

СПОСОБЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖНОГО ПОКРОВА У ОБОЖЖЕННЫХ

METHODS OF BIOTECHNOLOGICAL RESTORATION OF THE SKIN IN THE BURNED

**V. Maslyakov
M. Polidanov
S. Sidelnikov
D. Rastyagaeva**

Summary. Currently, there is a branch of burn medicine — combustiology, the field of study of which includes burn lesions, their consequences, as well as associated complications and methods of treating burns. This article discusses key aspects of burn treatment in the context of this branch of medicine. Various methods of biotechnological restoration of the skin of victims are described. The main methods of reconstruction of burn wounds, their focus are highlighted, and the latest innovations and their effectiveness in the treatment of burns are presented. According to recent studies, promising methods include the use of various cell cultures (stem cells, including those of mesenchymal origin), hydrogels, nanotechnological dressings, as well as transplants of plant and animal origin, since these methods prove effective in accelerating the regeneration of burn wounds, improving aesthetic and functional results.

Keywords: treatment of burn wounds, tissue regeneration, cell cultures, nanoparticles, hydrogels, nanotechnological dressings, transplants.

Масляков Владимир Владимирович

д.м.н., профессор, профессор,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Полиданов Максим Андреевич

Лаборант, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России

maksim.polidanoff@yandex.ru

Сидельников Сергей Алексеевич

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой мобилизационной
подготовки здравоохранения и медицины катастроф,
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Россия

Растягаева Дарина Александровна

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Россия

Аннотация. В настоящее время существует раздел ожоговой медицины — комбустиология, в область изучения которого входят ожоговые поражения, их последствия, а также связанные с ними осложнения и методы лечения ожогов. В данной статье рассмотрены ключевые аспекты лечения ожогов в контексте данной отрасли медицины. Описаны различные способы биотехнологического восстановления кожных покровов у пострадавших. Выделены основные методы реконструкции ожоговых ран, их направленность, и представлены последние нововведения и их эффективность в лечении ожогов. Согласно последним исследованиям, перспективными являются методы, включающие в себя использование различных клеточных культур (стволовых клеток, в том числе мезенхимального происхождения) гидрогелей, нанотехнологических повязок, а также трансплантатов растительного и животного происхождения, так как данные способы доказывают эффективность в ускорении регенерации ожоговых ран, улучшении эстетических и функциональных результатов.

Ключевые слова: лечение ожоговых ран, регенерация тканей, клеточные культуры, наночастицы, гидрогели, нанотехнологические повязки, трансплантаты.

Введение

Ожоги представляют собой глобальную проблему в области здравоохранения. По данным ВОЗ в мире ежегодно происходит 180000 случаев смерти от ожоговых травм. Несмотря на успехи, достигнутые в области лечения пациентов с данной патологией, и снижение числа пострадавших от бытовых и производственных ожоговых травм, количество больных с осложнениями, ассоциированными с обширными ожогами, становится больше. Пациенты с глубокими ожоговыми

ранами могут страдать от долговременной инвалидности, начиная от потери кожной чувствительности и заканчивая длительными хроническими болями пораженных участков тела, что влияет на качество жизни данных больных. К числу проблем также относится длительная госпитализация, обезображивание рубцовой контрактурой, которое наряду с инвалидностью часто сопровождается стигматизацией и неприятием со стороны общества. Изложенное определяет актуальность исследования вопроса, касающегося рассмотрения способов биотехнологического восстановления кожного покрова у обожжённых.

Целью данного обзора является анализ данных публикаций о доклинических и клинических исследованиях с использованием различных систем биотехнологического восстановления кожного покрова у обожженных.

