

М.В. Кобец<sup>1</sup>, Л.С. Васильева<sup>2</sup>, И.М. Михалевич<sup>3</sup>, В.В. Мальшев<sup>4</sup>**РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦАХ КОЖИ**<sup>1</sup> Реабилитационный центр «Микрохирургия» (Иркутск)<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)<sup>3</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск)<sup>4</sup> Иркутский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» имени Федорова» (Иркутск)

Цель исследования – оценка состояния реактивности организма женщин с гипертрофическими рубцами. Обследованы 42 женщины в возрасте 16–35 лет на 5–7-е сутки менструального цикла, из них 17 – с нормотрофическими и 25 – с гипертрофическим рубцами. Оценивали качество рубцов (по клиническим и морфологическим характеристикам), лейкоциты крови, липидный спектр, гормональный и иммунный статус. При статистической обработке результатов применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни и дискриминантный анализ. Также для количественных признаков рассчитывались средние значения и стандартные отклонения для использования их при интерпретации результатов. В результате дискриминантного анализа для пациенток с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами выявлены наиболее информативные показатели реактивности организма, позволяющие дифференцировать больных исследуемых групп. Сделан вывод о важном значении дисбаланса стероидных гормонов (прогестерона, кортизола, тестостерона, эстрогенов) в этиопатогенезе гипертрофических рубцов.

**Ключевые слова:** гипертрофические рубцы, фиброзирование, стероидные гормоны

**REACTIVITY OF AN ORGANISM AT HYPERTROPHIC SKIN SCARS**M.V. Kobets<sup>1</sup>, L.S. Vasiljeva<sup>2</sup>, I.M. Mikhalevich<sup>3</sup>, V.V. Malyshev<sup>4</sup><sup>1</sup> Rehabilitation Centre «Microsurgery», Irkutsk<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk<sup>3</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk<sup>4</sup> Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Irkutsk

The aim of the research was to assess the reactivity of female organism with hypertrophic scars. 42 women of 16–35 years were examined on the 5–7<sup>th</sup> day of the menstrual cycle, 17 of them had normotrophic and 25 – hypertrophic scars. The quality of scars (according to the clinical and morphological characteristics), white blood cells, blood lipids, hormonal and immune status were assessed. Non-parametric Mann – Whitney U-test and discriminant analysis were used at statistical processing of the results. Average values and standard deviations were also calculated for interpreting the results of quantitative indications. As the result of discriminant analysis the most informative indicators of reactivity of an organism that allow to differentiate patients of the studied groups were defined for patients with normotrophic and hypertrophic scars. It was concluded that the imbalance of steroid hormones (progesterone, cortisol, testosterone, estrogen) was important in the etiopathogenesis of hypertrophic scars.

**Key words:** hypertrophic scars, fibrosis, steroid hormones

Известно, что заживление около 55 % послеоперационных и 25 % посттравматических повреждений кожи заканчивается грубым рубцеванием [16], а у 19–26 % пациентов формируется гипертрофический рубец [12], что вынуждает пациентов, особенно женщин, обращаться к пластическому хирургу или косметологу [3]. Доказано, что образование гипертрофических рубцов зависит от неблагоприятных условий заживления раны (растяжение рубца при движениях) и/или усиленной (гиперэргической) реакции соединительной ткани на травму [1]. На сегодняшний день хорошо известны факторы, регулирующие пролиферативные процессы в эпителии, строме, сосудах [10], воспалительную реакцию соединительной ткани, в том числе процесс рубцевания. К ним относят факторы роста, иммунные, эндокринные, нервные влияния и др., интеграция которых формирует реактивность организма. Следовательно, измененная реактивность организма может создавать условия для гиперэргической реакции соединительной ткани на травму, что актуализирует поиск критериев реактивности организма,

позволяющих диагностировать и прогнозировать процесс рубцевания.

