

Возможности применения инъекционных методов в лечении атрофических рубцов

© Акопян И.Х.*, Мураков С.В.

Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медикобиологического агентства, Москва, Россия

Атрофические рубцы являются распространенным осложнением, которым сопровождается заживление акне. Они достаточно широко распространены среди молодых людей, и их физические и психологические последствия при ненадлежащем лечении могут сохраняться на протяжении всей жизни. Существует множество методов терапии атрофических рубцов, но ограниченная эффективность и высокая частота побочных эффектов ограничивают их применение. Для оптимальной терапии рубцов необходимо с высокой вероятностью прогнозировать, какое лечение даст наиболее удовлетворительный результат за самый короткий период времени с минимальным количеством побочных эффектов у большинства респондентов. Анализ многочисленных исследований показывает, что не существует панацеи для лечения атрофических рубцов, это объясняет развивающуюся тенденцию к разработке комбинированных методов лечения. Целью нашего обзора является анализ инъекционных методов терапии атрофических рубцов с упором на последние достижения предшествующего десятилетия, поскольку за последние годы именно эти методы не только показали себя как одни из самых успешных в терапии, но и обладают, по мнению большинства авторов, огромным потенциалом повышения эффективности лечения тяжелых случаев. Хотя беспристрастное сравнение каждого метода терапии трудно провести из-за различных размеров выборки исследований, силы доказательной базы, особенностей проведения терапии и прочих факторов, тем не менее есть вероятность достижения консенсуса в отношении того, какие методы лечения оптимально подходят для определенных типов рубцов. Это должно являться безусловным определяющим фактором для выбора наилучшей терапевтической стратегии, будь то монотерапия или комбинированная терапия, при лечении атрофических рубцов с минимальным количеством побочных эффектов и осложнений.

Ключевые слова: рубцы; инъекционная терапия; филлеры; PRP-терапия; стволовые клетки

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Акопян И.Х., Мураков С.В. Возможности применения инъекционных методов в лечении атрофических рубцов. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>

Ahead of Print

The possibilities of using injectables in the treatment of atrophic scars

© Inessa H. Akopyan*, Stanislav V. Murakov

Academy of Postgraduate education under Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

Atrophic scars are a common complication that accompanies the healing of vulgar acne. The condition is quite widespread among young people, and their physical and psychological consequences with improper treatment can persist throughout life. There are many therapies for atrophic scars, but limited efficacy and high frequency of side effects limit use of these methods. For optimal treatment of a patient's scar, it is necessary to predict with which treatment will provide the most satisfactory result in the short period of time with the minimum number of side effects. Analysis of numerous studies shows that there is no panacea for the treatment of atrophic scars, which explains the developing trend towards the development of combined treatment methods. The purpose of our review is to analyze injectable methods of therapy for atrophic scars with an emphasis on the latest achievements of the previous decade, since in recent years these methods have shown themselves not only as one of the most successful in therapy, but also, according to most authors, there is a huge potential to increase the efficacy of treatment in severe cases. Although, it is difficult to make an unbiased comparison of each therapy method due to the different sample sizes of studies, the strength of evidence, the specifics of therapy and other factors, nevertheless, there is a possibility of reaching consensus on which treatment methods are optimally suited for certain types of scars. This should be an absolute determining factor for choosing the best therapeutic strategy, whether it is monotherapy or combination therapy, in the treatment of atrophic scars with a minimum number of side effects.

Keywords: cicatrix; injections; dermal fillers; plasma skin regeneration; stem cells

Conflict of interest: the authors of this article have no conflict of interest to declare.

Source of funding: the authors personally funded the preparation of the manuscript.

Вестник дерматологии и венерологии. In Press. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>

For citation: Akopyan IH, Murakov SV. The possibilities of using injectables in the treatment of atrophic scars. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>

Ahead of Print

Введение

Вульгарные угри — распространенное дерматологическое заболевание, которым страдает большое количество людей. Его патогенез начинается с фолликулярной гиперкератинизации и андроген-опосредованной гиперпродукции кожного сала в сально-волосяных фолликулах [1]. Считается, что избыточная секреция способствует размножению *Propionibacterium acnes* в фолликулах, вызывая воспалительную реакцию, которая потенциально может приводить к рубцеванию. Однако в недавнем исследовании развития акне, в котором применялись технологии секвенирования, была выявлена важная роль равновесия между представителями микробиома и особенно между флотипами *Cutibacterium acnes*, [2]. Вероятность рубцевания сильно зависит от интенсивности и продолжительности воспалительной реакции и несбалансированного соотношения матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) во время процесса ремоделирования внеклеточного матрикса. В частности, повышенное соотношение тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ к матричным металлопротеиназам ослабляет синтез коллагена в процессе заживления и приводит к развитию атрофических рубцов, а обратное соотношение приводит к образованию гипертрофических или келоидных рубцов [3].

