

# Комплексная диагностика различных типов рубцовых деформаций головы и шеи на основании результатов лазерной флуоресцентной спектроскопии *in vivo*

В.В.Андреева, А.М.Сипкин, И.А.Разницына,  
Д.А.Рогаткин, Д.А.Куликов  
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

Проанализированы данные лазерной флуоресцентной спектроскопии *in vivo* у пациентов с различными типами рубцовых деформаций в области головы и шеи. Была обнаружена пониженная эндогенная флуоресценция липофусцина в здоровой коже у пациентов с келоидным рубцом, что статистически отличало от данных липофусцина у пациентов с гипертрофическими и нормотрофическими рубцами. Вероятно, такие изменения говорят о трансформации окислительно-восстановительного баланса в клетках. Предположительно, также происходят нарушения процессов протеолиза и клеточной гибели. Следовательно, на основании анализа эндогенной флуоресценции здоровой кожи можно предположить о вероятности развития келоидного рубца, учитывая данные неинвазивного метода исследования интактной ткани.

**Ключевые слова:** рубцовые деформации, рубцы, лазерная флуоресцентная спектроскопия, липофусцин, коллаген, неинвазивная диагностика рубцов.

## Comprehensive Diagnosis of Various Types of Cicatricial Deformities of Head and Neck Based on the Results of *In Vivo* Laser Fluorescence Spectroscopy

V.V.Andreeva, A.M.Sipkin, I.A.Raznitsyna,  
D.A.Rogatkin, D.A.Kulikov  
M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

*In vivo* laser fluorescence spectroscopy data were analyzed in patients with various types of cicatricial deformities in the head and neck. A decreased endogenous fluorescence of lipofuscin in healthy skin was found in patients with keloid scars, which was statistically differ-

ent from lipofuscin in patients with hypertrophic and normotrophic scars. Probably, such changes indicate the transformation of the redox balance in the cells. Presumably, disturbances in the processes of proteolysis and cell death also occur. Therefore, based on an analysis of the endogenous fluorescence of healthy skin, it is possible to suggest the likelihood of a keloid scar, taking into account the data of a non-invasive method for studying intact and cicatricial deformities tissue.

**Keywords:** cicatricial deformities, scars, laser fluorescence spectroscopy, lipofuscin, collagen, non-invasive diagnosis of scars.

### Актуальность

Актуальным направлением современной пластической и реконструктивной хирургии является ранняя и своевременная диагностика, лечение и реабилитация пациентов с различными видами рубцовых деформацией кожи и мягких тканей [1–3].

Выделяют следующие типы рубцовых деформаций – нормотрофические, гипертрофические, атрофические и келоидные, отличающиеся этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями [4].

Келоидный рубец, в отличие от остальных типов, характеризуется образованием плотного, красного рубцового валика неправильной формы, сопровождается зудом, жжением, локальным повышением температуры [5]. При этом келоидные рубцы с трудом поддаются лечению, имеют эстетически непривлекательный вид, потому существенно снижают качество жизни пациента.

Диагностика келоидных рубцов проводится, как правило, постфактум, на основе клинической картины и анамнеза пациента. Результаты лечения сформированного келоидного рубца часто оказываются неэффективными. Терапия избыточного разрастания соединительной ткани у пациентов, склонных к образованию келоидных рубцов, как правило, предполагает хирургическое вмешательство, а любое повреждающее действие лишь провоцирует патологию и приводит к рецидивам. Для уменьшения вероятности рецидива современная медицина предлагает использовать лучевую терапию [6], предполагающую лучевую нагрузку на пациента.

Потому для пациентов группы риска крайне важно избегать травм, ожогов, ненужных операций, инъекций и пр., а при необходимости хирургического лечения – предпринять профилактические меры и вовремя начать терапию, например, с применением силикон-содержащих средств, внутриаочаговых стероидов и т.д. [7, 8].