Цель проведенного исследования заключалась в оценке состояния реактивности организма женщин с гипертрофическими рубцами.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В период с 2011 по 2014 г. в отделении пластической хирургии и косметологии Реабилитационного центра «Микрохирургия» проведено обследование 42 женщин в возрасте 16–30 лет, в том числе: 17 – с нормотрофическими и 25 – с гипертрофическими рубцами. Следует подчеркнуть, что при анализе анамнеза у большинства пациенток (94 %) исследуемой группы отмечался избыточный рост рубца в первый месяц после заживления раны. У всех женщин проводилась клиническая и морфологическая оценка рубцов с последующим забором крови для анализа состояния реактивности на 5–7-е сутки менструального цикла.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения на-

учных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и ФЗ Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Клиническая оценка рубцов осуществлялась с помощью Ванкуверской шкалы [13], где степень выраженности каждого признака (вазкуляризация, пигментация, плотность, высота и зуд) характеризовалась соответствующим количеством баллов (от 0 до 3). В цельной крови определяли абсолютное количество лейкоцитов и развернутую лейкоцитарную формулу. В сыворотке крови методом сухой химии определяли концентрацию холестерина, триацилглицерола, липопротеидов высокой плотности (на компактном экспресс-анализаторе крови для клинической диагностики «Рефлатрон IV»), далее по формулам рассчитывали уровень липопротеидов низкой плотности и индекс атерогенности. Для оценки гормонального статуса в сыворотке крови определяли концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина ( $T4_{св.}$ ), кортизола, пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, прогестерона методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов «Алькор Био» (Санкт-Петербург). Состояние иммунной системы оценивали по уровню аутоантител к ДНК, интерферону-альфа (IFN-alfa) и -гамма (IFN-gamma), b2-гликопротеину, Fc-фрагменту иммуноглобулинов и коллагену 2-го типа иммуноферментным методом с помощью набора Эли-В-Тест МИЦ «Иммункулс» (Москва). Данные о сывороточной иммунореактивности анализируемых проб, полученные в абсолютных единицах оптической плотности (ОП, R), пересчитывали по отношению к уровню реакции контрольной сыворотки. Среднюю индивидуальную иммунореактивность (СИР) каждого образца сыворотки крови рассчитывали по прилагаемой в инструкции формуле [2]. Отклонения (R, в % от 0-го уровня) иммунореактивности анализируемого образца с каждым из используемых антигенов рассчитывали по формуле:  $R(\%)_{ag1} = (R(ag1) \times 100 / R(k1)) - 100 - СИР$ , затем строили гистограмму [7].

Для подтверждения диагноза на кафедре гистологии ИГМУ проводили морфологическое исследование срезов биопсийного материала, окрашенных гематоксилином-эозином (для обзорного изучения) и пикрофуксином по Ван-Гизону (для выявления

новообразованного коллагена) с помощью системы анализа изображений (микроскоп «Olympus CX41», программное обеспечение «ImageScope Color»).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.1» с применением вариационной статистики (непараметрический U-критерий Манна – Уитни) и многофакторного дискриминантного анализа для выявления наиболее информативных показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных женщин клинические признаки гипертрофических рубцов, оцененные по Ванкуверской шкале, отличались от характеристик нормотрофических рубцов вдвое большей плотностью, возвышающимся рельефом (высота рубца в 1,2 раза больше) и появлением зуда (табл. 1).

Морфологически в гипертрофических рубцах выявлялся слабо выраженный акантоз эпидермиса, который сопровождался гиперплазией меланоцитов и вакуолизацией части эпидермоцитов базального и шиповатого слоев; признаков клеточной атипии не отмечено. В рубцовой ткани выделялись 3 типа чередующихся очагов. Очаги 1-го типа представлены зрелой рубцовой тканью из толстых длинных параллельных пучков коллагеновых волокон и фиброцитов между ними. Очаги 2-го типа – пролиферативные, образованы прорастающими сосудами, которые окружены гипертрофированными адвентициальными клетками и фибробластами, коллагеновые волокна в таких очагах почти не выявляются, а периваскулярно регистрируется макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация. Самые крупные очаги (3-й тип) – деструктивные, характеризуются тканевым отеком, разволокнением коллагеновых пучков, очень малым количеством активных фибробластов, вакуолизацией большинства этих клеток, преобладанием макрофагов и лимфоцитов.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациенток с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами не выявил статистически значимых отличий в абсолютном количестве лейкоцитов крови и процентном содержании их разновидностей. В липидном спектре плазмы крови также не выявлено существенной разницы между группами пациенток, кроме тенденции к увеличению в 1,3 раза индекса атерогенности у женщин с гипертрофиче-