Исследования показывают, что более 80% рубцов от угревой сыпи являются атрофическими. В этой категории V-образные (Ice-pick) рубцы являются преобладающим клиническим проявлением атрофического рубцевания (~ 60%), за ними следуют U-образные (Boxcar) (~ 25%) и M-образные (Rolling) рубцы (~ 15%) [4]. Известно, что из всех различных типов атрофических рубцов наиболее сложно поддаются лечению V-образные рубцы. Они представляют собой вертикальные углубления в коже шириной менее 2 мм, которые могут проникать через всю толщу дермы. U-образные рубцы представляют собой круглые углубления в коже с вертикальными стенками и плоским основанием, с более широким диаметром от 1 до 4 мм и глубиной в диапазоне от 0,1 до 0,5 мм. M-образные рубцы имеют наибольший диаметр (от 4 до 6 мм), но при этом их глубина меньше всего.

Поскольку каждый тип атрофического рубца имеет свои уникальные характеристики, для достижения оптимальных результатов требуется как правильный выбор лечения, так и его правильное выполнение. В этом обзоре мы проанализируем инъекционные методы лечения с особым акцентом на заслуживающие внимания достижения последнего десятилетия. Инъекционные методы позволяют доставить лекарственное средство непосредственно в место повреждения, что дает возможность добиться максимально

целевого результата с минимальным воздействием на прилегающие области. Объектом поиска информации была база публикаций Национального центра биотехнологической информации PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) с открытыми фильтрами, по ключевым словам «atrophic scar treatment» и «injection», в поисковой выдаче анализировались статьи за последние 12 лет.

Дермальные филлеры

В последние годы дермальные филлеры зарекомендовали себя как один из самых популярных вариантов лечения пациентов с атрофическими рубцами постакне. Существует огромное многообразие типов и марок филлеров, но в целом все их можно классифицировать по периоду терапевтического действия на препараты короткого действия, полупостоянные и постоянные (перманентные) филлеры [5]. Несмотря на то что многие бренды в своих клинических обзорах продемонстрировали высокоэффективные результаты, в выборе решения о том, какие филлеры будут применяться, должна учитываться вся информация о периоде и механизмах действия, неблагоприятных эффектах и экономической целесообразности тех или иных марок.

Филлеры короткого действия

Подверженность биодegradации — одна из причин варьирования периода действия филлеров [6]. Один из популярных филлеров — гиалуроновая кислота, представляющая собой вещество с высокой биоразлагаемостью, которое ферментативным путем расщепляется гиалуронидазой [7]. Современные технологические достижения позволяют стабилизировать гиалуроновую кислоту за счет перекрестного связывания ее молекул, которое продлевает клинический эффект разового введения от 6 до 18 месяцев [8]. Большое преимущество гиалуроновой кислоты — то, что ее эффекты являются как непосредственными, так и отсроченными во времени. Гидрофильные свойства молекулы гиалуроновой кислоты обеспечивают немедленную волюмизацию тканей за счет удержания воды в дерме после инъекции [9]. В течение нескольких месяцев после введения активация фибробластов гиалуроновой кислоты индуцирует выработку коллагена [10], что способствует дополнительному увеличению объема мягких тканей. Филлеры гиалуроновой кислоты можно разделить на монофазные (однородная смесь низко- и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты) и двухфазные (считая гиалуроновая кислота в суспензии несшитой гиалуроновой кислоты). В многочисленных

исследованиях сообщается о значительном улучшении состояния всех типов рубцов после введения гиалуроновой кислоты, в том числе показано, что микродозовые инъекции двухфазной гиалуроновой кислоты почти бесследно удаляют V-образные рубцы, оставшиеся после 2–5 циклов фракционной лазерной шлифовки [11–13]. Следует учитывать, что в то время как двухфазные филлеры более устойчивы к деградации гиалуронидазой и обладают продолжительным терапевтическим эффектом, инъекции монофазного филлера гораздо существеннее увеличивают объем тканей [13].

