

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

М.Ю. Соболева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж

Одной из ведущих проблем регенеративной медицины является полноценное восстановление кожи как органа. При этом морфологические аспекты заживления кожного дефекта продолжают оставаться в центре внимания многих исследований. Термическая травма и ожоговые раны в сравнении с другими повреждениями кожи занимают особое место. Это обусловлено специфичностью раневого процесса и длительным этапом восстановления целостности кожного покрова. В настоящем обзоре освещены современные достижения в области регенеративной медицины при лечении ожоговых ран кожи.

Ключевые слова: ожоги, раневой процесс, воспалительный ответ, репаративная регенерация, лечение ожогов, стволовые клетки

Вопросы репаративной регенерации кожи при ожоговой травме имеют большое клиническое значение. При оценке восстановительных процессов особое внимание уделяется структурно-функциональной характеристике регенерата, что обуславливает полноценность кожного покрова в зоне повреждения. На данном этапе тесно взаимодействуют процессы воспаления и пролиферации тканей, в организме запускается системный воспалительный ответ на травму [5]. В репаративный процесс активно включаются различные клеточные диффероны, участвующие в формировании тканевого гомеостаза. Реактивные свойства кожи четко выражены при действии внешних факторов, приводящих к механическим повреждениям кожного покрова [1].

Ежегодно регистрируется около 500 000 случаев ожогов. При этом порядка 40 000 пострадавших госпитализируются и получают стационарное лечение. Лечение термической травмы очень ресурсоемко и дорогостояще, поскольку стационарный этап продолжителен. Ожоговые раны по глубине повреждения классифицируются на поверхностные (I степень), при поражении до росткового слоя (II степень), при повреждении всех слоев (III степень).

Целью лечения ожоговой раны является полное восстановление барьерной функции кожи как можно в более ранние сроки при минимизации раневой инфекции. Данная концепция ведения пациентов с обширными раневыми дефектами способствует уменьшению осложнений в виде развития рубцов и контрактур. Формирование рубца, его развитие из грануляционной ткани и возможность перестройки в нормальную кожу

были и до настоящего времени продолжают оставаться ключевыми вопросами при рассмотрении регенерационной способности кожи [3].

Таким образом, одна из ведущих проблем регенеративной медицины – полноценное восстановление кожи как органа. Морфологические аспекты заживления кожного дефекта остаются в центре внимания многих исследований.

В настоящее время существует несколько стратегий лечения ожоговых ран в зависимости от глубины и степени ожога. Все они направлены на купирование воспалительного процесса, ускорение эпителизации и улучшение общего заживления раны. Целью восстановления функции кожи является сохранение ее барьерных свойств, сенсорной и тактильной чувствительности, функции потоотделения и участия в формировании волосяного фолликула.

В зарубежной литературе встречаются исследования, посвященные изучению сохранности кожной чувствительности, чувства давления и осязания у детей после получения термической травмы [14].

Многие исследователи отмечают, что причиной около 50% смертей при термической травме является сепсис [15]. Ожоговая рана быстро колонизируется рядом патогенов вследствие нарушения барьерной функции кожи. Кроме того, двухфазный иммунный ответ, острое воспаление с последующей иммуносупрессией, наблюдаемое при ожогах, не позволяют пациенту бороться с инфекцией. Помимо этого, ожоговый струп обеспечивает оптимальную температуру и идеальную среду для микробного роста, содержащую