Результаты исследования

Ожоги — повреждение тканей организма, возникающее в результате местного действия высокой температуры, химических веществ, электрического тока или ионизирующего излучения [1]. Наиболее часто наблюдают термические поражения кожи. Данный вид ран является наиболее обширной формой повреждения мягких тканей. В настоящее время существует раздел ожоговой медицины — комбустиология, в область изучения которого входят ожоговые поражения, их последствия, а также связанные с ними осложнения и методы лечения ожогов [2]. Осложнения являются основной причиной смерти после получения ожоговой раны. К их числу относится гиповолемический шок, возникающий из-за снижения уровня объема циркулирующей крови вследствие изменения сосудистой проницаемости и усиленного испарения жидкости в зоне обширной площади поражения и являющийся причиной таких патологических состояний, как острая сердечная недостаточность и острая анемия [3]. Другими небактериальными осложнениями являются гемолитическая желтуха, почечная недостаточность, тяжелые метаболические сдвиги, влекущие за собой развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбоз глубоких вен конечностей и системы легочных артерий [4]. Ожог слизистых оболочек дыхательных путей при пожаре вследствие действия раздражающих паров несет в себе особую опасность, возникают риски развития отека и некроза эпителиального покрова бронхов [5]. Кроме того, открытая раневая поверхность служит благоприятной средой для адгезии и колонизации бактериальной флоры, способствуя развитию инфекции, которая может быть как эндогенной, так и экзогенной природы [6]. При возникновении инфекционного процесса в зоне поражения удлиняются сроки госпитализации, так как образующиеся биопленки инициируют стойкую воспалительную реакцию, нарушающую процессы эпителизации и образования грануляционной ткани, и скорость регенераторных процессов, что усугубляет общее состояние больного [3].

Исходя из вышеперечисленного в настоящее время разработок в области лечения и реконструкции ожоговых ран направлены на усовершенствование аутологичных кожных трансплантатов, создание запасов иммунологически толерантных искусственных тканей, увеличение скорости восстановления барьерной функции кожи и обеспечение лучшего эстетического результата.

Кожа, являясь самым большим по площади органом человеческого тела, имеет сложную структуру и функ-

ции, что создает ряд трудностей для процесса регенерации и реконвалесценции после ожогов [7]. Кожный покров состоит из трех отдельных слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. Эпидермальные придатки состоят из волосяных фолликулов, сальных желез, апокринных желез и эккринных желез. При ожоговых ранах нанесенное повреждение приводит к отмиранию клеток кожи и делает участок уязвимым для инфекции [6]. Эффективные методы лечения ожоговых травм должны сначала преодолеть огромный барьер васкуляризации, поскольку неспособность обеспечить адекватное кровоснабжение кожи может привести к некрозу, инфекции, шелушению или сепсису. Эпидермальные придатки, потерянные в месте повреждения, обычно не восстанавливаются, оставляя после себя тканевые рубцы из плохо обновляемого коллагенового матрикса [7].

Текущая клиническая практика реконструкции ожоговых ран включает пересадку кожных трансплантатов, использование заменителей кожи и терапию ран отрицательным давлением (NPWT — negative pressure wound therapy). В свою очередь стандартное лечение ожоговых ран состоит из раннего иссечения некротической ткани с последующей процедурой аутологичной трансплантации кожи.

Терапия стволовыми клетками считается перспективным методом лечения открытых ран. В своем исследовании Чэнлян Д. и соавторы доказали, что гель внеклеточного матрикса/стромально-сосудистой фракции, цитотерапия на основе стволовых клеток жировой ткани, демонстрируют потенциал заживления экспериментальных ран *in vivo*. Гистологический анализ с гематоксилином и эозином, окрашивание трихромом по Массону и иммуногистохимия CD31 показали меньшую инфильтрацию лимфоцитов, большее накопление коллагена и больше новообразованных сосудов в коже, обработанной гелем [8].

В настоящее время изучаются многие стратегии точной регенеративной медицины в отношении тканеинженерных конструкций. Так, в своем исследовании Лени Дж. ван ден Брук и соавторы доказали, что дермальные фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки энергично реагируют на медиаторы присутствующие в раневом ложе, что приводит к усилению секреции факторов образования ангиогенеза и грануляционной ткани. Данные результаты имеют значение для выбора типа клеток, который будет использоваться в стратегиях регенеративной медицины, и указывают на важность учета взаимодействия с раневым ложем при разработке передовых методов лечения труднозаживляемых кожных ран [9].

Существуют данные исследований оценки *in vivo* эффектов применения гидрогелей в качестве метода

переноса стволовых клеток жирового происхождения (ASC) в поврежденные ткани и их защиты от дальнейших осложнений. В одном из таких исследований использовали гидрогель алоэ вера, наполненный аллогенными ASC, на модели ожоговой раны у крыс. ASC-клетки выделяли, культивировали, смешивали с 50 % гидрогелем алоэ вера и вводили внутривожно вокруг раны. Результаты показали, что уровни трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и интерлейкина- 1β заметно снизились на 7-й день после травмы, что говорит об ослаблении воспалительной реакции, а процессы ангиогенез, реэпителизация стали значительно выше на 14-й день после травмы [10].

