

УДК 616.5-001.17(616-003.93:616-08-059)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ КОЖИ

А.А.Яценко<sup>1,2</sup>, С.В.Баранников<sup>1</sup>, И.Ю.Макаров<sup>1</sup>, И.В.Борозда<sup>1</sup>, Ю.А.Спирина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Ай Кью Биофабрик», 121205, г. Москва, Сколково, Большой бульвар, 42, корп. 1

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре обобщены результаты современных исследований в области клеточной терапии ожогов кожи. Описана актуальность проведения данных исследований, как в России, так и в мире. Обозначены методики воздействия на регенерацию кожи после ожогов помимо клеточной терапии. Дана историческая справка о развитии методов клеточной терапии ожоговых повреждений кожи. Приведены документы, регламентирующие проведение клеточной терапии в России. Описаны преимущества и недостатки клеточных технологий с использованием кератиноцитов. Проанализированы методы клеточной терапии ожогов кожи с применением фибробластов. Описана роль в регенерации кожи трехмерных тканеинженерных конструкций – скаффолдов. Дана их классификация по продолжительности покрытия раны (постоянные, полупостоянные и временные), по составу (клеточные, бесклеточные), по виду материала (синтетические, биологические, которые в свою очередь делятся на аллогенные и аутологичные). Описаны основные представители каждой группы, используемые в исследованиях в качестве терапии в лечении ожогов кожи: Biobrane, Integra, Dermagraft, TransCyte, Hyalograft 3D, эпидермальный заменитель Laser skin, система аутотрансплантата TissueTech. Приведены данные по экспериментальному тестированию каждого из представителей. Также затронут вопрос улучшения васкуляризации тканеинженерных конструкций с применением биореакторов. По результатам обзора сделан вывод о том, что использование трехмерных конструкций в лечении ожоговых повреждений кожи показывает наибольшую среди проанализированных вариантов клеточной терапии эффективность и безопасность при применении в клинической практике. В то же время существующие недостатки проанализированных образцов требуют дальнейшего изучения и анализа.

*Ключевые слова:* клеточная терапия, ожоги кожи, скаффолды.

## CELL THERAPY IN TREATMENT OF SKIN BURNS

A.A.Yatsenko<sup>1,2</sup>, S.V.Barannikov<sup>1</sup>, I.Yu.Makarov<sup>1</sup>, I.V.Borozda<sup>1</sup>, Yu.A.Spirina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Research Center "IQ Biofabric", 42/1 Bolshoi Boulevard, Skolkovo Innovation center, Moscow, 121205, Russian Federation

**SUMMARY.** The review summarizes the results of modern research in the field of cell therapy for skin burns. The relevance of conducting these studies both in Russia and in the world is described. The methods of influence on the skin regeneration after burns in addition to cell therapy are indicated. A history reference on the development of cell therapy for burn skin lesions is given. The documents governing the conduct of cell therapy in Russia are presented. The advantages and disadvantages of cell technology using keratinocytes are described. The methods of cell therapy for skin burns using fibroblasts are analyzed. The role of three-dimensional tissue-engineered structures – scaffolds in the regeneration of the skin is described. Their classification is given by the duration of wound coverage (permanent, semi-permanent and temporary), by composition (cellular, acellular), by type of material (synthetic, biological, which are divided into allogeneic and autologous). The main representatives of each group that are used in research as therapy in the treatment of skin burns

### Контактная информация

Антон Андреевич Яценко, врач-патологоанатом, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mdyatsenko@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Anton A. Yatsenko, MD, Pathologist, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mdyatsenko@gmail.com

### Для цитирования:

Яценко А.А., Баранников С.В., Макаров И.Ю., Борозда И.В., Спирина Ю.А. Клеточная терапия в лечении ожогов кожи // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.117–124. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

### For citation:

Yatsenko A.A., Barannikov S.V., Makarov I.Yu., Borozda I.V., Spirina Yu.A. Cell therapy in treatment of skin burns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):117–124 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

are described: Biobrane, Integra, Dermagraft, TransCyte, Hyalograft 3D, Laser skin epidermal replacement, TissueTech autograft system. The data on the experimental testing of each of the representatives are presented. The issue of improving vascularization of tissue-engineering structures using bioreactors was also raised. According to the results of the review, it was concluded that the use of three-dimensional structures in the treatment of burn skin lesions shows the greatest efficacy and safety among pronounced cell therapy options in clinical practice. At the same time, the existing drawbacks of the analyzed samples require further study and analysis.