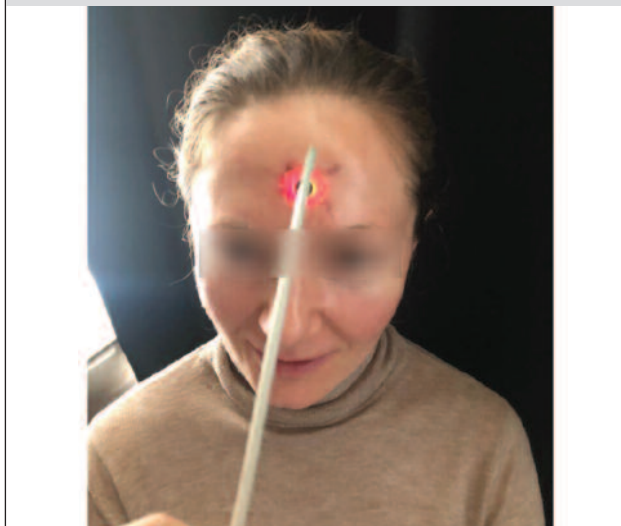
Гистопатологически отличить келоид на этапе его формирования от гипертрофического рубца очень трудно [9] и при этом необходимо использование трудоемких и ресурсозатратных методов иммуногистохимии. Практика показывает, что клинические признаки также не всегда дают полное представление о процессах, происходящих в рубцовой ткани. Потому сегодня важной задачей является поиск методов превентивной диагностики келоидного рубца.

Среди неинвазивных методов, которые могут быть использованы для диагностики рубцов, можно выделить ультразвуграфию, лазерную доплеровскую флоуметрию, колориметрические методы анализа [10], микроскопию и другие методы, позволяющие визуализировать различия в структуре и свойствах коллагена гипертрофического рубца и нормальной ткани у пациентов разного возраста [11]. В работе [12] описаны возможность классификации степени тяжести келоидного рубца и его терапевтический от-

Результаты ЛФС					
Материал	Параметры	Пациенты с нормотрофическими рубцами	Пациенты с гипертрофическими рубцами	Пациенты с келоидными рубцами	p-value (K-W test)
Интактная ткань	(585)535, rel.un	0,20±0,07 <sup>c</sup>	0,20±0,05 <sup>c</sup>	0,12±0,06 <sup>ab</sup>	<0,001
	(455)365, rel.un	0,63±0,12	0,60±0,11	0,62±0,06	0,462
	(670)635, rel.un	0,03±0,01 <sup>b</sup>	0,04±0,02 <sup>a</sup>	0,03±0,01	0,038
Рубцы	(585)535, rel.un	0,22±0,12 <sup>c</sup>	0,26±0,19 <sup>c</sup>	0,05±0,04 <sup>ab</sup>	<0,001
	(455)365, rel.un	0,52±0,13 <sup>c</sup>	0,50±0,13 <sup>c</sup>	0,27±0,13 <sup>ab</sup>	<0,001
	(670)635, rel.un	0,05±0,05 <sup>c</sup>	0,07±0,08 <sup>c</sup>	0,03±0,01 <sup>ab</sup>	0,006

Примечание. Результаты post-hoc тестов с коррекцией на множественные сравнения: <sup>a</sup>статистически значимые различия с нормотрофическим рубцом; <sup>b</sup>статистически значимые различия с гипертрофическим рубцом; <sup>c</sup>статистически значимые различия с келоидным рубцом.

Рис. 1. Келоидный рубец (возраст рубца – 4 года, рецидив после хирургического лечения, курсов кортикостероидов)



вет на основе определения содержания коллагена, воды и сатурации кислородом методом спектроскопии диффузного отражения. Таким образом, изменение оптических и флуоресцентных свойств ткани в процессе рубцевания не ставится под сомнение. Возникает вопрос, есть ли данные различия между типами рубцовых деформаций.

Работа по исследованию фиброза кожи продолжилась в ключе исследования флуоресцентных свойств различных типов рубцов. Метод лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) *in vivo* заключается в регистрации спектров флуоресценции, которая представляет собой излучательные переходы атомов и молекул, после возбуждения биоткани монохроматическим светом лазера. В практической медицине флуоресцентная диагностика *in vivo* применяется, в основном, для контроля фотодинамической терапии опухолей, а также интраоперационной навигации при определении границ злокачественных новообразований [13–15].