Таблица 1

**Клинические признаки нормотрофических и гипертрофических рубцов у женщин (5–7-е сутки овариально-менструального цикла) по Ванкуверской шкале, баллы**

Клинические признаки	Нормотрофические (n = 17), M ± σ	Гипертрофические (n = 25), M ± σ	Критерий Манна – Уитни
Васкуляризация	0,06 ± 0,2	0,3 ± 0,4	0,26
Пигментация	1,18 ± 0,4	1,4 ± 0,5	0,28
Плотность	1 ± 0,0	2 ± 0,7	0,000006*
Высота	0,06 ± 0,2	1,4 ± 0,6	0,001*
Зуд	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,016*

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Гормональный профиль у женщин с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами (5–7-е сутки оварийно-менструального цикла)

Показатели	Нормотрофические (n = 17), M ± σ		Гипертрофические (n = 25), M ± σ		Критерий Манна – Уитни
	ОП, усл. ед.	R (%)	ОП, усл. ед.	R (%)	
T4 <sub>св.</sub> (нмоль/л)	14,4 ± 1,2		15,1 ± 2,1		0,16
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,3 ± 0,5		1,7 ± 0,8		0,18
Пролактин (мМЕ/мл)	383 ± 120		347,6 ± 159		0,21
ЛГ (мМЕ/мл)	3,8 ± 1,2		3,3 ± 1,5		0,31
ФСГ (мМЕ/мл)	4,6 ± 1,4		5,49 ± 1,9		0,13
Тестостерон (мМЕ/мл)	2,1 ± 0,7		1,5 ± 0,7		0,04*
Кортизол (нмоль/л)	490 ± 184		393,6 ± 183		0,07
Прогестерон (нмоль/л)	3,8 ± 1,1		4,9 ± 2,3		0,12

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы при p < 0,05.

скими рубцами. В гормональном профиле у женщин с гипертрофическими рубцами был достоверно снижен уровень тестостерона (табл. 2), что может быть связано с его повышенной ароматизацией в клетках гранулезы яичников. Кроме того, прослеживалась выраженная тенденция к уменьшению уровня кортизола в 1,4 раза и к увеличению уровня ТТГ, ФСГ и прогестерона в 1,3 раза.

Результаты лабораторно-иммунологического обследования позволили установить у пациентов с гипертрофическими рубцами изменения, характеризующиеся статистически значимым уменьшением ауто-АТ к интерферону-гамма (табл. 3), что указывает на снижение Т-лимфоцитарной активности. Вместе с тем анализ иммунологических показателей по гистограмме после расчета СИР выявил у пациенток с гипертрофическими рубцами менее выраженное (чем при нормотрофических рубцах) отклонение концентрации ауто-АТ к ds-DNA и collagen2 от нулевого уровня гистограммы, что позволяет предполагать накопление в рубце коллагена 2-го типа и дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток, отражающих нарушение процессов ремоделирования рубца.

Таким образом, из представленных выше данных следует, что у пациентов сравниваемых групп не удалось выявить существенных различий в состоянии реактивности организма.

Вместе с тем широко известно, что в любой физиологической системе изменение одного признака влечет за собой целый комплекс взаимосвязанных реакций, поэтому мы сочли целесообразным использовать многофакторный дискриминантный анализ [6], учитывающий в полной мере взаимосвязь между исследуемыми показателями и позволяющий выявить наиболее информативные критерии, характеризующие различие между состоянием реактивности организма у пациенток с разными типами рубцов кожи.

В результате проведенного многофакторного дискриминантного анализа рассчитано уравнение канонической величины:

$$K1 = -1,6 - 1,12 \times \text{collagen-2} - 0,61 \times \text{прогестерон} - 0,6 \times \text{индекс атерогенности} + 0,59 \times \text{тестостерон} - 0,47 \times \text{ТТГ} - 2,1 \times \text{Васкуляризация} + 0,93 \times \text{IFN-gamma} + 0,69 \times \text{кортизол} - 0,64 \times T_4$$

Таблица 3

Иммунологический статус у женщин с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами (5–7-е сутки оварийно-менструального цикла)