денатурированные белки, липиды [29]. Вследствие длительной госпитализации после тяжелой ожоговой травмы наблюдается всплеск грибковой колонизации и инвазивных инфекций, которые связаны с высокой смертностью [26]. Несмотря на то, что ожоговые раны непосредственно вызывают повреждение кожи, тяжелые ожоги запускают системную воспалительную реакцию, которая приводит к нарушениям со стороны всего организма. Это системное повреждение гораздо более выражено при ожогах в сравнении с другими видами травм. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) описывает воспалительный ответ, который имеет общие черты с различными типами повреждений, включая инфекцию, травму и ожоги. Причины SIRS не обязательно совпадают. Например, не все инфекции вызывают сепсис, и даже если инфекция действительно приводит к сепсису, это не означает, что в результате SIRS. Для пациентов с обширными ожогами, превышающими 30% общей площади поверхности тела, даже при отсутствии инфекции риск SIRS увеличивается в 3 раза и характеризуется повышенными уровнями IL-6, IL-2 и IL-8 и сниженным уровнем IL-10. Во время системного ответа на ожоговую травму провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF- α , продуцируются многочисленными клетками в непосредственной близости от раны. IL-6 способствует активации Т-клеток, хотя неясно, являются ли высокие уровни IL-6 системным ответом или просто отражением тяжести ожога. Активированные Т-клетки также продуцируют провоспалительный цитокин интерферон гамма, активирующий макрофаги. В противовес воспалительной реакции при ожоговых травмах возникают противовоспалительная и последующая иммуносупрессивная реакции, в то время как воспалительный ответ в неожоговой травматической ране после первоначального постепенно снижается до исходных уровней. Иммуносупрессия является характерной особенностью обширных ожоговых травм, предрасполагая пациентов к инфекциям. Об иммуносупрессии свидетельствуют характеристики популяции лимфоцитов и, как следствие, длительная выживаемость аллотрансплантатов при проведении хирургического лечения. После ожоговой травмы макрофаги регулируют экспрессию PGE2 и понижают экспрессию провоспалительного цитокина IL-12. Подавление реактивности лимфоцитов в результате повышенной экспрессии простагландина E2 макрофагами ведет к изменению количества CD4⁺ Т-хелперов по отношению к числу CD8⁺ супрессорных Т-клеток. Это, в свою очередь, приводит к подавлению пролиферации лимфоцитов при снижении Т-клеточнозависимых иммунных функций. Тенденция к иммуносупрессивному ответу может включать множество системных гормональных ответов эндокринной системы, а также изменения различных сигнальных каскадов, увеличение продукции гормона роста, катехоламинов и кортизола. Повышение уровня глюкокортикоидов также ингиби-

рует выработку провоспалительных, но не противовоспалительных цитокинов [23].

Очевидно, что ожоги являются особым видом травмы, поскольку повреждения клеток в области одной раны могут происходить на разной глубине и даже жизнеспособные ткани, прилежащие к зоне повреждения, оказываются затронуты патологическим процессом [20]. Ожоговые раны характеризуются областью некроза, называемой зоной коагуляции, в которой ткани недостаточно насыщены кислородом для поддержания репаративной регенерации. Вокруг зоны коагуляции, характеризующейся наличием некротических тканей, не способных к восстановлению, определяется участок с менее серьезными повреждениями – зона стаза, характеризующаяся снижением перфузии тканей. Дальнейшее состояние тканей в зоне стаза зависит от раневой среды, что приводит либо к регенерации, либо к некрозу. Внешняя зона ожоговых ран – зона гиперемии, характеризующаяся расширением сосудов и воспалением в неповрежденных тканях. Эта ткань, явно жизнеспособная и с низким риском некроза, образует ядро, из которого начинается заживление раны. Таким образом, ожоговые раны у пострадавших пациентов представляют особую проблему, поскольку большая часть поврежденной ткани нежизнеспособна [23].

Нарушение целостности кожного покрова при термической травме стимулирует четко организованный физиологический процесс заживления, что в конечном счете приводит к структурному и функциональному восстановлению поврежденных тканей. В первые дни после термической травмы на фоне возникающей воспалительной реакции, повышения кровотока пролиферативная активность в клеточных дифферензах низкая, во второй фазе на фоне нарастания репаративных процессов появляется грануляционная ткань, восстанавливается кровоток, начинается эпителизация раны, идентифицируется наибольшая плотность элементов микроциркуляторного русла [7]. Процесс регенерации можно в целом разделить на четыре непрерывные и взаимосвязанные фазы – гемостаз и коагуляцию, воспаление, пролиферацию, ремоделирование [11]. Во время первой фазы разрушаются поврежденные кровеносные сосуды. Гемостаз достигается накоплением тромбоцитов в месте повреждения и образованием фибринового сгустка крови. После дегрануляции, индуцированной тромбином, из тромбоцитов высвобождаются факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF- α/β), TGF- α/β и эпидермальный фактор роста (EGF), которые накапливаются в сгустке крови и являются хемоаттрактантами для различных типов клеток, участвующих в репарации раны [33]. Воспаление, вторая фаза заживления ожоговой раны, развивается в первые часы после травмы. Первыми в область раны мигрируют нейтрофилы, затем в течение 1–2 суток – моноциты и лимфоциты. Лейкоциты продуцируют широкий спектр протеиназ и активных форм кислорода, защищая рану от инфекции, и участвуют в фагоцитозе