Более того, исследования с использованием гидрогеля гиалуроновой кислоты *in vivo* на модели ожоговой раны крыс, наполненной жировыми стволовыми клетками, показало, что заживление ран улучшается путем увеличения экспрессии основного фактора роста фибробластов и снижение уровня провоспалительных медиаторов на 28-й день после ранения, а также указало на противорубцовую активность [11].

Полимерные наночастицы — это биосовместимые коллоидные системы, привлекающие все большее внимание как в области биомедицины, так и в области биоинженерии. При встраивании или конъюгации с ними, препараты защищены от деградации протеазами, присутствующими в ране, и высвобождаются контролируемым образом, чтобы уменьшить частоту введения. В настоящее время большинство полимерных наночастиц получают полилакто-ко-гликолевой кислотой, альгинат, желатин и хитозан [12].

Чередди и соавторы показали, что наночастица получают полилакто-ко-гликолевой кислоты, нагруженная антимикробным пептидом LL37, может быть биоразлагаемой системой доставки лекарств, которая ускоряет процесс заживления. Была продемонстрирована антимикробная активность на *Escherichia coli* и индуцирование миграции клеток без влияния на пролиферацию кератиноцитов. Так же наблюдалось расширенное образование грануляционных тканей, характеризующееся значительно более высоким отложением коллагена, реэпителиализованным составом и неоваскуляризацией. Кроме того, происходила стимуляция ангиогенеза и модуляция воспалительной реакции раны путем повышения регуляции интерлейкина-6 и фактора роста эндотелия сосудов [13].

С использованием техники послойной сборки были созданы раневые повязки, состоящие из нетканого хлопкового полотна и многослойного гиалуронана и хитозана, что может применяться для ускорения лечения ожоговых ран. Фахми и его коллеги опубликовали исследование, в котором они разработали раневую повязку

из нетканого материала хитозан-гиалуроновая кислота, в которую были включены наночастицы серебра, и направлены на устранение ограничений традиционных раневых повязок, которые часто требуют частых изменений и могут привести к инфекции и задержке заживления. Исследователи предположили, что включение наночастиц серебра в повязку на рану из хитозана-ГК может обеспечить антибактериальную активность, улучшить заживление ран и уменьшить необходимость частой смены повязок [14].

В ином исследовании изготовления нанотехнологических повязок Адели-Сарду и соавторы рассмотрели, как включение 1 % лосоля (2-гидрокси-1,4-нафтохинон) в сердцевину электроформованных нановолокон PCL/Gel может использоваться в качестве пластыря для повязки на ожоговые раны. Результаты показали, что *in vitro* экспрессия генов TGF- $\beta 1$, коллагена и EGF была впечатляюще повышена в клетках, обработанных нановолокнами. Кроме того, 1 % лавсон PCL/Gel оказал наилучшее влияние на заживление ран *in vivo*, особенно на ускорение реэпителизации. Нановолокна изготавливаются из природных и синтетических непрерывных полимерных цепей, которые впоследствии могут выступать в роли нановолокнистых листов или 3D-каркасов, применяемых в тканевой инженерии. Так, Рамасатьявени и соавторы прикрепили стволовые клетки костного мозга мыши к пористому каркасу из полиэтиленгликоля и полиуретана, чтобы лучше реализовать потенциал дифференцировки и способность стволовых клеток к заживлению ран. Результаты наблюдений *in vivo* показали значительное увеличение пролиферации фибробластов, отложения коллагена и активности антиоксидантных ферментов с очевидным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов и сопутствующим увеличением противовоспалительных цитокинов на ранней стадии заживления. Кроме того, были обнаружены усиленное приживление и васкуляризация, что свидетельствует об ускоренном закрытии раневой поверхности ожоговой раны [15].

Так же, согласно иным исследованиям, для лучшего восстановления кожи был разработан нановолоконный каркас, содержащий гидрозоль нано-TiO₂. Результаты физико-химических свойств показали хорошую проницаемость и стабильность, которые обеспечивают влажную среду для заживления ран и отвечают требованиям защиты раневого покрытия. Благодаря внедрению нано-TiO₂ каркас сильно ингибировал рост бактериальной флоры *Staphylococcus aureus* и вызывал агрегацию эритроцитов, чтобы остановить кровотечение [16].

Имеются данные о разработке инъекционного геля внеклеточного матрикса/стромально-сосудистой фракции, полученного из жировой ткани, для терапии стволовыми клетками. Целью исследования было оценить

терапевтическое воздействие *in vivo* геля на заживление ран. Было показано, что мощные ангиогенные эффекты, оказываемые гелем, могут способствовать улучшению заживления ожоговых ран, и эти эффекты могут быть связаны с усиленной воспалительной реакцией в геле на ранней стадии заживления ран [17].