Спектр флуоресценции, регистрируемый с поверхности биотканей, определяется их биохимическим составом. Интенсивность флуоресценции увеличивается с ростом числа излучающих атомов и молекул, то есть, с концентрацией эндогенных флуорофоров в участке обследуемой ткани. Следовательно, по интенсивности флуоресценции на определенных длинах волн, соответствующих диапазону излучения отдельных структурных составляющих, можно косвенно судить об их содержании в биоткани. Так, например, в УФ диапазоне можно обнаружить флуоресценцию коллагена, в синем – NAD(P)H, в зеленом – липофусцина, витамина А, в красном – липофусцина и др. [16]. Таким образом, отслеживание спектров флуоресценции и их количественный анализ может предоставить информацию

для оценки состояния биотканей. Так как метод чувствителен к незначительным изменениям в биохимическом составе тканей, он позволяет диагностировать ряд патологий на ранних стадиях [17–21].

Диагностический потенциал метода ЛФС может быть гораздо шире, чем он реализован на сегодняшний день. Например, наши недавние исследования на животных показали, что индекс тканевого содержания порфиринов в биотканях, рассчитанный по зарегистрированным спектрам флуоресценции, отражает динамику локального острого воспалительного процесса [22]. В совокупности с методами оптической тканевой оксиметрии, ЛФС позволяет отследить стадию развития фиброза и определить преобладающий патологический процесс (воспаление/гипоксия/фиброз) [23].

Цель исследования – изучение эффективности применения метода ЛФС для прогноза образования келоидного рубца.

## Материалы и методы

В отделении челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского за период 2017–2019 гг. проведено хирургическое лечение и обследование пациенток женского пола с рубцовыми деформациями области головы и шеи. Возраст пациенток – от 19 до 82 лет. Всего обследовано 139 рубцов у 23 пациенток, из них 85 – нормотрофических, 32 – гипертрофических и 22 – келоидных.

Для каждого рубца и здоровой ткани (симметричной, либо отстающей на 1–2 см в зависимости от локализации рубца) регистрировались спектры флуоресценции после ее возбуждения монохроматическим излучением на длинах волн  $\lambda_e=365$  нм, 535 нм и 635 нм. Все измерения проводились с использованием лазерного многофункционального диагностического комплекса «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ).

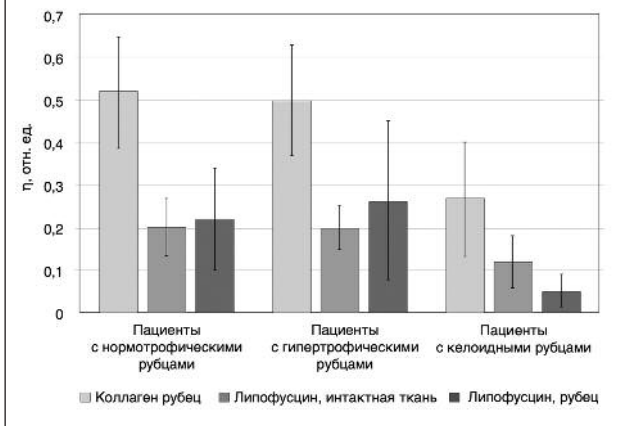
В данном устройстве маломощное излучение (до 10 мВт) от выбранного лазера доставляется к поверхности биоткани по осветительным волокнам оптоволоконного жгута. Вторичное излучение, отражающее флуоресцентные свойства биоткани, по приемному волокну зонда доставляется в спектрометр. Зарегистрированный спектр отражается на мониторе персонального компьютера. Пример проведения исследования представлен на рис. 1.

Возможность определения этих флуорофоров в общем спектре аутофлуоресценции биоткани обусловлена тем, что именно они дают по интенсивности основной вклад в суммарный спектр в указанном диапазоне, а их спектры в этом диапазоне практически не перекрываются.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp., Armonk, New York, США).