обширных ожогов и их последствий. Наиболее частой областью применения были конечности. Ретроспективно, в течение нескольких лет исследователи оценивали тенденцию к вторичному сокращению и гипертрофии рубца, косметические и функциональные результаты. В течение указанного периода наблюдения только у одного пациента развился рецидив за счет гипертрофии рубца [21, 28].

Исследователями в эксперименте на взрослых крысах Вистар моделировались глубокие ожоги с целью гистологической и иммуногистохимической оценки процесса кожного ангиогенеза при экспериментальных ожогах кожи III степени, обработанных аллотрансплантатом. Сосудистое русло кожи в области раневого процесса было значительно изменено. Через три дня после поражения как в контрольной группе животных, так и у животных, получавших аллотрансплантат, большая часть ожоговой раны была занята погибшими клетками и тканями. На периферии раневого ложа отмечено наличие умеренного воспалительного инфильтрата, состоящего из полиморфноядерных нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, рассеянных неравномерно, и начало процесса восстановления за счет появления дермальных соединительнотканых фибробластов. Численная плотность новообразованных сосудов в группе с применением аутоаллотрансплантата была выше, чем в условиях спонтанного заживления, и через 9 дней ее значение на 97% превышало аналогичный показатель в группе сравнения. На следующих этапах репаративного процесса количество вновь образованных сосудов постепенно уменьшалось по мере созревания грануляционной ткани и снижения воспалительного ответа. Тем не менее даже через 21 день, когда основная часть раны оказалась занята зрелой грануляционной тканью и эпидермис был восстановлен, авторы отметили персистенцию относительно большого количества неососудов с CD34⁺ и/или α -SMA⁺ (64 сосуда на 1 мм² против 40 сосудов на 1 мм²). Это свидетельствует о том, что ремоделирование соединительной ткани кожи продолжается еще долго после того, как рана заживет макроскопически. Авторами исследования отмечено, что у животных с применяемым аллотрансплантатом, который служил естественной повязкой, воспалительный ответ нейтрофилов и особенно макрофагов был более интенсивным, чем в контрольной группе, что выражалось в появлении большего количества новообразованных сосудов. Поскольку в формировании сосудов участвуют два типа клеток – ангиобласты и перициты, авторы подчеркивают их роль в возникновении и развитии репаративного процесса при ожогах. Для более точного выявления взаимосвязи между двумя типами клеток был проведен иммунофлуоресцентный анализ ангиобластов и перицитов. Отмечено, что первыми и наиболее многочисленными клетками, образующими грануляционную ткань сосудистых трубок, являются CD34⁺, а перициты и α -SMA⁺ появляются позже ангиобластов. Количество сосудов и их просвет внутри