Пациенты с большой площадью поражения от создают потребность в использовании трансплантатов в качестве метода лечения, способных обеспечить раннее и полное заживление раны, а также сохранить нормальную функцию кожи. В своем доклиническом исследовании Р. Стоун и соавторы использовали ксенотрансплантаты на двадцати четырех глубоких ожоговых ранах размером 5×5. Раны иссекали через день после ожога, а кровоточащие раны впоследствии обрабатывали богатым омега-3 бесклеточным трансплантатом рыбьей кожи или фетальной бычьей дермой. Лечение привело к более быстрой реэпителизации и уменьшению размера раны на 14-й день, и показало, что трансплантат рыбьей кожи приводит к более быстрому закрытию раны без применения кожного трансплантата [18].

Важно отметить, что при создании и дальнейшем использовании материалов клеточного и тканевого происхождения, используемых для лечения ран, не происходило индуцирования иммунного ответа на трансплантаты. В своем исследовании Б. Туми Балдурсон и соавторы провели иммуноферментные тесты *in vivo* для сравнения эффекта развития иммунных реакций на трансплантат внеклеточного матрикса из рыбьей кожи. Результаты тестов не показали никакой реактивности, что демонстрирует заявление о безопасности и эффективности трансплантата из рыбьей кожи для ухода за ранами. Кроме того, раны, обработанные бесклеточным матриксом рыбьей кожи, заживали значительно быстрее. Это преимущество данного ксенотрансплантата из-за ее экологической нейтральности по сравнению с другими материалами животного происхождения [19].

Коллаген играет важную роль в формировании внеклеточного матрикса и миграции клеток [20]. Существуют исследования получения комплексного коллагенового гидрогеля из кожи тилапии и оценке потенциала данного материала в качестве повязки для лечения рефрактерных ран. Баошэн Гэ и соавторы экстрагировали кислоторастворимый коллаген и пепсинорастворимый коллаген и изучили их активность с использованием электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, дифференциальной сканирующей калориметрии. Анализ с помощью сканирующего электронного микроскопа показал, что гидрогели могут образовывать прочную сетчатую структуру. Эксперименты по цитотоксичности подтвердили, что гидрогели не проявляют значительной токсичности по отношению к фибробластам, а повязка на глубокие ожоговые раны

может значительно ускорить их заживление, а также образование новых придатков кожи [21].

Недавние достижения в разработке применимых ксенотрансплантатов в качестве альтернативы расщепленным кожным трансплантатам позволили создать бесклеточную рыбью кожу. Бесклеточная рыбья кожа (обработанная кожа тилапии) действует как заменитель кожи, уменьшая воспалительные реакции и высвобождая провоспалительные цитокины, которые способствуют заживлению ран. Благодаря этим полезным ранозаживляющим свойствам бесклеточная рыбья кожа может представлять собой эффективный метод лечения ожоговых ран [22]. Существующие данные об использовании бесклеточной рыбьей кожи указывают на ускорение заживления ран, уменьшение боли и необходимость смены повязок, а также на затраты, связанные с лечением, и улучшение эстетических и функциональных результатов по сравнению с традиционными вариантами лечения.

В своем исследовании Эдмар Масиэль Лима Джуниор и соавторы сравнивали кожу нильской рыбы тилапии с кремом с сульфадиазином серебра для амбулаторного лечения поверхностных неполных ожогов. Рыбья кожа уменьшила время реэпителизации (среднее сокращение 1,4 дня) и смены повязок (среднее сокращение, 3,7 перевязки) и уменьшала боль. В отличие от крема с сульфадиазином серебра, кожа рыб хорошо прилегает к ложу раны, что может предотвратить инфицирование и уменьшить необходимость смены повязок [23]. Таким образом, доказано, что это может быть недорогой альтернативой ускорению заживления и облегчению боли у ожоговых пациентов.

Одним из материалов для биотехнологического восстановления кожных покровов после получения ожогов стали трансплантаты растительного происхождения [24]. Сине-зеленая микроводоросль *Spirulina Platensis* привлекает все больше внимания в реконструктивной хирургии благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам для косметических применений. В своем эксперименте *in vivo* З.И. Эльбиалы и соавторы показали, что сине-зеленая микроводоросль усиливает ангиогенных и снижение фиброзных генов [25]. В результатах было показано, что *Spirulina Platensis* может быть использована в биомедицинских целях для лечения различных кожных ран и может раскрыть потенциальную молекулярную основу для будущих многообещающих антифибротических средств против образования рубцов [26].