После проведения неинвазивной оптической диагностики у пациентов проводился забор гистологического материала для верификации типа рубцовой

Рис. 2. Показатели коллагена, липофусцина в рубце и здоровой коже у пациентов с различными типами рубцов кожи



деформации. Гистологическое исследование проводилось по стандартному протоколу с окраской гематоксилином и эозином.

Для количественной характеристики флуоресценции биоткани были использованы индексы тканевого содержания флуорофоров, рассчитанные по формуле:

$$\eta(\lambda_f)\lambda_c = \frac{I_f(\lambda_f)}{I_f(\lambda_f) + I_c(\lambda_c)} \quad (1)$$

где  $I_f(\lambda_f)$  – интенсивность флуоресценции,  $I_c(\lambda_c)$  – интенсивность обратно рассеянного излучения

Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ), для качественных переменных рассчитывали абсолютные частоты ( $n$ ). Сравнение количественных переменных в трех группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом критерием Данна с поправкой на множественные сравнения.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Модель прогнозирования типа развития рубца строили с помощью логистической регрессии. Оценку диагностических возможностей построенной модели и выбор точки отсечения (*cut-off point*) проводили с помощью ROC-анализа, в ходе которого рассчитывались площадь под ROC кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом.

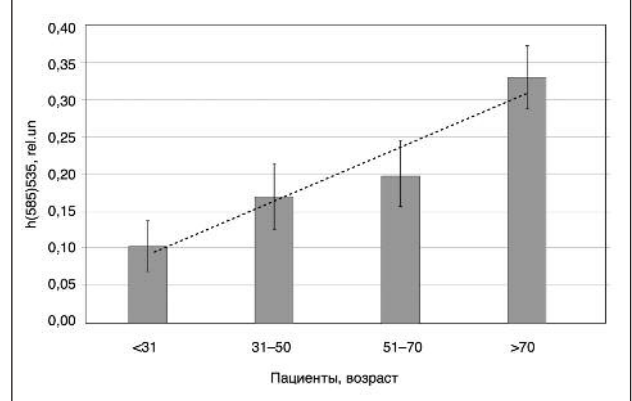
### Результаты и обсуждение

Все исследованные рубцы по результатам гистологического анализа разделили на группы в соответствии с выявленным типом рубцовых деформаций.

Результаты лазерной флуоресцентной спектроскопии представлены в таблице.

Анализ флуоресценции коллагена, порфиринов и липофусцина непосредственно рубцовой ткани показал, что существуют статистически значимые различия в индексах тканевого содержания липофусцина  $\eta(585)535$  и коллагена  $\eta(455)365$  келоидного рубца и данных показателей для нормо- и гипертрофических рубцов (см. таблицу). Однако в данном случае говорить о том, что данная разница вызвана именно различиями в биохимическом составе тканей рубца не совсем корректно. Возраст рубца, его размер, однородность могли повлиять на результаты ЛФС. Кроме того, состояние сосудистого русла рубца после оперативного вмешательства, наличие отеков и гематом также влияют на поглощающие и рассеи-

Рис. 3. Показатели индекса тканевого содержания липофусцина  $\eta(585)535$  в разных возрастных группах



вающие свойства биоткани. Потому однозначно определять индексы тканевого содержания флуорофоров в рубце как дифференцирующий критерий некорректно.

Интересным оказалось то, что у пациентов с келоидными рубцами были обнаружены статистически значимые различия по индексу тканевого содержания липофусцина в интактной ткани. Пример зарегистрированных спектров показан на рис. 2. Ввиду того, что на показатели интактной ткани локализации голова/шея не влияют характеристики рубца, скорость и качество его образования, мы предположили, что исходное состояние кожи пациентов влияет на формирование рубца, и данное состояние можно количественно описать методом ЛФС. Следовательно, по интактной симметричной рубцу ткани можно оценить вероятность развития келоида у того или иного пациента. Липофусцин, известный также как пигмент старения, образуется и накапливается в результате окисления ненасыщенных жиров или в случае повреждения мембран органелл [24], потому его флуоресценция в нормальной ткани у возрастных пациентов более выражена.