грануляционной ткани увеличиваются, поэтому перициты появляются на периферии новообразованных сосудов. С началом созревания грануляционной ткани, характеризующейся снижением воспалительного ответа и увеличением внеклеточного матрикса, особенно коллагеновых волокон, количество новообразованных сосудов постепенно уменьшалось как у животных, получавших аллотрансплантат, так и у животных контрольной группы. По результатам проведенного исследования авторы пришли к выводу, что в сравнении с контрольной группой у животных, лечение которых проводилось с помощью аллотрансплантата, репаративная реакция была интенсивнее. Это может быть связано с появлением большого количества индуцированных стимулов репарации, более сильной воспалительной реакцией у животных, получавших лечение. При восстановлении сосудистой сети поврежденных тканей в группе с аллотрансплантатом ангиогенез протекал так же динамично, как и при спонтанном заживлении, но более интенсивно примерно на 10–15% по сравнению с контрольной группой. Таким образом применение аллотрансплантата способствовало восстановлению сосудистой системы в глубине ожоговой раны. Ангиогенез характеризуется более быстрым темпом в первые 9–12 дней раневого процесса, после чего количество сосудов регрессирует по мере созревания дермальной грануляционной ткани. Персистенция сосудов ангиогенеза в дерме после полного восстановления эпидермиса показывает, что процессы созревания и моделирования дермальной соединительной ткани продолжают и после этой стадии [10].

Известно, что ожоговая травма сопровождается гипоксальбуминемией, появлением продуктов перекисного окисления в обожженной коже. Группой авторов [22] исследована роль диметилсульфоксида (димексид, ДМСО), который часто используют в качестве средства для лекарственной терапии. ДМСО легко проникает, диффундирует через биологические мембраны, в связи с чем увеличивает текучесть липосомных мембран, моделирующих роговой слой. Влияние димексидна на структуру и стабильность белка зависит от концентрации и температуры.

Ремоделирование матрикса – заключительный этап заживления ран. Известно, что выраженные фиброзные изменения в зоне регенерата сопровождаются уменьшением скорости заживления и способствуют формированию келоидных рубцов [6].

Нарушение регуляции гибели клеток и персистенция фибробластов после закрытия раны могут привести к развитию контрактур и гипертрофических рубцов [25]. К механизмам патологического рубцевания при ремоделировании раны исследователи относят длительное воспаление, затянувшуюся реэпителизацию, повышенную неоваскуляризацию, атипичное ремоделирование внеклеточного матрикса, снижение апоптоза [32]. В эксперименте на грызунах исследователи определили ключевые молекулы, ответственные

за развитие патологического рубца. Среди них TGF- β 1 и TGF- β 2 способствуют образованию рубцов, в то время как TGF- β 3 уменьшает рубцевание [10]. Подобным образом провоспалительные цитокины IL-6 и IL-8 повышают склонность к патологическому рубцеванию, тогда как IL-10 замедляет этот процесс.

Если заживление раны длится больше трех недель, существует большая вероятность развития гипертрофического рубца. Среди факторов риска, способствующих формированию рубцов, исследователи отмечают детский возраст, более темный цвет кожи, женский пол, травмы лица или шеи, а также тяжесть ожога. В ряде исследований сообщается, что от 32 до 72% всех ожогов приводит к образованию гипертрофических рубцов [9]. В настоящее время единого мнения относительно наилучшего метода предотвращения патологического рубцевания нет [31].

К стандартным методикам противорубцовой терапии относят увлажняющие средства, силиконовые гели и пластины, использование компрессионной одежды, эластичного бинтования, а также физиопроцедуры и лечебную физкультуру [8]. Окончательным методом устранения и минимизации выраженности гипертрофических рубцов, особенно при наличии сопутствующих контрактур, остается хирургическое лечение.

Термическая травма связана с изменением локального и системного иммунного ответа. При морфологическом исследовании со стороны раны определяются инфильтрации иммунными клетками из-за изменений проницаемости тканей и отсутствия функционирующей сосудистой сети в областях коагуляции [23]. В эксперименте на крысах смоделированы ожоги пламенем и показано истощение T-клеток, а также уменьшение продукции интерферона гамма (ИФН- γ) при более тяжелых ожогах, что способствовало иммуносупрессии за счет снижения активности адаптивного иммунного ответа. Через восемь дней после ожога наблюдавшаяся иммуносупрессия сменялась преобладанием макрофагов гипервоспалительного фенотипа, а также отмечалось трехкратное увеличение количества ИФН- γ , продуцируемого T-клетками.