Еще одним препаратом короткого действия является коллаген. Коллагеновые филлеры могут быть получены из биоматериала крупного рогатого скота или свиней. Препарат вводится непосредственно в глубокие слои дермы для восстановления потери объема, вызванной рубцами [14]. Основной недостаток коллагеновых филлеров — их аллергенный потенциал, который опосредует необходимость тестирования для каждого пациента в течение нескольких недель перед инъекцией.

Полупостоянные филлеры

Поли-L-молочная кислота (PLLA) представляет собой популярный класс филлеров, обладающих полупостоянным биостимулирующим эффектом [15]. PLLA оказывает свое действие, напрямую стимулируя синтез фибробластами коллагена в дерме [16]. В отличие от гиалуроновой кислоты результаты не мгновенны и требуют от нескольких недель до нескольких месяцев для оптимальной выработки коллагена и ремоделирования внеклеточного матрикса [17]. Большая часть исследований показывает, что результаты сохраняются около 24 месяцев [18]. Недостатком использования PLLA является то, что она обеспечивает очень минимальную коррекцию V-образных рубцов [19]. Кроме того, инъекции PLLA могут вызвать болевые реакции, появление гематом, эритем и образование узелков, особенно при попадании вещества за пределы целевой зоны [20].

Гидроксиапатит кальция (СаНА) — биостимулирующий полупостоянный филлер, который аналогичным образом стимулирует выработку коллагена и индуцирует формирование фиброзной ткани. Подобно PLLA, СаНА-филлеры состоят из микросфер, суспендированных в геле карбоксиметилцеллюлозы. После инъекции гель-носитель быстро деградирует, а оставшиеся микросферы обеспечивают восполнение объема. Что еще более важно, долгосрочное восстановление объема достигается за счет активации фибробластов, которые повышают выработку коллагена на срок до 24 месяцев или дольше [21]. Как и при использовании большинства других филлеров, V-образные рубцы

не поддаются коррекции. В ряде исследований отмечаются такие побочные эффекты, как эритема и экстрезии, гематомы, экхимозы и образование узелков [22].

Перманентные филлеры

В целях улучшения результатов, безопасности и долговечности коллагеновых препаратов были разработаны полиметилметакрилатные (ПММА) филлеры. Полиметилметакрилат представляет собой небiorазлагаемый синтетический полимер, который первоначально использовался для конструирования зубных и офтальмологических имплантатов, но позже был адаптирован для наращивания мягких тканей [6].

В настоящее время ПММА-филлеры состоят из 20% ПММА, суспендированного в бычьем коллагене и лидокаине, которые позволяют достичь коррекции в большинстве случаев. Наряду с терапевтическим эффектом в ряде случаев отмечаются побочные проявления в виде гематом, экхимозов, эритем и боли в месте инъекции [19], но ни в одном из исследований не было зарегистрировано образования гранул на всем периоде наблюдения. Тем не менее необходимо более длительное наблюдение, чтобы лучше оценить профиль безопасности ПММА-филлеров, поскольку известно, что гранулемы возникают отсрочено [6].

Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы

Обогащенная тромбоцитами плазма представляет собой препарат с высокими концентрациями тромбоцитов, факторов роста и хемо/цитокинов, полученный из крови пациента. Использование аутологичных препаратов по сравнению с другими инъекционными методами имеет преимущества за счет низкой вероятности иммунологических реакций, что делает процедуру более безопасной, хорошо переносимой, с минимальными побочными эффектами и меньшей стоимостью, так как материал получают от пациента после забора периферической крови и ее центрифугирования. Механизмы действия аутологичных концентратов тромбоцитов заключаются в доставке высоких концентраций факторов роста и других физиологически активных молекул к месту поражения. Биологически активные вещества секретируются тромбоцитами, связываются с трансмембранными рецепторами на клетках-мишенях, вызывая экспрессию белков, которые, в свою очередь, запускают такие эффекты, как пролиферация клеток, ангиогенез, синтез коллагена и формирование компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, активированные тромбоциты повышают экспрессию матриксных металлопротеаз, стимулируя удаление дефектных фрагментов

коллагеновых фибрилл. Высвобождаемые факторы роста стимулируют синтез фибробластами новых, более организованных волокон коллагена, а также гиалуроновой кислоты, которая связывается с водой, увеличивая объем кожи и ее увлажнение [23].