Существуют исследования, доказывающие, что материалы растительного происхождения действуют через несколько механизмов и участвуют в различных стадиях заживления ран [27]. Доказано, что растительные ле-

карственные средства повышают экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста- β , которые играют важную роль в стимуляции реэпителизации, ангиогенеза, образования грануляционной ткани и образования коллагеновых волокон [28]. Некоторые другие повязки для ран, содержащие средства растительного происхождения, действуют как ингибиторы экспрессии белков фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и индуцируемой синтазы оксида азота, тем самым индуцируя антиоксидантные и противовоспалительные свойства различных тканей [28].

Существует исследование, направленное на изучение влияния различных экстрактов, полученных из тимьяна (*Thymus Sipyuleus Jalas*), на регенераторные процессы во время заживления ран на клеточной основе. Экстракты отвара и настоя в эксперименте *in vivo* О. Устюнера и соавторов продемонстрировали полную защиту от повреждений, вызванных перекисью водорода, за счет увеличения жизнеспособности. Ни один из экстрактов не проявлял цитотоксической активности, а большинство экстрактов тимьяна стимулировали пролиферацию и миграцию фибробластов и оказывали противовоспалительное действие, подавляя образование фактора некроза опухоли-альфа и оксида азота [29].

Заключение

Лечение ожоговых ран остается сложной задачей. Тем не менее, постепенное расширение биотехнологических разработок в последние годы принесло новое понимание регенерации кожи ран. Так, наночастицы пролонгируют действие лекарственных препаратов, защищают препарат от деградации и улучшают регенерацию кожи, реализуют увеличение терапевтической силы биологических и синтетических молекул (например, снижение или искоренение бактериальной нагрузки раны и улучшение повторной эпителизации).

Кроме того, различные комбинации материалов служат синергическими платформами для регенерации тканей, некоторые из которых даже имитируют и предлагают идеальную физиологическую среду для процесса заживления. Перспективными являются методы, включающие в себя использование различных клеточных культур (стволовых клеток, в том числе мезенхимального происхождения) гидрогелей, нанотехнологичных повязок, а также трансплантатов растительного и животного происхождения, так как данные способы доказывают эффективность в ускорении регенерации ожоговых ран, улучшении эстетических и функциональных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая хирургия: учебник / С.В. Петров. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 832 с.: ил.
2. Большая медицинская энциклопедия / Елисеев А.Г., Шилов В.Н., Гитун Т.В., Гладенин В.Ф., Еремеева В.А., Заикина И.В., Клипина Т.Ю., Лазарева Г.Ю., Моисеев Н.И., Подколзина В.А., Полушкина Н.Н., Ржевская Ж.А., Романова Е.А., Сластухина О.Н. — Саратов: Научная книга, 2019. — 849 с.
3. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:866–81.
4. Клеточные технологии в лечении термической травмы / Т.Г. Григорьева, Ю.И. Микулинский. Е.А. Щегель и др. // Актуальные проблемы термической травмы: Материалы международной конференции, посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 20–22 июня 2006 г. — СПб., 2006. — С. 167–168.
5. Mofazzal Jahromi MA, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri SM, Sahandi Zangabad K, Ghamarypour A, Aref AR, Karimi M, Hamblin MR. Nanomedicine and advanced technologies for burns: preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:33–64.
6. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: автореф. ... Д-ра мед. наук / А.А. Алексеев. — М., 1993
7. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. — Киев: Здоров'я, 1972. — 267 с.
8. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (32):e11667
9. Cherredy KK, Her CH, Comune M, Moia C, Lopes A, Porporato PE, Vanacker J, Lam MC, Steintraesser L, Sonveaux P. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing. *J Control Release.* 2014;194:138–47.
10. Hyaluronic acid hydrogel loaded by adipose stem cells enhances wound healing by modulating IL-1 β , TGF- β 1, and bFGF in burn wound model in rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(2):555–567
11. Oryan A, Alemzadeh E, Mohammadi AA, Moshiri A. Healing potential of injectable Aloe vera hydrogel loaded by adipose-derived stem cell in skin tissue-engineering in a rat burn wound model. *Cell Tissue Res.* 2019;377(2):215–227
12. Cherredy KK, Her CH, Comune M, Moia C, Lopes A, Porporato PE, Vanacker J, Lam MC, Steintraesser L, Sonveaux P. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing. *J Control Release.* 2014;194:138–47
13. Cherredy KK, Her CH, Comune M, Moia C, Lopes A, Porporato PE, Vanacker J, Lam MC, Steintraesser L, Sonveaux P. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing. *J Control Release.* 2014;194:138–47.
14. Фахми Х.М., Али А.А., Абу-Океил А. Нетканая повязка на раны, содержащая послойно нанесенные гиалуроновую кислоту и хитозан. *Межд. Ж. Биол. Макромол.* 2018 год; 114 :929–934.
15. Adeli-Sardou M, Yaghoobi MM, Torkzadeh-Mahani M, Dodel M. Controlled release of lawsone from polycaprolactone/gelatin electrospun nano fibers for skin tissue regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2019;124:478–91