*Key words: cell therapy, skin burns, scaffolds.*

Термические поражения кожи являются актуальной проблемой в медицине. По данным Росстата, с 2005 по 2015 годы среднегодовое количество пациентов с термическими и химическими ожогами составило порядка 316 тыс. человек [1]. Основным методом лечения ожогов остаётся аутодермопластика, но она имеет ряд ограничений. При обширной площади поражения и наличии соматических заболеваний (сахарный диабет и другие) возможности аутодермопластики ограничены. Существуют дополнительные методики по воздействию на регенерацию ожоговых повреждений: антиоксидантная терапия [2], гипербарическая оксигенация [3] и др. Поиск альтернатив аутодермопластики связан с тканевой инженерией и разработкой временных биополимерных покрытий, спреев и других заместителей с ауто- и аллоклетками. Так, в комбустиологии уже активно используют полимерные покрытия, такие как Dermagraft, Biobrane, TissueTech и др.

Клеточная терапия имеет ряд преимуществ перед другими методами в лечении глубоких повреждений кожи: быстрое закрытие дефекта за счет пролиферации клеток скаффолда и меньшая вероятность фиброобразования, что снижает риски осложнений [4]. Но в тоже время вопрос модернизации и улучшения методов лечения ожогов любой этиологии остается актуальным по сей день в тканевой инженерии. В обзоре представлена информация о возможностях использования клеточных технологий, в том числе тканевой инженерии, для клеточной терапии ожогов.

### Клеточная терапия ожогов

Клеточная терапия – метод лечения, основанный на введении в организм живых клеток и обеспечивающий регенерацию тканей, восстановление функций ткани, а также модуляцию патофизиологических процессов, например, иммунного ответа и воспалительных реакций [5]. В России в январе 2017 г. в силу вступил Федеральный закон от 32.06.2016 №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», который ввел понятие «биомедицинский клеточный продукт», который является частью клеточной терапии.

Восстановление кожи после ожогов зависит от большого числа факторов: наличия клеток-предшественников, состояния внеклеточного матрикса (ВКМ), присутствие цитокинов, индукторов ангиогенеза, и регуляции клетка-клеточного и клетка-ВКМ взаимодействия. Для лечения ожоговых повреждений кожи могут использоваться различные типы клеток, как аутологичного, так и аллогенного происхождения.

**Кератиноциты.** Первые попытки культивирова-

ния человеческих кератиноцитов были проведены в 1960 г. Протокол основывался на ферментативной дезорганизации фрагментов кожи с помощью трипсина, что приводило к снижению клеточной выживаемости. Рейнвальд и Грин в 1975 г. [6] показали возможность длительного культивирования кератиноцитов. Позже было продемонстрировано, что подобные культуры образуют плотные клеточные пленки, состоящие из 2-3 слоев клеток. Для их получения использовали фидерный слой из 3Т3 культуры фибробластов, полученной от млекопитающих. Фидерный слой обеспечивал основу для адгезии и пролиферации кератиноцитов. Ограничение метода – наличие риска переноса инфекционных агентов, в первую очередь вирусов и прионов, из культуры клеток животных в культивируемые кератиноциты.

Первое использование аутографтов из культивируемых дермальных кератиноцитов описано в 80-е годы XX столетия [7]. Исследования показывают, что колониеобразующая эффективность кератиноцитов из свежей кожи, обработанной трипсином, находится на очень низком уровне – от 0,1 до 3,8% при анализе на уровне первичной клеточной культуры. Однако в процессе ее пассирования колониеобразующая эффективность повышается до 30-90%, что существенно превосходит показатель в коже *in vivo* (4-8%) [8]. При исследовании аутографта на основе пласта кератиноцитов, показатель колониеобразующей эффективности достигает 16%, что также существенно выше значения в эпидермисе нативной кожи. При использовании кожных трансплантатов в виде эпидермальных пластов клетки человека продолжают экспрессировать местносpezifические маркеры. Восстановление волос и других придатков кожи возможно в тех случаях, если вместе с эпидермисом в трансплантате находятся клетки дермального происхождения.