Методика показывает положительные результаты как в индивидуальной терапии атрофических рубцов, так и в сочетании с другими методами, в частности с фракционной лазерной шлифовкой [24], химическим пилингом [25], субцизионной терапией и микронидлингом [26].

Кроме того, для усиления эффекта лечения атрофических рубцов обогащенная тромбоцитами плазма может применяться в сочетании с другими методами: показано, что комбинированная инъекционная терапия с введением аутологичной жировой ткани, клеток стромально-васкулярной фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы значительно улучшает состояние пораженной кожи — нормализуется цвет кожи, повышается эластичность, снижается трансэпидермальная потеря воды, уменьшается окрас пятен и размер пор кожи [27].

Липолифтинг

Жировая ткань — практически идеальный материал для аугментации, так как она легко доступна и не способна отторгаться и вызывать аллергические или другие неблагоприятные реакции тканей на трансплантат. Процедура инъекции материала небольшими порциями при имплантации сразу в несколько зон обеспечивает максимальный доступ трансплантата к целевым участкам. Большинство пациентов достигают максимальных результатов примерно через три месяца после процедуры [28, 29]. Ряд исследований показывает, что инъекционная трансплантация аутологичной жировой ткани может быть более эффективна и достигает более высоких результатов, чем другие инъекционные методики [27, 30].

Терапия стволовыми клетками

Традиционная концепция терапии стволовыми клетками включает выделение эпидермальных (получаемых из кожи) стволовых клеток у пациентов, размножение, дифференцировку *in vitro* и последующую реинъекцию аутологичных клеток. В коже идентифицированы три отдельные эпидермальные ниши стволовых клеток: базальный слой эпидермиса, «область луковицы» волосяного фолликула и область основания сальных желез [31]. Более быстрый и простой альтернативный подход включает в себя локальную активацию и привлечение эндогенных (имеющихся в организме пациента)

стволовых клеток к месту дефекта для регенерации новой ткани. Этот процесс может индуцироваться некоторыми веществами (например, интерлейкином-1 α), которые будут способствовать пролиферации и дифференцировке стволовых клеток [32, 33]. Механизмы доставки стволовых клеток включают внутривенную или подкожную инъекцию, данные методы находятся на этапах разработок [34, 35].

Основываясь на бионических принципах, тканеинженерная искусственная кожа должна содержать достаточное количество полисахаридов и белков, кислорода и питательных веществ на ранних этапах трансплантации, что способствует уменьшению обострения воспалительной реакции, ангиогенезу и формированию нативных коллагеновых волокон. Разрабатываемые в настоящее время каркасы для трансплантации, засеянные стволовыми клетками, выделенными из жировой ткани, или нагруженные факторами роста каркасы, способные секретировать биоактивные вещества, продолжительное время после инъекции обладают потенциалом не только подавления образования рубцов, но и ускорения заживления раневых очагов [27, 36]. Многие исследователи считают, что высокими перспективами обладает сочетание терапии стволовыми клетками с аппаратными методами лечения атрофических рубцов. Результаты исследований показывают, что сочетание фракционного CO₂-лазера с инъекцией стволовых клеток не только позволяет достичь быстрых и эффективных результатов, но и практически полностью лишено побочных эффектов [37, 38].

Заключение

Рубцы как результат аномальной реакции заживления ран после повреждения кожи часто приводят не только к потере эстетики, но и к физической дисфункции. Существующие клинические стратегии, такие как хирургическое иссечение, лазерная терапия и применение лекарственных средств, дают достаточно большой набор методов коррекции пораженной кожи, но полностью избавиться от рубцов достаточно сложно.

Комбинированная стратегия, сочетающая инъекционные, химические и аппаратные методы, позволяет достичь наилучших результатов, однако она подразумевает большое количество сеансов терапии на протяжении длительного периода времени.

Терапия стволовыми клетками потенциально представляет собой самый перспективный метод лечения атрофических рубцов, так как имплантат будет полностью соответствовать нативной структуре заменяемой области, тем не менее до внедрения методики в повседневное применение еще может пройти длительный период времени.

