильевна**, к.м.н., главный врач, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; nolamz@mail.ru**Старкина Ольга Васильевна**, руководитель лаборатории биотехнологии, ООО «Мелситек»; 606000, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, Игумновское шоссе, 11д; starkina@melsytech.com**Information about the authors:****Maria A. Morzhanaeva**, Cosmetologist, Medical Adviser, Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia; maria\_morzhanaeva@mail.ru**Elena V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Chief of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru**Elena V. Rzhetskaya**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; nolamz@mail.ru**Olga V. Starkina**, Head of the Biotechnology Laboratory, Melsitek LLC; 11d, Igumnovskoe Shosse, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606000, Russia; starkina@melsytech.com