16. Fan X, Chen K, He X, Na L, Huang J, Tang K, Li Y, Fang W. Nano-TiO₂/collagen-chitosan porous scaffold for wound repairing. *Int J Biol Macromol*. 2016;91:15–22.
17. Sun M, He Y, Zhou T, Zhang P, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel Secretes Angiogenic Factors and Enhances Skin Wound Healing in a Murine Model. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3105780.
18. Stone R 2nd, Saathoff EC, Larson DA, Wall JT, Wienandt NA, Magnusson S, Kjartansson H, Natesan S, Christy RJ. Accelerated Wound Closure of Deep Partial Thickness Burns with Acellular Fish Skin Graft. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4):1590.
19. Baldursson BT, Kjartansson H, Konráðsdóttir F, Gudnason P, Sigurjonsson GF, Lund SH. Healing rate and autoimmune safety of full-thickness wounds treated with fish skin acellular dermal matrix versus porcine small-intestine submucosa: a noninferiority study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015; 14(1):37–43.
20. Алипов В.В., Тахмезов А.Э., Полиданов М.А., Мусаелян А.Г., Кондрашкин И.Е., Волков К.А., Алипов А.И. Улучшение результатов лечения и диагностики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии с применением многофункционального устройства. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023; 24 (1,113): 67–71.
21. Ge B, Wang H, Li J, Liu H, Yin Y, Zhang N, Qin S. Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound Dressings. *Mar Drugs*. 2020; 18(4):178.
22. Luze H, Nischwitz SP, Smolle C, Zrim R, Kamolz LP. The Use of Acellular Fish Skin Grafts in Burn Wound Management-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(7):912.
23. Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, Costa BA, Fachine FV, Vale ML, Diógenes AKL, Neves KRT, Uchôa AMDN, Soares MFADN, de Moraes MEA. Nile Tilapia Fish Skin-Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 147(5):1189–1198.
24. Полиданов М.А., Тимофеева А.О., Кондрашкин И.Е., Волков К.А., Карсаков В.А., Алипов В.В., Рытик А.П., Мусаелян А.Г. Влияние электромагнитного излучения на эпителизацию кожной раны в эксперименте. *Week of Russian science (WeRuS-2023): Материалы XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника. — Саратов*. 2023; 1038–1039.
25. Yazarlı O, Iranshahi M, Kashani HRK, Reshadat S, Habtemariam S, Iranshahi M, Hasanpour M. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. *Pharmacol Res*. 2021; 174:105841.
26. Elbialy ZI, Assar DH, Abdelnaby A, Asa SA, Abdelhieee EY, Ibrahim SS, Abdel-Daim MM, Almeer R, Atiba A. Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- β 1 and α -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137:111349.
27. Масляков В.В., Сидельников С.А., Барачевский Ю.Е., Куркин К.Г., Пименова А.А., Полиданов М.А., Поликарпов Д.А., Барулина М.А. Массовое одновременное поступление пострадавших в чрезвычайных ситуациях в лечебные медицинские организации: организационные проблемы и возможные пути их решения. *Медицина катастроф*. 2023; 2: 51–55.
28. Yang F, Ferrara N. Genetic engineering of human stem cells for enhanced angiogenesis using biodegradable polymeric nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:3317-22.
29. Ustuner O, Anlas C, Bakirel T, Ustun-Alkan F, Diren Sigirci B, Ak S, Akpulat HA, Donmez C, Koca-Caliskan U. In Vitro Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antimicrobial and Wound Healing Potential of *Thymus Sipyleus* Boiss. *Subsp. Rosulans (Borbas) Jalas. Molecules*. 2019; 24(18):3353.

© Масляков Владимир Владимирович; Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru);
Сидельников Сергей Алексеевич; Растягаева Дарина Александровна
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»