Наиболее быстрым и безопасным методом устранения рубцов на сегодняшний день является инъекция мономерной гиалуроновой кислоты, хотя этот подход и обладает самым краткосрочным терапевтическим периодом. Однако благодаря биодegradации продукта данный метод может быть назван самым безопасным и в настоящее время представляется наиболее предпочтительным в лечении рубцов.

Литература/References

1. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475–484.
2. Zhou L, Liu X, Li X, He X, Xiong X, Lai J. Epidermal Barrier Integrity is Associated with Both Skin Microbiome Diversity and Composition in Patients with Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022;15:2065–2075. doi: 10.2147/CCID.S377759
3. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080
4. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
5. Wollina U, Goldman A. Hyaluronic acid dermal fillers: safety and efficacy for the treatment of wrinkles, aging skin, body sculpturing and medical conditions. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2011;3:107–121. doi: 10.4137/CMRT.S6928
6. Gold MH, Sadick NS. Optimizing outcomes with polymethylmethacrylate fillers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):298–304. doi: 10.1111/jocd.12539
7. Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Kammers K, Gerber PA. Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):37. doi: 10.1186/s40001-018-0334-9
8. Hussain SN, Goodman GJ, Rahman E. Treatment of a traumatic atrophic depressed scar with hyaluronic acid fillers: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:285–287. doi: 10.2147/CCID.S132626
9. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci*. 2013;69(3):187–194. doi: [10.1016/j.jdermsci.2012.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.12.006)
10. Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito Junior RB, de Araújo VC, et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis:

An in vitro and in vivo Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:701–710. doi: 10.2147/CCID.S266015

11. Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidot M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(7):e121–3.

12. Schweiger ES, Sundick L. Focal Acne Scar Treatment (FAST), a new approach to atrophic acne scars: a case series. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1163–1167.

13. Park KY, Kim HK, Kim BJ. Comparative study of hyaluronic acid fillers by in vitro and in vivo testing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):565–568.

14. Lee JH, Choi YS, Kim SM, Kim YJ, Rhie JW, Jun YJ. Efficacy and safety of porcine collagen filler for nasolabial fold correction in Asians: a prospective multicenter, 12 months follow-up study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(Suppl3):S217–S221. doi: 10.3346/jkms.2014.29.S3.S217

15. Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physiochemical characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthet Surg J*. 2018;38(suppl_1):S13–S17. doi: 10.1093/asj/sjy012

16. Kim SA, Kim HS, Jung JW, Suh SI, Ryoo YW. Poly-l-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol*. 2019;31(1):97–100. doi: 10.5021/ad.2019.31.1.97

17. Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physiochemical characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthet Surg J*. 2018;38(suppl_1):S13–S17. doi: 10.1093/asj/sjy012

18. Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2005;31(11Pt2):1511–1517; discussion 1517–1518. doi: 10.2310/6350.2005.31236

19. Joseph JH, Shamban A, Eaton L, Lehman A, Cohen S, Spencer J, et al. Polymethylmethacrylate collagen gel-injectable dermal filler for full face atrophic acne scar correction. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1558–1566. doi: 10.1097/DSS.0000000000001863

20. da Costa A, Biccigo DGZ, de Souza Weimann ET, Mercadante LM, Oliveira PRG, Prebianchi SB, et al. Durability of three different types of hyaluronic acid fillers in skin: are there differences among biphasic, monophasic monodensified, and monophasic polydensified products? *Aesthet Surg J*. 2017;37(5):573–581. doi: 10.1093/asj/sjw161

21. Van Loghem J, Yutskovskaya A, Werschler WP. Calcium hydroxylapatite over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):38–49.

22. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: a review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(2):152–161. doi: 10.1111/jocd.12326

23. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: A literature review. *Scars Burns Heal.* 2018;4:2059513118808773. doi: 10.1177/2059513118808773
24. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The Efficacy of Autologous Platelet Rich Plasma Combined with Ablative Carbon Dioxide Fractional Resurfacing for Acne Scars: A Simultaneous Split-Face Trial. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):931–938. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01999.x
25. Mumtaz M, Hassan T, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Anjum R. Comparing the Efficacy of Intra-dermal Platelet Rich Plasma (PRP) Versus 50% Trichloroacetic Acid (TCA) using Cross Technique for Atrophic Acne Scars. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(1):55–59. doi: 10.29271/jcpsp.2021.01.55
26. Bhargava S, Kroumpouzou G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: A pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(4):1092–1097. doi: 10.1111/jocd.12935
27. Nilforoushzadeh MA, Heidari-Kharaji M, Alavi S, Nouri M, Nikkhah N, Jahangiri F, et al. Transplantation of autologous fat, stromal vascular fraction (SVF) cell, and platelet-rich plasma (PRP) for cell therapy of atrophic acne scars: Clinical evaluation and biometric assessment. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):2089–2098. doi: 10.1111/jocd.14333
28. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst RRWJ. Autologous fat transfer to treat fibrosis and scar-related conditions: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(11):2033–2048. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.023
29. Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(5):33–40.
30. Han X, Ji D, Liu Y, Hu S. Efficacy and Safety of Transplantation of Autologous Fat, Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) in the Treatment of Acne Scar: Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2023;47(4):1623–1632. doi: 10.1007/s00266-023-03295-1
31. Еремина М.Г., Еремин А.В., Елдесбаева Я.С., Дроздова С.Б., Рощепкина Е.В., Чумаченко Ю.В. Регенеративные возможности кожи. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(4):738–739. [Eremina MG, Eremin AV, Eldesbaeva YaS, Drozdova SB, Roshchepkina EV, Chumachenko YuV. Regenerative capabilities of the skin. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018;14(4):738–739. (In Russ.)]
32. El-Hadidy MR, El-Hadidy AR, Bhaa A, Asker SA, Mazroa SA. Role of epidermal stem cells in repair of partial-thickness burn injury after using Moist Exposed Burn Ointment

(MEBO®) histological and immunohistochemical study. *Tissue Cell*. 2014;46(2):144–151. doi: 10.1016/j.tice.2014.01.002

33. Lee P, Gund R, Dutta A, Pincha N, Rana I, Ghosh S, et al. Stimulation of hair follicle stem cell proliferation through an IL-1 dependent activation of $\gamma\delta$ T-cells. *eLife*. 2017;6:e28875. doi: 10.7554/eLife.28875

34. Oni G, Lequeux C, Cho MJ, Zhang D, Lazcano E, Brown SA, et al. Transdermal delivery of adipocyte-derived stem cells using a fractional ablative laser. *Aesthet Surg J*. 2013;33:109–116. doi: 10.1177/1090820X12469222

35. Ghosh A, Singh VK, Singh V, Basu S, Pati F. Recent Advancements in Molecular Therapeutics for Corneal Scar Treatment. *Cells*. 2022;11(20):3310. doi: 10.3390/cells11203310

36. Zhou S, Wang Q, Huang A, Fan H, Yan S, Zhang Q. Advances in Skin Wound and Scar Repair by Polymer Scaffolds. *Molecules*. 2021;26(20):6110. doi: 10.3390/molecules26206110

37. Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, Xu Y, Xu Y, Guo SL, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(3):138–148. doi: 10.3109/14764172.2015.1114638

38. Kwon HH, Yang SH, Lee J, Park BC, Park KY, Jung JY, et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00310. doi: 10.2340/00015555-3666

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — И.Х. Акопян, С.В. Мураков; сбор и обработка материала — И.Х. Акопян; написание текста — И.Х. Акопян, С.В. Мураков; редактирование — И.Х. Акопян, С.В. Мураков.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov; collection and processing of material — Inessa K. Akopyan; text writing — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov; editing — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov

Информация об авторах

*Акопян Инесса Хачатуровна — адрес: Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; ORCID: 0000-0002-1021-4606; e-mail: ines-akopyan@yandex.ru

Вестник дерматологии и венерологии. In Press. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>

Мураков Станислав Вячеславович — д.м.н.; ORCID: 0000-0003-4330-2570; elibrary SPIN: 7341-2370; e-mail: dr.Stanislavb@list.ru

Information about the authors

Inessa K. Akopyan — address: 91 Volokolamskoe highway, 125371 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-1021-4606; e-mail: ines-akopyan@yandex.ru

Stanislav V. Murakov — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-4330-2570; elibrary SPIN: 7341-2370; e-mail: dr.Stanislavb@list.ru

Ahead of Print