Многослойные эпидермальные пласты (МЭП) могут использоваться одновременно с сетчатыми полимерными материалами. Исследования показывают, что применение МЭП оправдано в случае тяжелых ожоговых повреждений – от 60% и более [9]. В этих случаях МЭП обеспечивают ускорение эпителизации раны, снижают риски развития ее инфицирования и улучшают показатели выживаемости пациентов. Важный недостаток метода – высокая стоимость получения МЭП. Однако он нивелируется положительным эффектом метода в тех случаях, когда получение больших пластов кожи для аутопластики невозможно из-за площади ожогов. Клинические исследования демонстри-

руют, что показатель общей выживаемости больных при использовании аутографтов равен 72,7%, в сравнении с 91% при применении МЭП [10]. Это позволяет рассматривать метод как альтернативу или вспомогательный подход к лечению.

Кератиноциты могут быть использованы в виде клеточного спрея, который непосредственно наносится на участок повреждения кожи [11]. Это позволяет не дожидаться формирования МЭП, на культивирование которых требуется 3 недели и более, а также снижает экономические затраты на его получение. Использование суспензий кератиноцитов показывает положительные результаты при лечении ожоговых повреждений у животных и пациентов [12, 13].

Для повышения эффективности метода помимо кератиноцитов в спрей добавляют аутологичный фибрин [14], желатиновые микросферы [15] и другие биополимеры. Они увеличивают выживаемость клеток при нанесении на ожоговый дефект и положительно влияют на их пролиферацию.

**Фибробласты.** Применение фибробластов в лечении ожоговых повреждений имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием кератиноцитов. Культуры фибробластов не требуют для культивирования дорогостоящих сред и факторов роста, а также отличаются большей скоростью пролиферации. Во время пассирования они полностью теряют антигены гистосовместимости, что позволяет использовать и аллофибробласты. Благодаря этому, для создания необходимого количества клеток не требуется ждать 3-4 недели, как при применении кератиноцитов. Фибробласты при культивировании синтезируют коллаген и гликозаминогликаны, которые являются физиологической частью ВКМ [16]. Коллаген и фибронектин, которые вырабатываются фибробластами, стимулируют адгезию и пролиферацию кератиноцитов [17].

Фибробласты кожи продуцируют различные факторы роста: сосудистый фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF)-AA, трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF-β1), фактор роста кератиноцитов (KGF), интерлейкины (IL) 6 и 8, тканевые ингибиторы металлопротеиназ [18, 19].

Применение культивированных аллогенных фибробластов для лечения ожогов в России началось в 1993 г. в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН [20]. Их использование позволяло ускорить эпителизацию ран за счет положительного влияния на миграцию и пролиферацию кератиноцитов. Метод, использующийся в различных лечебных учреждениях, имеет высокую приживаемость клеточного материала – 97-98% [21, 22].

Д.О.Вагнер и соавт. [23] показали возможность использования аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными повреждениями кожи при их культивировании в гелевой среде. Положительный эффект был получен у 90% пациентов при нанесении геля

на перфорированные носители.

Культуры фибробластов могут наноситься на ожоговый дефект с дополнительными компонентами, например, плазмой, обогащенной тромбоцитами. Это позволяет ускорить реэпителизацию кожного дефекта, формирование кровеносных сосудов, волосяных фолликулов и сальных желез [24].

Изолированное применение фибробластов и кератиноцитов встречается редко. В большинстве случаев клеточные культуры используют с биополимерами – скаффолдами, позволяющими улучшить результаты лечения.