Проведенный в программе IBM SPSS v25 анализ показал, что индекс тканевого содержания липофусцина является статистически значимым параметром как с введенной поправкой на возраст, так и без нее. Было определено, что с поправкой на возраст  $AUC=0,869$  выше, чем без нее ( $AUC=0,867$ ).

Методом логистической регрессии получена формула для оценки вероятности развития келоидного рубца с учетом возраста пациента  $a$  и индекса тканевого содержания липофусцина  $\eta(585)535$  в интактной ткани:

$$P = \frac{1}{1 + e^{0,052a + 20,991\eta(585)535 - 3,928}} \quad (2)$$

Было подобрано оптимальное значение  $p=0,32$ , при котором параметры чувствительности и специфичности составили 81,8% и 93,9%, соответственно. Таким образом, если расчетное значение вероятности превышает 0,32, можно говорить о повышенном риске развития келоидного рубца у пациента.

Из полученной формулы оценки вероятности развития келоидного рубца следует, что факторами риска развития келоида является молодой возраст и низкий уровень липофусцина. Согласно данным литературы, у молодых пациентов келоидные рубцы действительно встречаются чаще [25, 26]. На рис. 3 приведена зависимость среднего  $\eta$  липофусцина от возрастной группы пациентов. Несмотря на корреляцию индекса тканевого содержания липофусцина



и возраста, в отличие от  $\eta(585)535$  липофусцина, возраст не может учитывать индивидуальную вариативность состояния кожи, связанную с различными физиологическими и патологическими процессами, в частности, с активностью образа жизни, питанием, наследственностью и др.

Механизмы влияния уровня тканевого содержания липофусцина в коже человека на тип развивающегося у него рубца не до конца ясны. Существует связь между продукцией липофусцина в коже и оксидативным стрессом [27]. Реактивные формы кислорода способствуют развитию фиброзных изменений кожи [28]. Однако из этого не следует прямая зависимость между уровнем липофусцина и риском образования келоида в силу многофакторности вышеуказанных процессов. Внутриклеточное образование липофусцина представляет собой сложную сеть реакций с участием различных клеточных компарментов и ферментов. При этом высокая скорость накопления липофусцина снижает продолжительность жизни клетки [29]. Можно предположить, например, что накопленный в клетках кожи липофусцин сдерживает образование келоидного коллагена, который характеризуется слизистым основанием и относительно небольшим количеством фибробластов [30–32]. Кроме того, показано, что снижение активности протеолитических процессов в клетке связано с накоплением в ней гранул липофусцина [33]. С другой стороны, существуют доказательства активации протеолитических ферментов при формировании келоидного рубца: так, Y. Akasaka и соавт. [34] показали, что в келоидных рубцах наблюдается повышенная экспрессия каспазы-3, что приводит к индукции апоптоза фибробластов, которые могут играть роль в процессе патологического фиброобразования.

Таким образом, анализ результатов лазерной флуоресцентной спектроскопии различных типов рубцовых деформаций и интактных тканей дает основание полагать, что по эндогенной флуоресценции здоровой ткани можно определить вероятность развития келоидного рубца у пациента. Ввиду особенностей дизайна вышеописанного эксперимента, мы можем заключить, что определение вероятности развития келоида в определенной локализации можно спрогнозировать только по симметричному или отстающему на 1–2 см участкам здоровой кожи. Анализ возможности проведения диагностики по другим участкам кожи – это задача следующих исследований.

Стоит также отметить, что предложенная формула расчета вероятности образования келоидного рубца (уравнение 2) была получена на основе результатов исследования кожи головы и шеи пациентов с 2–3 фототипами по Фитцпатрику. Для разработки более универсальной формулы, учитывающей не только флуоресценцию липофусцина в коже и возраст пациента, но и содержание меланина, влияющего на поглощение света, а также локализацию рубца, необходимо проведение более масштабного исследования с формированием соответствующих экспериментальных групп.

## Заключение

Анализ результатов лазерной флуоресцентной спектроскопии различных типов рубцовых деформаций и интактных тканей дает основание полагать, что по эндогенной флуоресценции липофусцина здоровой ткани можно определить повышенную вероятность развития келоидного рубца у пациента, однако для подтверждения данного предположения

необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе, гистологических и иммуногистохимических.