Антигены (у. е.)	Нормотрофические (n = 17), M ± σ		Гипертрофические (n = 25), M ± σ		Критерий Манна – Уитни	
	ОП, усл. ед.	R (%)	ОП, усл. ед.	R (%)	ОП, усл. ед.	R (%)
ds-DNA	0,232 ± 0,1	-8,6 ± 4,3	0,168 ± 0,06	-4,7 ± 5,7	0,06	0,02*
IFN-gamma	0,302 ± 0,1	-3 ± 7,1	0,188 ± 0,09	-6,1 ± 2,6	0,003*	0,16
IFN-alfa	0,457 ± 0,1	7,9 ± 4,3	0,39 ± 0,07	7,8 ± 6,2	0,062	0,49
beta2-gpi	0,213 ± 0,06	1,8 ± 4,1	0,195 ± 0,08	-0,9 ± 2,3	0,14	0,051
FC	0,332 ± 0,06	5,2 ± 4,3	0,308 ± 0,1	3,7 ± 5,1	0,07	0,27
collagen-2	0,257 ± 0,05	-8,9 ± 2,6	0,243 ± 0,04	-3,2 ± 3,6	0,33	0,000*

Примечание: R (%) – отклонение ОП в % от 0-ой шкалы; ds-DNA – признак активации апоптоза; IFN-gamma – признак хронической активации Т-лимфоцитов; FN-alfa – признак хронической активации макрофагов; beta2-gpi – признак антифосфолипидного синдрома; FC – признак хронического воспаления; collagen-2 – признак соединительнотканых нарушений воспалительного генеза; \* – различия между группами статистически значимы при p < 0,05.

В таблице 4 представлена значимость каждого показателя этого уравнения, оцениваемая по F-критерию Фишера.

Из уравнения и таблицы видно, что максимальный вклад в разделение двух групп по F- критерию вносит показатель collagen-2. Это различие возможно за счет нарушения в гипертрофическом рубце фибрилогенеза и ремоделирования коллагеновых волокон с последующим накоплением коллагена 2-го типа. На следующем уровне по степени значимости находятся прогестерон, индекс атерогенности, тестостерон ТТГ, IFN-gamma, кортизол и Т4. Таким образом, выявлена совокупность наиболее информативных показателей, характеризующая зависимость между состоянием реактивности организма и формированием гипертрофического рубца.

Полученные результаты исследований позволили разработать концептуальную схему гормонального

дисбаланса, создающего условия для формирования гипертрофического рубца кожи (рис. 1).

В представленном выше уравнении канонических величин из 9 наиболее информативных показателей 5 характеризуют отклонение от нормы уровня гормонов. Это дает основание предположить, что ключевым звеном патогенеза гипертрофических рубцов у женщин являются дисгормональные изменения, а именно: уменьшение тестостерона и кортизола и повышение прогестерона, ТТГ и тироксина, что отражено в концептуальной схеме. Уменьшение уровня тестостерона у женщин с гипертрофическими рубцами в фолликулярную фазу менструального цикла вполне объяснимо, если учесть выявленную нами тенденцию к повышению уровня ФСГ (в 1,2 раза), который стимулирует клетки гранулезы в яичниках к превращению тестостерона в эстрадиол [9, 11]. Логично ожидать у этих женщин более высокий уровень эстрогенов.

Таблица 4

Совокупность наиболее информативных составляющих для дискриминации пациентов с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами

Итоги анализа: Лямбда Уилкса = 0,18221 при бл. F (9,31) = 15,460 (p < 0,0000)		
Признаки	F-критерий Фишера	P-уровень
Collagen-2	15,63367	0,0004
Прогестерон	5,69735	0,02
Индекс атерогенности	8,28439	0,007
Тестостерон	3,65891	0,06
ТТГ	5,78214	0,02
Васкуляризация	15,66052	0,0004
IFN-gamma	14,30162	0,0006
Кортизол	11,17284	0,002
Т4	6,42857	0,01

Пояснение: Лямбда Уилкса = 0,18221 свидетельствует о хорошей дискриминации (значение статистики Уилкса, близкое к 1, свидетельствует о плохой дискриминации); уровень значимости F (9,31) = 15,460 (p < 0,00001) позволяет делать вывод об адекватности построенной модели реальному процессу.