Хорошо известно, что иммунная компетентность необходима для заживления ран и иммунные клетки играют ведущую роль в борьбе с раневой инфекцией [24]. Например, в эксперименте после применения эмульсии биафин для лечения ожоговых ран у крыс отмечалось снижение количества нейтрофилов и увеличение числа макрофагов. Авторы предположили, что это привело к значительному увеличению продукции NO в микроокружении ожоговой раны, тем самым увеличив скорость пролиферации клеток [16].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы циклооксигеназы-2 были изучены в качестве лекарственных препаратов, способных снижать воспалительный ответ. Однако было показано, что при их системном введении уменьшается пролиферация эпителиальных клеток и отложение внеклеточ-

ного матрикса и коллагена, что замедляет заживление ран [12].

В большинстве современных исследований рассматривается ключевая роль мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в лечении ожоговых ран. Независимо от типа раны МСК выделяют противовоспалительные факторы, такие как IL-10. Недавние исследования показывают, что МСК из разных источников (стволовые клетки костного мозга, мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани, пуповины) секретируют провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-6 и IL-8 через PGE2. Кроме того, нужно помнить, что повышенный уровень NF- κ B (факторы транскрипции) после повреждения ткани стимулирует секрецию PGE2 МСК, что, в свою очередь, значительно уменьшает воспалительный цитокиновый всплеск после ожога.

Стволовые клетки костного мозга, вводимые вблизи ожоговой раны, дифференцируются на несколько типов клеток кожи, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, перициты и моноциты [17].

Небольшое число исследований было проведено в США, где стволовые клетки используют для лечения острой ожоговой травмы с целью установления безопасности этого метода. Новые устройства (например, гидрогели, нано- и микрочастицы, нановолокна, сфероиды и синтетические матриксы) могут доставлять МСК для максимального увеличения их потенциала в ускорении заживления ран.

При глубоких ожогах применение искусственно-го заменителя кожи Integra (коллагеновый матрикс, хондроитин-6-сульфат, гликозаминогликан), засеянного стволовыми клетками, полученными из жировой ткани, усиливает ангиогенез в ране, созревание кровеносных сосудов и ремоделирование матрикса по сравнению с Integra без стволовых клеток [13].

Одним из способов лечения ожоговой раны может быть применение обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТПК). Сокращение сроков закрытия раневого дефекта при использовании обогащенной плазмы было отмечено при поражениях II степени. Морфологический анализ репаративных процессов выявил высокий регенерационный потенциал тканей при воздействии ОТПК. В эпидермисе преобладала активация пластических функций, а в соединительной ткани отмечалось купирование воспалительной реакции с последующим усилением восстановительных процессов. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в период фазы альтерации позволило получить состоятельный эпидермис, зрелые волокна коллагена [18].

Заключение

Проведенный анализ литературных источников позволил систематизировать данные по вопросам морфологических особенностей регенерации кожи при термической травме. Ожоговые раны характеризуются особым течением раневого процесса. По мнению авторов, это лежит в основе наблюдаемых различий

между заживлением разнообразных по этиологическому признаку ран. Основными задачами регенеративной медицины при ожогах являются полное восстановление анатомии и физиологии кожи, освоение и применение генной терапии в лечении ожоговых ран, автоматизированное и роботизированное изготовление тканеинженерных конструкций для повышения эффективности и снижения затрат при лечении ожоговых ран.

Перспективы для биологических заменителей кожи обширны и разнообразны. Использование стволовых клеток в лечении ожоговых ран способствует восстановлению пигментации кожи, эпидермальных придатков – волос, сальных и потовых желез, сосудистого сплетения и дермы. Достижения фундаментальных исследований экстраполируются в клиническую медицину, поэтому можно с уверенностью предсказать, что снижение смертности и инвалидизации вследствие термической травмы также будет реализовано.