### Применение тканеинженерных конструкций (скаффолдов)

В настоящее время доступные заменители кожи, в том числе и скаффолды, могут быть классифицированы по-разному [25]. По продолжительности покрытия раны они классифицируются на постоянные, полупостоянные и временные. По составу различают клеточные и бесклеточные скаффолды.

**Синтетические скаффолды** используют в качестве временной замены кожи при ранениях и ожогах поверхностных и средних слоев кожи, для лечения врожденных заболеваний (буллезный эпидермолиз [26], гнойный гидраденит [27]). Среди наиболее часто используемых синтетических скаффолдов выделяют Biobrane® и Integra®.

Biobrane и Integra – синтетические двухслойные скаффолды. Biobrane – нейлоновая сетка в виде «дермы» и силиконовая мембрана, имитирующая «эпидермис», имплантированные в свиной коллаген [28]. Integra – двухслойная силиконовая мембрана, изготовленная из бычьего коллагена и хондроитин-6-сульфат гликозаминогликана [29]. Biobrane обеспечивает закрытие ожога по одностадийной методике. Integra имеет хорошие долгосрочные эстетические и функциональные результаты.

**Биологические скаффолды** представляют собой культивируемые клеточные слои вместе с дермальным матриксом. Выделяют аллогенные и аутологичные скаффолды.

**Аллогенные скаффолды** получают с использованием живых фибробластов крайней плоти новорожденных с матрицей. Они были успешно использованы в вестибулопластике и надпериостальной диссекции, для лечения венозных и диабетических язв, ран при буллезном эпидермолизе, раке кожи и при ожогах [28].

Dermagraft™ и TransCyte™ состоят из клеток, полученных из человеческой крайней плоти новорожденных (аллогенные трансплантаты) [30].

TransCyte состоит из нейлоновой сетки, засеянной фибробластами, культивированными из человеческой крайней плоти новорожденного. Крайняя плоть секретирует компоненты экстрацеллюлярного матрикса и факторы роста для эффективной регенерации тканей. Она часто используется в качестве временного прикры-

тия для иссеченных ожогов и считается более эффективным для заживления ран по сравнению с полностью синтетическими скаффолдами [31]. TransCyte имеет преимущества в виде немедленной доступности и простоты хранения, но в то же время является лишь временным решением.

Dermagraft является аллогенным кожным заменителем, созданным с помощью комбинации живых клеток фибробластов крайней плоти новорожденных и биоматериала в виде биоразлагаемой сетки из полигликолевой кислоты [14]. Методика приготовления Dermagraft: фибробласты криоконсервируются при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  и имплантируются в рану, где они восстанавливают свою жизнеспособность и пролиферируют, продуцируя факторы роста и компоненты экстрацеллюлярного матрикса [32]. Dermagraft легко обрабатывать, он эффективен при использовании в лечении хронических ран и диабетических язв без развития реакций отторжения. Тем не менее, ему не хватает прочной структуры экстрацеллюлярного матрикса, что может привести к инфекциям и целлюлиту [33].

Аутологичные скаффолды действуют как постоянное покрытие с правильно сформированным кожно-эпидермальным соединением. Для их приготовления чаще используют производные гиалуроновой кислоты, что стимулирует рост и движение фибробластов, контролирует осморегуляцию и гидратацию матрикса, удаляет свободные радикалы и регулирует воспаление.

Hyalograft 3D состоит из аутологичной культуры фибробластов, высеянной на основе из гиалуроновой кислоты [34]. Система аутотрансплантата TissueTech была успешно использована для лечения диабетических язв стопы. Он объединяет два тканево-инженерных биоматериала: дермальный заменитель Hyalograft

3D и эпидермальный заменитель Laser skin. В этой системе аутологичные кератиноциты и фибробласты выращивают на микроперфорированных мембранах гиалуроновой кислоты. Во многих язвах на всю толщину с использованием системы аутотрансплантата TissueTech было достигнуто до 70,3% закрытия раны площадью более 5 см<sup>2</sup> в 85% случаев [35].