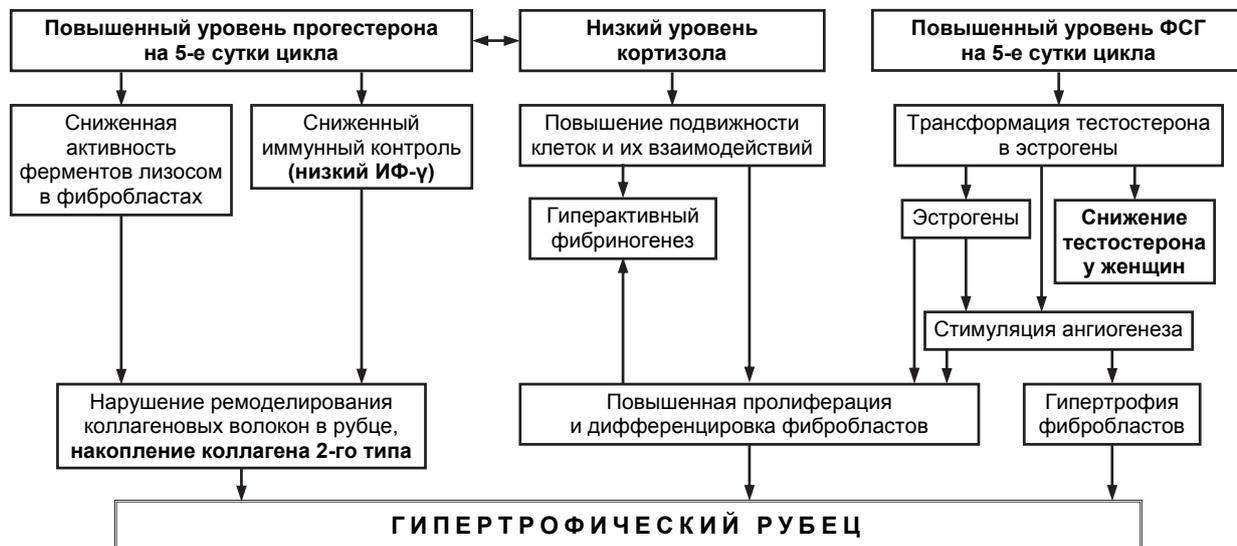


Рис. 1. Схема гормонального дисбаланса создающего условия для формирования гипертрофического рубца кожи (на 5–7-е сутки менструального цикла).

Параллельно нами выявлен более высокий уровень прогестерона в фолликулярную фазу цикла, что также указывает на дисбаланс половых гормонов, который отмечают и другие исследователи при гипертрофических рубцах. Так, Т.Г. Тенчурина [10] показала, что в лютеиновую фазу цикла уровень прогестерона ниже, а уровень эстрогенов – выше нормы.

Известно, что избыточная выработка эстрогенов сказывается на повышении экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста [15]. Кроме того, Т.Г. Тенчурина [10], С.А. Anania, Е.А. Stewart [14] отмечают, что у пациенток с гипертрофическими рубцами на фоне гиперэстрогемии увеличивается уровень других факторов роста: основного фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста бета. СЭФР, оФРФ и ТФР-β – ангиогенные факторы, стимулирующие сосудистый рост и обеспечивающие быстрый рост капиллярной сети, пролиферацию и дифференцировку фибробластов в процессе роста тканей и регенерации. Таким образом, полученные нами данные и данные других авторов дают основание считать, что у женщин с гипертрофическими рубцами именно постоянно повышенный уровень эстрогенов обеспечивает гиперплазию и гипертрофию фибробластов, характерную для гипертрофических рубцов.

В отличие от эстрогенов, прогестерон подавляет иммунную реакцию [8] и обладает противовоспалительной активностью. По нашим данным, он ингибирует Т-1 лимфоциты (на это указывает снижение ауто-АТ к IFN-gamma), продуцирующие в основном провоспалительные цитокины (ТФР $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин 1,6). Кроме того, по данным А.Б. Лига и Т.В. Ухина [5], он снижает активность лизосомальных ферментов в фибробластах и приводит к нарушению ремоделирования коллагеновых волокон.