Литература/References

1. Алексеева Н.Т., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Глухов А.А. Регенерация кожи: актуальные методы воздействия. Воронеж: Научная книга, 2015. 300 с. [Alekseeva N.T., Klochkova S.V., Nikityuk D.B., Glukhov A.A. Skin regeneration: current methods of exposure. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2015. 300 p. (In Russ.)].
2. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина, 1985. 256 с. [Babayeva A.G. Regeneration and system of immunogenesis. M.: Meditsina, 1985. 256 p. (In Russ.)].
3. Бабаева А.Г. Регенерация. Факты и перспективы. М.: Издательство РАМН, 2009. 336 с. [Babayeva A.G. Regeneration. Facts and perspectives. M.: Publishing house of Russian Academy of medical Sciences, 2009. 336 p. (In Russ.)].
4. Глуткин А.В., Ковальчук В.И., Островская О.Б. Морфологические изменения кожи при термическом ожоге у крысят в условиях коррекции внутривенным лазерным облучением крови и эмоксипином // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3. С. 87–91 [Hlutkin A.V., Kovalchuk V.I., Ostrovskaya O.B. Morphological skin changes at thermal burn in infant rats under the conditions of correction by intravenous laser radiation of blood and emoksin // Journal of the Grodno State Medical University. 2013. V. 3. P. 87–91 (In Russ.)].
5. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21 [Gusev E.Y., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation as a typical pathological process // Cytokines and Inflammation. 2007. V. 6, No 4. P. 9–21 (In Russ.)].
6. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб., 2007. 224 с. [Ozerskaya O.S. Cicatrices of the skin and dermatological correction. SPb., 2007. 224 p. (In Russ.)].
7. Соболева М.Ю. Морфологическая характеристика кожи при термической травме у детей // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № 2. С. 108–114 [Soboleva M.Yu. Morphological characteristics of skin in children with thermal trauma // Journal of anatomy and histopathology. 2017. V. 6, No 2. P. 108–114 (In Russ.)].
8. Anthonissen M., Daly D., Janssens T., Van den Kerckhove E. The effects of conservative treatments on burn scars: a systematic review // Burns. 2016;42:508–18. doi: 10.1016/j.burns.2015.12.006.
9. Bombaro K.M., Engrav L.H., Carrougher G.J., Wiechman S.A. et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? // Burns. 2003;29:299–302. doi: 10.1016/S0305-4179(03)00067-6.
10. Busuioc C.J., Popescu F.C., Mogosanu G.D., Parvsnescu H. et al. Histological and immunohistochemical study of cutaneous angiogenesis process in experimental third-degree skin burns treated with allograft // Rom J Morphol Embryol. 2012;53(4):1061–7.
11. Demidova-Rice T.N., Hamblin M.R., Herman I.M. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care // Adv Skin Wound Care. 2012;25(7):304–14. doi: 10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0.
12. Fairweather M., Heit Y.I., Buie J., Rosenberg L.M. et al. Celecoxib inhibits early cutaneous wound healing // J. Surg. Res. 2015;194:717–24. doi:10.1016/j.jss.2014.12.026.
13. Foubert P., Barillas S., Gonzalez A.D., Alfonso Z. et al. Uncultured adipose-derived regenerative cells (ADRCs) seeded in collagen scaffold improves dermal regeneration, enhancing early vascularization and structural organization following thermal burns // Burns. 2015;41:1504–16. doi: 10.1016/j.burns.2015.05.004.
14. Fuchs S., Klohs G., Kornhuber M., Finke R. Clinical trial: regeneration of skin perception after deep-degree burns in childhood // Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie. 2018. doi: 10.1055/s-0043-121634.
15. Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Holmes J.H.T., Gamelli R.L. et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns // J. Burn Care Res. 2007;28:776–90. doi:10.1097/BCR.0b013e3181599bc9.
16. Krausz A.E., Adler B.L., Landriscina A., Rosen J.M. et al. Biafine topical emulsion accelerates excisional and burn wound healing in mice // Arch. Dermatol. Res. 2015;307:583–94. doi:10.1007/s00403-015-1559-x.
17. Li X., Liu L., Yang J., Yu Y. et al. Exosome derived from human umbilical cord mesenchymal stem cell mediates MiR-181c attenuating burn-induced excessive inflammation // EBioMedicine. 2016;8:72–82. doi:10.1016/j.ebiom.2016.04.030.
18. Marck R.E., Gardien K.L., Stekelenburg C.M., Vehmeijer M. et al. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra-patient controlled study // Wound Repair Regen. 2016; 24:712–20. doi: 10.1111/wrr.12443.
19. McCarty S.M., Percival S.L. Proteases and delayed wound healing // Adv. Wound Care. 2013;2(8):438–47. doi:10.1089/wound.2012.0370.
20. Monstrey S., Hoeksema H., Verbelen J., Pirayesh A. et al. Assessment of burn depth and burn wound healing potential // Burns. 2008;34:761–9. doi:10.1016/j.burns.2008.01.009.