Использование скаффолдов имеет большие перспективы для терапии ранений, ожогов и других заболеваний кожи. В то же время имеются перспективные области развития в виде улучшения васкуляризации, механической целостности, степени интеграции с тканями реципиента [36]. Один из способов улучшения васкуляризации заключается в использовании биореакторов для механической стимуляции, необходимой для развития зрелых кровеносных сосудов [33].

Тканевая инженерия – быстро развивающаяся область биотехнологий и биомедицины. Прогресс в получении сложных тканеинженерных конструкций, заселённых одним или несколькими типами клеток, позволяет добиться хороших результатов в исследованиях на животных и людях. Использование трехмерных конструкций в лечении ожоговых повреждений кожи показывает высокую эффективность и безопасность при применении в клинической практике, что позволяет продолжать их научные исследования.

#### **Конфликт интересов**

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest.*

#### **Исследование проводилось без участия спонсоров**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Евдокимов В.И., Коуров А.С. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005–2017 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. №4. С.108–120. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>
2. Олифирова О.С., Козка А.А. Способ оптимизации лечения ран различного генеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. №2. С.80–83. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.80-83>
3. Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burning wounds // Амурский медицинский журнал. 2017. №3(19). С.140–141. doi: 10.22448/AMJ.2017.3.140-141
4. Metcalfe AD, Ferguson MWJ. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair // Biomaterials. 2007. Vol.28, Iss.34. P.5100–5113. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.031.
5. Groeber F., Holeiter M., Hampel M., Hinderer S., Schenke-Layland K. Skin tissue engineering – in vivo and in vitro applications // Adv. Drug Deliv. Rev. 2011. Vol.63, Iss.4-5. P.352–366. doi: 10.1016/j.addr.2011.01.005
6. Gantwerker E.A., Hom D.B. Skin: histology and physiology of wound healing // Clin. Plast. Surg. 2012. Vol.39. Iss.1. P.85–97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005
7. Gallico G.G.3rd, O'Connor N.E, Compton C.C., Kehinde O., Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium // New Engl. J. Med. 1984. Vol.311, Iss.7. P.448–451. doi: 10.1056/NEJM198408163110706
8. Potten C.S., Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary // J. Invest. Dermatol. 2002. Vol.119, №4. P.888–899. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00020.x>
9. Ronfard V., Rives J.M., Neveux Y., Carsin H., Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix // Transplantation. 2000; Vol.70.

№11. P.1588–1598. doi: 10.1097/00007890-200012150-00009

10. Sood R., Roggy D., Zieger M., Balledux J., Chaudhari S., Koumanis D.J., Mir H.S., Cohen A., Knipe C., Gabehart K., Coleman J.J. Cultured epithelial autografts for coverage of large burn wounds in eighty-eight patients: the Indiana University experience // *J. Burn Care Res.* 2010; Vol.31. №4. P.559–568. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4ca29

11. Billingham R.E., Reynolds J. Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions // *Br. J. Plast. Surg.* 1952. Vol.5, №1. P.25–36. doi: 10.1016/s0007-1226(52)80004-9

12. Schlabe J., Johnen C., Schwartlander R., Moser V., Hartmann B., Gerlach J.C., Küntschner M.V. Isolation and culture of different epidermal and dermal cell types from human scalp suitable for the development of a therapeutical cell spray // *Burns.* 2008. Vol.34, №3. P.376–384. doi: 10.1016/j.burns.2007.04.005

13. Svensjö T., Yao F., Pomahac B., Eriksson E. Autologous keratinocyte suspensions accelerate epidermal wound healing in pigs // *J. Surg. Res.* 2001. Vol.99, №2. P.211–221. doi: 10.1006/jsre.2001.6197

14. Kopp J., Jeschke M.G., Bach A.D., Kneser U., Horch R.E. Applied tissue engineering in the closure of severe burns and chronic wounds using cultured human autologous keratinocytes in a natural fibrin matrix // *Cell Tissue Bank.* 2004. Vol.5. №2. P.89–96. doi: 10.1023/B:CATB.0000034082.29214.3d

15. Eldardiri M., Martin Y., Roxburgh J., Lawrence-Watt D.J., Sharpe J.R. Wound contraction is significantly reduced by the use of microcarriers to deliver keratinocytes and fibroblasts in an in vivo pig model of wound repair and regeneration // *Tissue Eng. Part A.* 2012. Vol.18, №5-6. P.587–597. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0258

16. Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H.O., Rodemann H.P. Diversity of Fibroblasts – A Review on Implications for Skin Tissue Engineering // *Cells Tissues Organs.* 2008. Vol.187, №3. P.165–176. doi: 10.1159/000111805

17. Wong T., McGrath J.A., Navsaria H. The Role of Fibroblasts in Tissue Engineering and Regeneration // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol.56, №6. P.1149–1155. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07914.x

18. Spiekstra S.W., Breetveld M., Rustemeyer T., Scheper R.J., Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes // *Wound Repair Regen.* 2007. Vol.15. №5. P.708–717. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00280.x

19. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing // *Burns Trauma.* 2019. Vol.7. P.10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1

20. Федоров В.Д., Саркисов Д.С., Алексеев А.А., Туманов В.П., Серов Г.Г. Применение культивированных фибробластов при ожогах кожи // *Врач.* 1999. №11. С.26–28.

21. Воздвиженский С.И., Будкевич Л.И., Шурова Л.В. Организация этапной медицинской помощи детям раннего возраста с термической травмой // *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений.* Челябинск, 1999. С.20.

22. Horst B., Chouhan G., Moiemmen N.S., Grover L.M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol.123. P.18–32. doi: 10.1016/j.addr.2017.06.012

23. Вагнер Д.О., Зиновьев Е.В., Крылов К.М., Крылов П.К., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Юркевич Ю.В., Енукашвили Н.И., Блинова М.И., Александрова О.И., Михайлова Н.А. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.* 2018. Т.10, №3. С.65–72. doi: 10.17816/mechnikov201810365-72

24. Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Surovtseva M.A. Therapeutic potential of fibroblast combined with platelet-rich plasma on burn skin wound healing // *J. Biol. Today's World.* 2019. Vol.8, №1. P.1–5. doi: 10.15412/J.JBTW.01070201

25. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // *J. R. Soc. Interface.* 2010. Vol.7. P.229–258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403

26. Shakespeare P.G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries // *Clin. Dermatol.* 2005. Vol.23, №4. P.413–418. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.015

27. Melkun E.T., Few J.W. The use of biosynthetic skin substitute (Biobrane) for axillary reconstruction after surgical excision for hidradenitis suppurative // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005, Vol.115, №5. P.1385–1388. doi: 10.1097/01.prs.0000157013.40191.91

28. Supp D.M., Boyce S.T. Engineered skin substitutes: practices and potentials // *Clin. Dermatol.* 2005, Vol.23, №4. P.403–412. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.023

29. Bello Y.M., Falabella A.F., Eaglstein W.H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001. Vol.2, №5 P.305–313. doi: 10.2174/1381612823666170526094606

30. Dodson B.P., Levine A.D. Challenges in the translation and commercialization of cell therapies // *BMC Biotechnol.* 2015. Vol.15. P.70. doi: 10.1186/s12896-015-0190-4

31. Dickinson L.E., Gerecht S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing // *Front. Physiol.* 2016. Vol.7. P.341. doi: 10.3389/fphys.2016.00341

32. Raguse J.D., Gath H.J. The buccal pad lined with a metabolic active dermal replacement (dermagraft) for treatment of defects of the buccal plane // *Br. J. Plast. Surg.* 2004. Vol.57, №8. P.764–768. doi: 10.1016/j.bjps.2004.05.003

33. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering // *Tissue Eng. Part B*, Rev. 2009. Vol.15, №3. P.353–370. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0085
34. Limova M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes // *Surg. Clin. North Am.* 2010. Vol.90, №6. P.1237–1255. doi: 10.1016/j.suc.2010.08.004
35. Uccioli L. A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissuetech autograft system // *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2003. Vol.2, №3. P.140–151. doi: 10.1177/1534734603258480
36. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin // *Nature.* 2007. Vol.445, №7130. P.874–880. doi: 10.1038/nature05664

## REFERENCES

1. Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Mediko-biologičeskie i social'no-psihologičeskie problemy bezopasnosti v črezvyčajnyh situaciâh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations* 2018; (4):108–120 (in Russian). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>
2. Olifirova O.S., Kozka A.A. Optimization techniques to treat injuries of different genesis. *Pacific Medical Journal* 2019; (2):80–83 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.80-83>
3. Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burning wounds. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal* 2017; (3):140–141. doi: 10.22448/AMJ.2017.3.140-141
4. Metcalfe A.D., Ferguson M.W.J. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials* 2007; 28(34):5100–5113. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.031
5. Groeber F., Holeiter M., Hampel M., Hinderer S., Schenke-Layland K. Skin tissue engineering – in vivo and in vitro applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011; 63(4-5):352–366. doi: 10.1016/j.addr.2011.01.005
6. Gantwerker E.A., Hom D.B. Skin: histology and physiology of wound healing. *Clin. Plast. Surg.* 2012; 39(1):85–97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005
7. Gallico G.G.3rd, O'Connor N.E, Compton C.C., Kehinde O., Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *New Engl. J. Med.* 1984; 311(7):448–451. doi: 10.1056/NEJM198408163110706
8. Potten C.S, Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119(4):888–899. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00020.x>
9. Ronfard V., Rives J.M., Neveux Y., Carsin H., Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix. *Transplantation* 2000; 70(11):1588–1598. doi: 10.1097/00007890-200012150-00009
10. Sood R., Roggy D., Zieger M., Balledux J., Chaudhari S., Koumanis D.J., Mir H.S., Cohen A., Knipe C., Gabehart K., Coleman J.J. Cultured epithelial autografts for coverage of large burn wounds in eighty-eight patients: the Indiana University experience. *J. Burn Care Res.* 2010; 31(4):559–568. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4ca29
11. Billingham R.E., Reynolds J. Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions. *Br. J. Plast. Surg.* 1952; 5(1):25–36. doi: 10.1016/s0007-1226(52)80004-9
12. Schlabe J., Johnen C., Schwartlander R., Moser V., Hartmann B., Gerlach J.C., Küntschner M.V. Isolation and culture of different epidermal and dermal cell types from human scalp suitable for the development of a therapeutical cell spray. *Burns* 2008; 34(3):376–384. doi: 10.1016/j.burns.2007.04.005
13. Svensjö T., Yao F., Pomahac B., Eriksson E. Autologous keratinocyte suspensions accelerate epidermal wound healing in pigs. *J. Surg. Res.* 2001; 99(2):211–221. doi: 10.1006/jsre.2001.6197
14. Kopp J., Jeschke M.G., Bach A.D., Kneser U., Horch R.E. Applied tissue engineering in the closure of severe burns and chronic wounds using cultured human autologous keratinocytes in a natural fibrin matrix. *Cell Tissue Bank.* 2004; 5(2):89–96. doi: 10.1023/B:CATB.0000034082.29214.3d
15. Eldardiri M., Martin Y., Roxburgh J., Lawrence-Watt D.J., Sharpe J.R. Wound contraction is significantly reduced by the use of microcarriers to deliver keratinocytes and fibroblasts in an in vivo pig model of wound repair and regeneration. *Tissue Eng. Part A* 2012; 18(5-6):587–597. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0258
16. Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H.O., Rodemann H.P. Diversity of Fibroblasts – A Review on Implications for Skin Tissue Engineering. *Cells Tissues Organs* 2008 187(3):165–176. doi: 10.1159/000111805
17. Wong T., McGrath J.A., Navsaria H. The Role of Fibroblasts in Tissue Engineering and Regeneration. *Br. J. Dermatol.* 2007; 56(6):1149–1155. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07914.x
18. Spiekstra S.W., Breetveld M., Rustemeyer T., Schepers R.J., Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(5):708–717. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00280.x

19. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. *Burns Trauma* 2019; 7:10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1
20. Fedorov V.D., Sarkisov D.S., Alekseev A.A., Tumanov V.P., Serov G.G. The use of cultured fibroblasts for skin burns. *Vrach* 1999; 11:26–28 (in Russian).
21. Vozdvizhensky V.I., Budkevich L.I., Shurova L.V. Organization of staged medical care for young children with thermal injury. Proceedings of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference on the Problem of Thermal Damage. Chelyabinsk; 1999 (in Russian).
22. Horst B., Chouhan G., Moiemem N.S., Grover L.M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018; 123:18–32. doi: 10.1016/j.addr.2017.06.012
23. Wagner D.O., Zinoviev E.V., Krylov K.M., Krylov P.K., Soloshenko V.V., Kostyakov D.V., Yurkevich Yu.V., Enukashvily N.I., Blinova M.I., Aleksandrova O.I., Mikhailova N.A. Experience in the clinical use of allogeneic fibroblasts in patients with severe burns. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2018; 10(3):65–72 (in Russian). doi: 10.17816/mechnikov201810365-72
24. Lykov A.P., Poveschenko O.V., Bondarenko N.A., Surovtseva M.A. Therapeutic potential of fibroblast combined with platelet-rich plasma on burn skin wound healing. *J. Biol. Today's World* 2019; 8(1):1–5 doi: 10.15412/J.JBTW.01070201
25. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J. R. Soc. Interface* 2010; 7(43):229–258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403
26. Shakespeare P.G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin. Dermatol.* 2005; 23(4):413–418. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.015
27. Melkun E.T., Few J.W. The use of biosynthetic skin substitute (Biobrane) for axillary reconstruction after surgical excision for hidradenitis suppurativa. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 115(5):1385–1388. doi: 10.1097/01.prs.0000157013.40191.91
28. Supp D.M., Boyce S.T. Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin. Dermatol.* 2005; 23(4):403–412. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.023
29. Bello Y.M., Falabella A.F., Eaglstein W.H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001; 2(5):305–313. doi: 10.2174/1381612823666170526094606
30. Dodson B.P., Levine A.D. Challenges in the translation and commercialization of cell therapies. *BMC Biotechnol.* 2015; 15:70. doi: 10.1186/s12896-015-0190-4
31. Dickinson L.E., Gerecht S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing. *Front. Physiol.* 2016; 7:341. doi: 10.3389/fphys.2016.00341
32. Raguse J.D., Gath H.J. The buccal pad lined with a metabolic active dermal replacement (dermagraft) for treatment of defects of the buccal plane. *Br. J. Plast. Surg.* 2004; 57(8):764–768. doi: 10.1016/j.bjps.2004.05.003
33. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2009; 15(3):353–370. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0085
34. Limova M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90(6):1237–1255. doi: 10.1016/j.suc.2010.08.004
35. Uccioli L. A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissuetech autograft system. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2003; 2(3):140–151. doi: 10.1177/1534734603258480
36. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature* 2007; 445(7130):874–880. doi: 10.1038/nature05664

---

**Информация об авторах:**

**Антон Андреевич Яценко**, врач-патологоанатом, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mdyatsenko@gmail.com

**Сергей Владимирович Баранников**, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: barannikovsv97@gmail.com

**Author information:**

**Anton A. Yatsenko**, MD, Pathologist, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy; e-mail: mdyatsenko@gmail.com

**Sergey V. Barannikov**, 6<sup>th</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: barannikovsv97@gmail.com

**Игорь Юрьевич Макаров**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prorektoragma@mail.ru

**Igor Yu. Makarov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: prorektoragma@mail.ru

**Иван Викторович Борозда**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии с курсом медицины катастроф, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bivdok@mail.ru

**Ivan V. Borozda**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Traumatology, Amur State Medical Academy; e-mail: bivdok@mail.ru

**Юлия Алексеевна Спирина**, студентка 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: julia\_spirina99@mail.ru

**Yulia A. Spirina**, 3rd year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: julia\_spirina99@mail.ru

---

*Поступила 10.06.2020  
Принята к печати 22.06.2020*

*Received June 10, 2020  
Accepted June 22, 2020*

---