Весьма интересна, на наш взгляд, отчетливо проявившаяся обратная взаимосвязь между уровнем прогестерона и кортизола, что, вероятно, можно объяснить единым субстратом и общей цепью биохимических реакций синтеза этих гормонов. В надпочечниках прогестерон является промежуточным продуктом синтеза нескольких стероидных гормонов, в том числе кортизола. Таким образом, не исключено, что повышенный уровень прогестерона в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла у женщин с гипертрофическими рубцами создается надпочечниками, которые за счет биохимической перестройки вырабатывают больше прогестерона и (поэтому) меньше, чем в норме, кортизола.

Значимость кортизола в формировании реактивности организма неоспорима и определяется его неизменным участием во всех защитных реакциях. Он обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и является одним из ведущих гормонов, реализующих стресс-реакцию. Известно, что кортизол тормозит пролиферацию и дифференцировку фибробластов, снижает их синтетическую активность [4], а также активизирует апоптоз Т-лимфоцитов. Этому соответствуют и наши данные об уменьшении аутоантител к ds-DNA, что указывает на снижение апоптоза в организме в условиях пониженного содержания кортизола в крови. Кроме

того, сниженный уровень кортизола, по-видимому, может приводить к растормаживанию его супрессивного действия на фибробласты и повышению их метаболизма, подвижности и синтетической активности [4, 11]. Что касается повышенного уровня ТТГ и тироксина у женщин с гипертрофическими рубцами, то следует учесть ведущую роль этих гормонов в регуляции энергетического обмена. В условиях активации (эстрогенами и ростовыми факторами) энергозависимых функций клеток закономерно возрастает потребность организма в стимуляции энергетического обмена. Более тонкие механизмы этих взаимосвязей требуют дополнительных исследований.

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов исследования позволяет заключить, что у женщин с гипертрофическими рубцами имеется измененная реактивность организма, обусловленная дисбалансом стероидных гормонов, который и влияет на межклеточные взаимодействия и функциональную активность клеток в процессе фиброобразования дефекта. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики типов рубцовых деформаций, прогнозирования качества рубцевания и ожидаемой эффективности коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция // Очерки пластической хирургии – СПб.: Командор, 2005. – Т. 1. – С. 7–8.
2. Belousov A.E. Scars and their correction // Outline of Plastic Surgery. – St. Petersburg: Komandor, 2005. – Vol. 1. – P. 7–8. (in Russian)
3. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения в сыворотке крови обследуемых пациентов панели аутоантител маркеров состояния иммунной системы «Эли-В-тест» МИЦ «Иммунклус» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.immunculus.ru/node/14> (дата обращения 21.07.2014).
4. Instructions on the using the reagents kit for semi-quantitative determination of panel of autoantibodies markers of the state of immune system “Eli-B-Test” MIC “Immunklus” in blood serum of examined patients [Digital Source]. – Access mode: <http://www.immunculus.ru/node/14> (date of request 21.07.2014). (in Russian)
5. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Галадерм» // Вестник эстетической медицины. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 41–49.
6. Klyuchareva S.V., Nechaeva O.S., Kurganskaya I.G. Pathological scars in dermatocosmetologist practice: new opportunities of drug therapy with “Galaderm” // Herald of Aesthetic Medicine. – 2009. – Vol. 8, N 2. – P. 41–49. (in Russian)
7. Комисаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. – Киев: Здоровье, 1986. – С. 25–30.
8. Komisarenko V.P., Minchenko A.G., Tronko N.D. Molecular mechanisms of action of steroid hormones. – Kiev: Zdorovje, 1986. – P. 25–30. (in Russian)

5. Лига А.Б., Ухина Т.В., Шимановский Н.Л. Активность лизосомальных ферментов фибробластов кожи крыс при воздействии прогестерона и нового гестагена АБМП // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 1. – С. 50–52.

Liga A.B., Ukhina T.V., Shimanovskiy N.L. Activity of lysosomal enzymes of fibroblasts in rats' skin under the influence of progesterone and new gestagen ABMP // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 145, N 1. – P. 50–52. (in Russian)

6. Михалевич И.М., Алферова М.А., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики: Учебное пособие. – Иркутск: ИГМАПО, 2012. – Ч. 3. – С. 64–84.