21. Nicoletti G., Tresoldi M.M., Malovini A., Visaggio M. et al. Versatile use of dermal substitutes: A retrospective survey of 127 consecutive cases // *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2018;51(1):46–53. doi: 10.4103/ijps.IJPS_217_17).
22. Pielesz A., Gawlowski A., Biniak D., Bobinski R. et al. The role of dimethyl sulfoxide (DMSO) in ex-vivo examination of human skin burn injury treatment. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018;196:344–52. doi: 10.1016/j.saa.2018.02.035.
23. Rose L.F., Chan R.K. The burn wound microenvironment // *Adv. Wound Care*. 2016;5:106–18. doi: 10.1089/wound.2014.0536.
24. Rosique R.G., Rosique M.J., Farina Junior J.A. Curbing inflammation in skin wound healing: a review // *Int. J. Inflamm*. 2015;316235. doi: 10.1155/2015/316235.
25. Sarrazay V., Billet F., Micallef L., Coulomb B. et al. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments // *Wound Repair Regen*. 2011;19(1):S10–S15. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x
26. Sharma S., Bajaj D., Sharma P. Fungal infection in thermal burns: a prospective study in a tertiary care centre // *J. Clin. Diagn. Res*. 2016;10: Pc05–Pc07. doi: 10.7860/JCDR/2016/20336.8445.
27. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing // *N. Engl. J. Med*. 1999;341:738–46. doi: 10.1056/NEJM199909023411006.
28. Spacek B., Jester I., Schmedding A., Loff S. et al. Integra beyond acute burn treatment in children – A five-year report. *Zentralblatt fur Kinderchirurgie*. 2002;11(1):22–8. doi: 10.1055/s-2002-20546.
29. Taneja N., Chari P., Singh M., Singh G. et al. Evolution of bacterial flora in burn wounds: key role of environmental disinfection in control of infection // *Int. J. Burns Trauma*. 2013;3:102–7.
30. Toriseva M., Kähäri V.M. Proteinases in cutaneous wound healing // *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(2):203–24. doi: 10.1007/s00018-008-8388-4.
31. Tziotziou C., Profyris C., Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2012;66:13–24. quiz 25–16. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.035.
32. Van der Veer W.M., Bloemen M.C., Ulrich M.M., Molema G. et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation // *Burns*. 2009;35:15–29. doi:10.1016/j.burns.2008.06.020.
33. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiol. Rev*. 2003; 83:835–70. doi:10.1152/physrev.2003.83.3.835.
34. Yussuf Shah J.M., Omar E., Pai D.R., Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing // *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):220–8. doi: 10.4103/0970-0358.101282.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE RESTORATION OF THE INTEGRITY OF THE SKIN AFTER THERMAL INJURY

M. Yu. Soboleva

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh

The complete restoration of the skin as an organ is one of the leading problems of regenerative medicine. At the same time, the morphological aspects of the healing of the skin defect are still the object of numerous studies. Thermal injury and burn wounds are of special interest in comparison with other skin lesions due to the specificity of the wound process and the long stage of restoring the integrity of the skin. This review highlights current advances in regenerative medicine in the treatment of skin burn wounds.

Key words: burns, wound process, inflammatory response, reparative regeneration, burn treatment, stem cells

Информация об авторе

Соболева Мария Юрьевна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, детский хирург областной детской клинической больницы № 2.
Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Телефон 8 (473) 253 0253. E-mail: soboleva.doc1@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 7 ноября 2018 года