Тот факт, что методика предполагает анализ участка здоровой кожи, делает ее более универсальной. В перспективе ЛФС могла бы лечь в основу метода прогноза рисков образования келоидного рубца еще до хирургического вмешательства. Такой превентивный подход к диагностике поможет предпринять профилактические меры, снижающие риски развития келоида. К таким превентивным подходам относятся полноценное информирование пациента, избегание травмирования кожи, выбор минимально травматичной хирургической тактики, длительной постоперационной иммобилизации и применение адгезивных покрытий с силиконовым гелем.

Кроме того, низкое содержание липофусцина в здоровой коже пациентов, склонных к образованию келоидного рубца, может внести фундаментальный вклад в понимание патогенеза данной патологии.

*Благодарность.* Отчетное исследование финансировалось грантом РФФИ в соответствии с исследовательским проектом №18-02-00564.

## Литература

1. Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Гульман М.И., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Маркелова Н.М., Василеня Е.С., Дябкин Е.В., Цедрик Н.И. Лечение гипотрофических рубцов. Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-gipotroficheskikh-rubtsov-1> (дата обращения: 01.12.2019. / Karapetyan G.E., Vinnik Jyu.S., Gul'man M.I., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Markelova N.M., Vasilenya E.S., Dyabkin E.V., Tsedrik N.I. Lechenie gipotroficheskikh rubtsov. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya. 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-gipotroficheskikh-rubtsov-1> (data obrashcheniya: 01.12.2019. [in Russian])
2. Арндт К.А. Коррекция рубцов. Под ред. Кеннета А.Арндта. М.: Рид Элсивер, 2009. – 116 с. / Arndt K.A. Korrektsiya rubtsov. Pod red. Kenneta A.Arndta. M.: Rid Elsilver, 2009; 116. [in Russian]
3. Андрияхина В.В., Кузьмина Е.Н. Современное состояние и проблемы хирургических методов лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи журнал Фарматека. – 2018. – № 5. – С. 64–68. / Andriyukhina V.V., Kuz'mina E.N. Sovremennoe sostoyanie i problemy khirurgicheskikh metodov lecheniya rubtsovykh deformatsiy myagkikh tkanej golovy i shei zhurnal Farmateka. 2018; 5: 64–68. [in Russian]
4. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи. Медицинские технологии. – 2018. – № 4. – С. 83–86. / Andreeva V.V., Kuz'mina E.N. Sovremennyy vzglyad na klassifikatsiyu rubtsovykh deformatsiy kozhi Meditsinskie tekhnologii. 2018; 4: 83–86. [in Russian]
5. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management," Semin. Plast. Surg. 2009; 23 (3): 178–184.
6. van Leeuwen M.C.E., Stokmans S.C., Bulstra A.E.J., Meijer O.W.M., et al. "Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars: a systematic review," Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2015; 3 (7): e440.
7. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment," Dermatol. Surg. 2017; 43 (1): S3–S18.
8. Al-Shaqsi S., Al-Bulushi T., Cutaneous scar prevention and management: overview of current therapies," Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2016; 16 (1): e3.
9. Lee J.Y., Yang C.C., Chao S.C., Wong T.W. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. Am. J. Dermatopathol. 2004; 26 (5): 379–384.
10. Perry D.M., McGrouther D.A., Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. Plast Reconstr Surg. 2010; 126 (3): 912–923.