Mikhalevich I.M., Alferova M.A., Rozhkova N.Yu. Basics of applied statistics: Tutorial. – Irkutsk: Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 2012. – Part 3. – P. 64–84. (in Russian)

7. Поletaев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека: Методические рекомендации для врачей. – М.: Медицина, 2012. – С. 24–35.

Poletaev A.B. New approaches to the early detection of pathological changes in human organism: Guidelines for physicians. – Moscow: Medicine, 2011. – P. 24–35. (in Russian)

8. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестероно-булловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 59–61.

Radzinskiy V.E., Zapertova E.Yu. Progesterone-associated changes of proinflammatory cytokines at recurrent pregnancy loss // Journal of Obstetrics and Gynecopathy. – 2004. – Vol. 36, N 4. – P. 59–61. (in Russian)

9. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 31–45.

Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Gynecological endocrinology. – Moscow: MEDpress-inform, 2004. – P. 31–45. (in Russian)

10. Тенчурина Т.Г. Значение половых стероидов и ангиогенных факторов роста в профилактике осложнений рубцевания после косметических операций

// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2005. – № 4. – С. 17–20.

Tenchurina T. G. Significance of sex steroids and angiogenic growth factors in the prevention of complications of cicatrization after cosmetic surgeries // Experimental and Clinical Dermatocosmetology. – 2005. – N 4. – P. 17–20. (in Russian)

11. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – С. 220–271, 317–370.

Teppermen J., Teppermen H. Physiology of metabolism and endocrine system. – Moscow: Mir, 1989. – P. 220–271, 317–370. (in Russian)

12. Флакс Г.А. Клинико-статистический мониторинг рубцовых гипертрофий кожи в условиях многопрофильных клиник и разработка оптимальной программы введения больных: автореф. дис. ... докт. наук. – Новосибирск, 2012. – С. 6–8.

Flaks G.A. Clinical and statistical monitoring of scar hypertrophy of skin in conditions of multidisciplinary clinics and development of optimal program of patient management: Abstract of medical doctoral thesis. – Novosibirsk, 2012. – P. 6–8. (in Russian)

13. Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунова Е.Н. Использование Ванкуверской шкалы для оценки эффективности лечения пациентов с келоидными рубцами методом СВЧ-деструкции // Детская хирургия. – 2009. – № 5. – С. 29–32.

Shafanov V.V., Taganov A.V., Borkhunova E.N. Using the Vancouver scale for evaluating the effectiveness of treatment of patients with keloid scars by microwave destruction // Pediatric Surgery. – 2009. – N 5. – P. 29–32. (in Russian)

14. Anania C.A., Stewart E.A., Quade B.J. et al. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding // Mol. Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 3. – P. 685–691.

15. Charnock-Jones D., Sharkey A., Rajput-Williams J. et al. Identification and localization of alternately spliced mRNA's for vascular endothelial growth factoring human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines // Biol. Reprod. – 1993. – Vol. 48. – P. 1120–1128.

16. Sund B. New developments in wound care. – London: PJB Publications, 2000. – P. 1–255.

#### Информация об авторах

**Кобец Максим Владимирович** – врач-косметолог Реабилитационного центра «Микрохирургия» (664032, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337б; тел.: 8 (3952) 60-84-05; e-mail: kobetsmv@gmail.com)

**Васильева Людмила Сергеевна** – доктор биологических наук, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: lsvirk@mail.ru)

**Михалевич Исай Моисеевич** – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой информатики и компьютерных технологий (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

**Малышев Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» имени Федорова» (664032, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337)

#### Information about the authors

**Kobets Maksim Vladimirovich** – cosmetologist of Rehabilitation Centre «Microsurgery» (Lermontov str., 337b, Irkutsk, 664032; e-mail: kobetsmv@gmail.com)

**Vasiljeva Lyudmila Sergeevna** – doctor of biological science, head of the department of histology, embryology and citology of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003; e-mail: lsvirk@mail.ru)

**Mikhalevich Isay Moiseevich** – candidate of candidate of geological and mineralogical science, docent, head of department of informatics and computer technologies of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk, 664049)

**Malyshev Vladimir Vladimirovich** – M. D., professor, scientific consultant of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution (Lermontov str., 337, Irkutsk, 664032)