11. Chen G., Chen J., Zhuo S., et al. Nonlinear spectral imaging of human hypertrophic scar based on two photon excited fluorescence and second harmonic generation. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161 (1): 48–55.
12. Hsu C.K., Tzeng S.Y., Yang C.C., et al. Non-invasive evaluation of therapeutic response in keloid scar using diffuse reflectance spectroscopy. *Biomed. Opt. Express.* 2015; 6 (2): 390–404.
13. Utsuki S., Oka H., Sato S., Suzuki S., Shimizu S., Tanaka S., Fujii K. Possibility of using laser spectroscopy for the intraoperative detection of nonfluorescing brain tumors and the boundaries of brain tumor infiltrates. *J. Neurosurg.* 2006; 104 (4): 618–620.
14. Van Dam G.M., Themelis G., Crane L.M. et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- $\alpha$  targeting: first in-human results. *Nat. Med.* 2011; 17 (10): 1315–1319.
15. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н., Разницына И.А. Опыт применения методов оптической диагностики для определения типа рубцовой деформации. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2019. – Т. 22. – № 3 (70). – С. 33–40. / Andreeva V.V., Kuz'mina E.N., Raznitsyna I.A. Opyt primeneniya metodov opticheskoy diagnostiki dlya opredeleniya tipa rubtsovoj deformatsii. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy khirurgii.* 2019. – Т. 22. – № 3 (70). – С. 33–40. [in Russian]
16. Croce A.C., Bottiroli G. Autofluorescence spectroscopy and imaging: a tool for biomedical research and diagnosis. *Eur. J. Histochem.* 2014; 58 (4): 2461.
17. Lakowicz J.R. Principles of fluorescence spectroscopy (Springer Science & Business Media, 2013).
18. Georgakoudi I., Jacobson B.C., Müller M.G. et al. NAD (P) H and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes. *Cancer Res.* 2002; 62 (3): 682–687.
19. Rettig W., Strehmel B., Schrader S., Seifert H. Applied fluorescence in chemistry, biology and medicine (Springer Science & Business Media, 2012).
20. Marcu L., Jo J.A., Fang Q., Papaioannou T. et al. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy. *Atherosclerosis.* 2009; 204 (1): 156–164.
21. Zandoná A.F., Zero D.T. Diagnostic tools for early caries detection. *J. Am. Dent. Assoc.* 2006; 137 (12): 1675–1684.
22. Petritskaya E.N., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., Guseva I.A., Kulikova P.A. Use of fluorescence spectroscopy for diagnosis of hypoxia and inflammatory processes in tissue. *J. Opt. Technol.* 2015; 82 (12): 810–814.
23. Chursinova Y.V., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Laser fluorescent spectroscopy and optical tissue oximetry in diagnostics of skin fibrosis. *Biomedical Photonics.* 2019; 8 (1): 38–45.
24. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age. 1998; 106 (1–6): 265–276.
25. Halim A.S., Emami A., Salahshourifar I., Kannan T.P. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Arch. Plast. Surg.* 2012; 39 (3): 184.
26. Marneros A.G., Norris J.E., Olsen B.R., Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. *Arch. Dermatol.* 2001; 137 (11): 1429–1434.
27. Moreno-Garcia A., Kun A., Calero O., Medina M., Calero M. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 464.
28. De Felice B., Garbi C., Santoriello M., Santillo A., Wilson R.R. Differential apoptosis markers in human keloids and hypertrophic scars fibroblasts. *Mol. Cell. Biochem.* 2009; 327 (1–2): 191–201.
29. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007; 1119 (1): 97–111.
30. Blackburn W.R., Cosman B. Histologic basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. *Arch. Pathol.* 1966; 82: 65–71.
31. Muir I.F.K. On the nature of keloid and hypertrophic scars. *Br. J. Plast. Surg.* 1990; 43 (1): 61–69.
32. Datubo-Braun D.D. Keloids. A review of the literature. *Br. J. Plast. Surg.* 1990; 43 (1): 70–77.
33. Höhn A., Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol.* 2013; 1 (1): 140–144.
34. Akasaka Y., Ishikawa Y., Ono I., et al. Enhanced expression of caspase-3 in hypertrophic scars and keloid: induction of caspase-3 and apoptosis in keloid fibroblasts in vitro. *Lab. Invest.* 2000; 80 (3): 345.

#### Сведения об авторах:

**Андреева Виктория Валерьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ, Москва

**Сипкин Александр Михайлович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии МОНИКИ, Москва

**Разницына Ирина Андреевна** – младший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований отдела экспериментальных и клинических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич** – д.техн.н., заведующий лабораторией медико-физических исследований отдела экспериментальных и клинических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва

**Куликов Дмитрий Александрович** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФУВ, ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва