

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-148-162

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОЖГОВЫХ РУБЦОВ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

А.С. Умников, И.И. Глазко, Е.И. Балакин, А.С. Самойлов, В.И. Пустовойт

ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Несмотря на достижения современной медицины в области реконструктивной хирургии, профилактика образования грубой рубцовой ткани, ограничивающей функцию конечности или приводящей к косметическому дефекту, остается актуальной проблемой. Не менее важной составляющей в достижении функционального и косметического результата является адекватная коррекция сформировавшихся рубцов. Грубая функциональная недостаточность в области верхних конечностей может приводить к инвалидизации больного. Сочетание хирургических и нехирургических методов лечения должно улучшить функциональность при одновременном снижении риска рецидива. Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы, применение стволовых клеток, пересадка жировой ткани и комбинация терапии ран отрицательным давлением (NPWT) с традиционной реконструкцией лоскутом и другими видами трансплантации становятся все более популярными. Метод лечения ран отрицательным давлением позволяет подготовить раневую поверхность к последующим реконструкциям покровных тканей и является альтернативой традиционным методам перевязки. Созданный над раневой поверхностью после ее закрытия кожным аутоотрансплантатом вакуум обеспечивает профилактику воспалительных явлений в основании трансплантата, препятствует формированию избыточной грануляционной ткани и грубых рубцов в долгосрочной перспективе. Механизм формирования гипертрофических и келоидных рубцов до сих пор неясен, установлено, что выделенные клетки костного мозга, такие как фиброциты и кератиноцитоподобные клетки, могут быть членами воспалительного клеточного инфильтрата во время заживления ран, а также могут способствовать развитию кожного фиброза при нарушенном заживлении. Установлен ряд патофизиологических и биохимических процессов, происходящих в тканях при заживлении обширных и глубоких раневых поверхностей. Определена роль кератиноцитов, содержащихся в луковицах волосных фолликулов, обеспечивающих эпителизацию послеожоговых раневых поверхностей при сохраненных после ожогов дериватах кожи. В отдельных исследованиях доказана положительная роль стромально-васкулярной фракции жировой ткани, активно применяемой в разных фазах раневого процесса, в том числе на стадии формирования келоидных и гипертрофических рубцов. Выделенные из жировой ткани стволовые клетки возможно использовать в сочетании с гидрогелем. Гидрогелевая основа повязок создает влажную среду как в ожоговых ранах, так и на раневых поверхностях после тангенциального или радикального иссечения ожогового струпа, способствует более быстрому заживлению раневых поверхностей, снижая риски рубцовой гиперплазии, а также создает условия для пролонгации медикаментозного эффекта препарата, помещенного на гидрогелевую основу. Своевременное принятие решения о хирургическом лечении глубоких ожогов, сроки выполнения хирургического вмешательства, а также применение современных методов лечения в раннем послеоперационном периоде позволяют снизить риски формирования гипертрофических и келоидных рубцов.

Ключевые слова: ожоги, рубцы, клеточные технологии, биомедицинский клеточный продукт.

Для корреспонденции: Балакин Евгений Игоревич. Адрес: 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8. Тел. (499) 190-96-77. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

Corresponding author: Evgenii Balakin. Address: 46/8, Zhivopisnaya str., 123098, Moscow, Russian Federation. Phone: (499) 190-96-77. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

MODERN STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF POST-BURN SCARS (A SYSTEMATIC REVIEW)

A.S. Umnikov, I.I. Glazko, E.I. Balakin, A.S. Samoilov, V.I. Pustovoi

Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Despite advancements in modern reconstructive surgery, preventing the formation of thick scar tissue that impairs limb function or causes cosmetic defects remains a critical challenge. Equally important is the effective correction of existing scars to optimize both functional and aesthetic outcomes. Severe functional impairment of the upper limbs can result in disability. A combination of surgical and nonsurgical interventions is essential to enhance functionality while minimizing the risk of scar recurrence. Platelet-rich plasma injections, stem cell therapy, adipose tissue transplantation, and a combination of negative pressure wound therapy (NPWT) with traditional flap reconstruction and other transplantation methods are gaining popularity in modern reconstructive surgery. NPWT plays a crucial role in preparing the wound bed for subsequent tissue reconstruction and serves as an effective alternative to traditional dressings. The vacuum created over the wound after closure with a skin autograft helps prevent inflammation at the graft base, reduces excessive granulation tissue formation, and minimizes the risk of rough scar development in the long term. The mechanisms of formation of hypertrophic scar and keloids have not yet been completely understood. However, research indicates that bone marrow-derived cells, including fibrocytes and keratinocyte-like cells, contribute to the inflammatory cell infiltrate during wound healing, and can play a role in cutaneous fibrosis, especially in cases of impaired healing. Several pathophysiological and biochemical processes involved in the repair of extensive and deep wounds have been established. Additionally, the role of keratinocytes within hair follicle bulbs in promoting epithelialization of post-burn wound surfaces, particularly in areas with preserved skin appendages, has been recognized. Studies indicate that stromal-vascular fraction of adipose tissue plays a positive role in various stages of wound healing, including keloid and hypertrophic scar formation. Adipose-derived stem cells can be used in combination with hydrogel. The hydrogel base of dressings maintains a moist environment in both burn wounds and wound surfaces following tangential or radical excision of burn scab. This promotes faster wound healing, reduces the risk of scar hyperplasia, and enhances the sustained release and effectiveness of medications applied to the hydrogel base. Prompt surgical intervention, including early excision and grafting, along with modern treatment methods in the early postoperative period for deep burns, can significantly reduce the risk of hypertrophic and keloid scar formation.

Keywords: burns, scars, cell technologies, biomedical cell products.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря современным достижениям хирургии, реанимации, совершенствованию методов лечения глубоких ожогов возросла выживаемость пострадавших с острыми термическими поражениями. Однако следует подчеркнуть, что продолжаются исследования по достижению функциональных результатов в долгосрочной перспективе.

Пациенты, страдающие от тяжелых ожоговых последствий в виде рубцов, особенно когда рубцы расположены на верхних конечностях, могут столкнуться с существенным снижением функциональных возможностей [1].

Вероятность возникновения контрактуры часто связана с выбранным типом хирургического вмешательства. В этой связи предпочтение, отдаваемое реконструктивной хирургии, должно способствовать повышению функциональных возможностей конечностей и одновременно минимизировать вероятность повторного возникновения контрактур [2]. Современные исследования направлены на улучшение долгосрочных результатов хирургического лечения и на

интеграцию новейших технологических достижений с проверенными временем методами. В этом контексте активно применяются альтернативы дермальной ткани и плазма, насыщенная тромбоцитами, что открывает новые перспективы для эффективного восстановления.

Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия), стволовых клеток, аутотрансплантации жировой ткани, терапии ран отрицательным давлением (NPWT), традиционной реконструкции с использованием лоскутов и других методов трансплантации становится все более распространенным. Дермальные каркасы (DS) и кожные трансплантаты разной толщины (split-thickness skin grafts – STSG) – это варианты, которые повышают качество и гибкость кожи. Применение NPWT способствует фиксации трансплантата, предотвращая его сдвиг и развитие осложнений. Кроме того, NPWT стимулирует формирование грануляционной ткани, ускоряет реваскуляризацию и способствует приживлению трансплантата к ране. NPWT также эффективно способствует ускоренному приживлению как разделенных по толщине, так и полнослойных

кожных трансплантатов (Full-thickness skin grafts – FTSgs) [3–7]. Этот метод обеспечивает почти идеальный буфер между трансплантатом и раневым ложем реципиента [8, 9], предотвращая образование сером, гематом и инфекций в основании трансплантата, которые являются наиболее распространенными причинами его гибели в раннем послеоперационном периоде [10].

ADM (ацеллюлярный дермальный матрикс) – это однослойный дермальный компонент, содержащий бычий коллаген и гидролизированный эластин. Этот материал трансформируется в интенсивную, функционально и морфологически живую неодерму, которая облегчает адгезию между эпидермисом кожи и подлежащей костной тканью [11]. Описана одноэтапная процедура пересадки ADM в сочетании с наложением кожных трансплантатов разной толщины (STSG). Через несколько недель после операции ADM «встраивается» в структуру собственной ткани человека, прорастает сосудами и нервами и функционирует как собственная ткань. В этом заключается особая уникальность данного материала, способствующая полной ассимиляции трансплантата. Минимально инвазивная процедура дала результаты, близкие к отличным или сопоставимые с результатами сложных кожных или кожно-фасциальных лоскутов, без болезненности донорского участка [1, 11].

PRP (Platelet-Rich Plasma, обогащенная тромбоцитами плазма) – это продукт, полученный из аутологичной крови, богатый тромбоцитами, факторами роста и хемо/цитокинами в концентрированном объеме плазмы. PRP используется для восстановления тканей с 1970-х годов [12]. Инъекции PRP, инъекции стволовых клеток и NPWT способствуют регенерации тканей и интеграции в области реципиентного участка кожи.

По мнению P. Karakol и M. Bozkurt [1], комплексное применение оперативных методик вместе с новейшими подходами, включая использование ацеллюлярного дермального матрикса, терапию обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) и отрицательное давление для ведения ран, оказалось эффективным для достижения как функциональных, так и эстетических целей при лечении пациентов, страдающих от тяжелых ожоговых контрактур.

В каждом из упомянутых подходов к терапии и предотвращению заболеваний активно применяются биотехнологии, центральной идеей которых является стимуляция естественных процессов восстановления организма. Описанные выше методы исследования ауто- и ксенобиоматериалов могут быть использованы при создании и внедрении биомедицинских клеточных продуктов для предотвращения образования послеожоговых рубцов. Данное направление

представляется многообещающим и обладает научным обоснованием и потенциалом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование литературных источников осуществлялось через специализированные научные базы данных, включая MEDLINE, Google Scholar, EMBASE и PubMed. Эффективность в отборе актуальных научных работ увеличивалась за счет использования определенных ключевых слов и фраз в поисковых запросах, таких как «ожоги», «рубцы», «послеожоговые рубцы», а также «технологии профилактики послеожоговых рубцов». Критерии для включения публикаций в обзор предусматривали предварительный анализ заголовков и аннотаций, чтобы определить соответствие статьи заданной тематике. Кроме того, реализовывался метод дополнительного поиска в списке литературы анализируемых статей, что позволяло выявить и дополнительные значимые источники. Завершающий этап включал тщательный полнотекстовый анализ и системную оценку отобранных работ, что обеспечивало извлечение ключевой информации для дальнейшего использования в подготовке данной научной статьи.

Информационный поиск по заданной стратегии выявил набор данных, содержащий 2335 научных статей. В ходе первоначального отбора, при котором были отсеяны несоответствующие тематике материалы, количество статей сократилось до 238. Далее, после детализированного анализа полных текстов, было выявлено 152 научные работы, не удовлетворяющие установленным критериям. В результате итоговый пул составили 86 статей, полностью отвечающих параметрам поиска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Факторы, вызывающие развитие гипертрофических и келоидных рубцов

Биологические процессы, лежащие в основе формирования гипертрофических и келоидных рубцов, остаются малоизученными. Однако, согласно исследованиям T. Cattan и A. Ghahary, была выявлена связь между замедленной процедурой реэпителизации и усиленным производством экстрацеллюлярного матрикса. Последние научные открытия указывают на то, что клетки, происходящие из костного мозга, в частности фиброциты и кератиноцитоподобные клетки (KLC), могут играть роль в воспалительном инфильтрате, формирующемся в ходе заживления ран [13, 14]. Эти находки подчеркивают потенциальное влияние данных клеток на процесс реэпителизации и ключевую роль в стимуляции развития фиброза кожи при нарушениях в процессе заживления [14, 15].

Фibroциты и кератиноцитоподобные клетки являются продуктами трансдифференцировки из CD14⁺-адгезивных моноцитов, определенной группы мононуклеарных стволовых клеток в периферической крови [15, 16]. Это процесс, в ходе которого CD14⁺-моноциты могут преобразовываться не только в миофибробласты [17], но и в остеобласты, скелетные миоциты, хондроциты, адипоциты [18] и кардиомиоциты [19] в зависимости от условий окружающей среды. Это открытие подчеркивает высокую пластичность и потенциал моноцитов периферической крови для участия в регенеративных процессах и репарации тканей. Фиброциты были впервые описаны в 1994 году Ричардом Букала и др. [16]. Группа исследователей наблюдала наличие большого количества адгезивных, похожих на фибробласты веретенообразных клеток, которые проникали в раневые полости вскоре после имплантации, что является моделью репаративных реакций тканей *in vivo*. Эти клетки, проявляющие адгезивные свойства и способность к миграции в места повреждения тканей, обладают уникальными характеристиками, включая экспрессию коллагенов I и III, виментина и CD34, что указывает на их мультипотентный стволовой потенциал и способность к дифференцировке в разнообразные мезенхимальные клеточные типы в зависимости от локальных условий [16]. Со временем, по мере созревания фиброцитов, наблюдается утрата экспрессии CD34, что может служить маркером их дифференцировки в зрелые клеточные формы в процессе репарации и восстановления тканей [20].

Превращение CD14⁺-моноцитов в фиброциты *in vitro* может быть вызвано их выращиванием в специальной среде для фибробластов [13, 21].

In vivo фиброциты можно обнаружить в участках поврежденной ткани к четвертому дню после травмы, где они появляются одновременно с поступлением воспалительных клеток. Предполагается, что миграция фиброцитов вызвана активацией на их поверхности хемокиновых рецепторов CCR7, что обеспечивает их способность взаимодействовать с хемокинами, находящимися в лимфоидной ткани. Накопление фиброцитов в области раны продолжается до девятого и десятого дней после получения травмы [22, 23].

При воздействии на моноциты CD14⁺ специальной культуральной средой, обогащенной кератиноцитами, или под влиянием костного морфогенного белка-4 можно инициировать их трансдифференциацию в кератиноцитоподобные клетки (KLC) через 7 дней выращивания [14, 24]. Эти KLC морфологически напоминают кератиноциты, отличаясь увеличенными эллиптическими ядрами, и демонстрируют маркеры, типичные для кератиноцитов, включая стратифин, кератин-5 и белок 14-3-3σ [14, 15]. Несмотря на то

что исследовательские группы Т. Curran и А. Ghahary назвали их KLC, другие лаборатории определяют их как производные от костного мозга предшественники кератиноцитов, применяя разнообразные методы для индукции трансдифференциации различных подгрупп стволовых клеток. В дополнение к моноцитам CD14⁺ Т. Curran и А. Ghahary демонстрируют возможность получения KLC напрямую из CD34⁺-клеток костного мозга без необходимости использования клеток CD14⁺ [17, 24, 25]. Присутствие кератин-лимфоцитного хемотаксического фактора можно определить по двум ключевым показателям: наличию экспрессии кератина-14 и отсутствию маркерной CD45, который является специфическим маркером для клеток гемопоэтического происхождения. Механизм привлечения мононуклеарных клеток из периферической крови, включая моноциты с маркерной CD14⁺, к зоне повреждения ткани возлагается на производство хемокинов и цитокинов, например, CXCL5 и бета-фактора роста фибробластов, что обеспечивается фибробластами, находящимися в области раны [26]. Активный участник в этом процессе – резидентные кератиноциты, которые могут усиливать миграцию за счет выделения вторичного лимфоидного хемокина (CCL21), взаимодействующего с рецептором CCR7 на мезенхимальных стволовых клетках [24].

Фиброциты, представляющие собой лишь 0,5% от всех лейкоцитов в крови, при этом составляют до 10% клеточного состава в подкожных имплантационных камерах у мышей. Эти данные подчеркивают критическую роль фиброцитов в процессах заживления и регенерации [16]. Фиброциты могут функционировать как антигенпрезентирующие клетки за счет экспрессии молекул МГС II класса, костимуляторных молекул CD80, CD86 и молекул адгезии, таких как CD11a, CD54 и CD58 [27]. Их способность к антигенпрезентации контрастирует с той факторной стимуляцией интерфероном γ, которая необходима зрелым фибробластам для экспрессии значительного количества антигена. Процесс трансдифференциации моноцитов CD14⁺ в фиброциты DR [28], кажется, зависит от наличия CD14-клеток. Интересно, что трансдифференциацию также можно вызывать благодаря действию кондиционированной среды без CD14, тогда как антитела против трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) блокируют этот эффект, подчеркивая важную роль этого цитокина в стимулировании процесса [29]. Высокое содержание TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с ожогами коррелирует с увеличенным количеством фиброцитов в их культурах периферических мононуклеарных клеток крови (PBMC) по сравнению с контрольной группой [29]. Пластичность фиброцитов подтверждается их способностью изменять фиб-

розную фиксацию. Фиброциты активно участвуют в получении и трансляции генетической информации, производя значительные объемы мРНК, необходимые для синтеза фиброгенных факторов роста, в частности, тромбоцитарного фактора роста А и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Эти клетки также задействованы в процессах кроветворения и иммунного ответа, вырабатывая мРНК для колониестимулирующих факторов макрофагов и молекул, способствующих воспалению, включая хемокины макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP-1 α) и MIP [22]. Также могут быть обнаружены низкие уровни провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 1 α и фактора некроза опухоли α . Фиброциты, полученные из РВМС, могут способствовать переключению фибропролиферативной активности рекрутированных клеток посредством модуляции матриксной металлопротеиназы 1, лишенной TGF- β [14, 15, 27]. Это указывает на то, что фиброциты могут не участвовать в формировании рубцовой ткани. Полученные данные усиливают предположение, что в условиях специфической активации в зоне поражения фиброциты способны к трансформации, содействуя в комплексе с другими клеточными элементами выполнению разнообразных биологических задач.

Чтобы подтвердить эту гипотезу, А. Медина и А. Гахари [13] вводили стволовые клетки, полученные из костного мозга, и клетки-предшественники в фасциально-жировые лоскуты паховой области крыс, некоторые из которых были обработаны антителом, нейтрализующим рецептор TGF- β II типа, чтобы вызвать невосприимчивость к клеткам костного мозга. Лоскуты, содержащие имитационные клетки и клетки из костного мозга, были замечены за их увеличенной плотностью и весом, а также за повышенной приверженностью фиброзных структур к соседним тканям в сравнении с лоскутами из группы, которая получала антагонист TGF- β [13]. В результате гистологического анализа выявлено, что в лоскутах, полученных от крыс, обработанных с использованием синтетических и костномозговых клеток, коллагена откладывалось заметно больше, чем в группе, леченной анти-TGF- β . Таким образом, в группе с воздействием TGF- β структуры коллагена оказались похожи на естественные фасциально-жировые ткани, взятые из противоположного бедра крысы.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что перенаселение раневого ложа фиброцитами может привести к чрезмерному заживлению или фиброзным состояниям, включая гипертрофические рубцы и образование келоидов [13, 16, 30].

Фиброциты, перемещаясь к зоне повреждения в сопровождении воспалительных клеток, подвергаются влиянию воспалительного процесса, который модулирует их функциональную активность. В исследованиях, проведенных с культурами клеток *in vitro*, было выявлено, что интерлейкин 1 бета (IL-1 β), который играет важную роль в процессе регенерации тканей, подавляет синтез коллагена типа I [31]. В то же время IL-1 β активизирует производство различных цитокинов, включая макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP-1 α), MIP-1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста, связанный с онкогеном- α , интерлейкин-6 (IL-6), колониестимулирующие факторы макрофагов, трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- $\beta 1$) и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α). Эти вещества способствуют привлечению и активации дополнительных иммунных клеток к месту воспаления. У пациентов с обширными ожогами наблюдается усиленная дифференциация фиброцитов по сравнению с нестрадавшими, что способствует длительному пребыванию этих клеток в области повреждения, поддерживая воспалительный процесс [32]. Продолжительное воспаление, характерное для пациентов с обширными ожогами, усиливает дифференциацию фиброцитов по сравнению с контрольной группой, причем эти клетки остаются в зоне поражения дольше. У пациентов с ожогами процент фиброцитов, продуцирующих коллаген в культурах РВМС, выше, чем в контрольной выборке [29]. Воспалительная среда также может приводить к изменению морфологии фиброцитов и их генного экспрессионного профиля [16, 22]. Лейкоцитарный специфический белок 1, достаточно экспрессируемый в фиброцитах и ассоциируемый с проколлагеном типа I, служит биомаркером для идентификации фиброцитов [33]. Предполагается, что повышенная экспрессия этого белка указывает на адгезивный фенотип фиброцитов, отличая их от окружающих лейкоцитов в воспаленной ткани. Продолжительное воспаление в ране способствует развитию фиброза, при этом фиброциты присутствуют в значительном количестве в образцах тканей послеожоговой гипертрофической рубцовой ткани по сравнению с негипертрофической рубцовой тканью (рис. 1) [33].

Таким образом, неограниченное увеличение популяции фиброцитов оказывает значимое влияние на образование и поддержку гипертрофических рубцов через их превращение в фибробласты, вырабатывающие коллаген, и стимуляцию производства коллагена уже имеющимися фибробластами [19, 33].

РВМС (CD34⁺-клетки) перемещаются к поврежденной области и подвергаются стимуляции к пере-

ходу в KLC через взаимодействие с хемокиновым лигандом CCL27, который притягивает Т-клетки кожи и активация которого происходит в ткани, пораженной раной, а также через связывание с рецептором CCR10 [25].

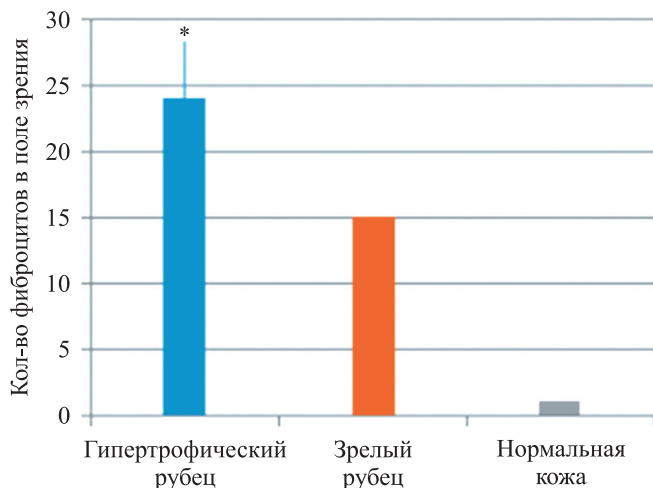


Рис. 1. Количество фиброцитов (иммунофлуоресцентное окрашивание) в криосекциях гипертрофического рубца, зрелого рубца и нормальной кожи, собранных у 10 пациентов с ожогами. Количество фиброцитов с двойной меткой на поле зрения при максимальной мощности увеличения (HPF) в дерме сравнивали с использованием одностороннего дисперсионного анализа (* – $p < 0,5$)

Fig. 1. Fibrocyte count (immunofluorescence staining) in cryosections of a hypertrophic scar, mature scar, and normal skin collected from 10 burn patients. The number of double-labeled fibrocytes per high-power field (HPF) in the dermis was compared using one-way analysis of variance (* – $p < 0.5$)

Одним из процессов, посредством которого кератиноциты из костного мозга (CD34-клетки) перемещаются к участку травмы, служит их взаимодействие с хемокином CCL21, присущим вторичным лимфоидным тканям [24, 25]. Исследования показывают, что CD14⁺-моноциты также способны трансдифференцироваться в клетки, подобные кератиноцитам, при нахождении в специализированной среде, обогащенной факторами, специфическими для кератиноцитов [23, 24]. Клеточная среда, обусловленная деятельностью этих клеток, оказывает воздействие на производство матричных белков в дермальных фибробластах за счет высвобождения экзосом, вызывая усиленный синтез матричной металлопротеиназы-1 по сравнению с эффектами, получаемыми от фибробластов, выращенных на кератиноцит-кондиционированной среде (рис. 2) [15]. Обнаружено, что убывание уровня белков 14-3-3 в этих условиях приводит к уменьшению описываемого влияния, что указывает на критическую роль этих белков в модуляции антифибротического ответа при взаимодействии с дермальными фибробластами [15]. В дополнение было выявлено, что кератиноциты, расположенные в волосяных фолликулах, способны мигрировать в область ранения, активно участвуя в процессе реэпителизации, особенно в период со 2-го по 4-й дни после получения травмы [11]. Эти данные подкрепляются наблюдениями, согласно которым раны, где волосяные фолликулы были уничтожены, заживают значительно медленнее, что подтверждает важную роль кератиноцитов, находящихся в фолликулах, в процессе заживления [34].

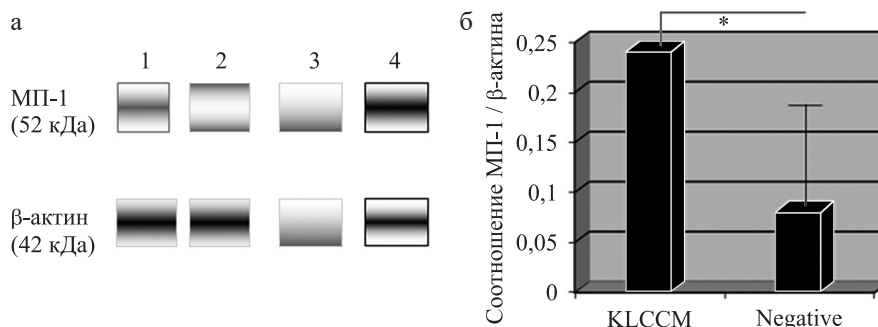


Рис. 2. Экспрессия матричной металлопротеиназы-1 (МП-1) в дермальных фибробластах, обработанных кератиноцитоподобными клетками (KLC): а – экспрессия МП-1 в дермальных фибробластах после 24 часов в каждом случае (1 – кондиционированная среда KLC с 28-го дня трансдифференцировки клеток, 2 – модифицированная среда Eagle от Dulbecco + 2% фетальной бычьей сыворотки (FBS), отрицательный контроль, 3 – пустая, 4 – дермальные фибробласты, обработанные рекомбинантным стратифином, положительный контроль); б – денситометрический анализ МП-1 / соотношение β-актина ($n = 4$)

Fig. 2. Matrix metalloproteinase-1 (MP-1) expression in dermal fibroblasts treated with keratinocyte-like cell (KLC): a – showed MP-1 expression in dermal fibroblasts after 24 hours in each case (1 – KLC-conditioned medium from day 28 of cell transdifferentiation, 2 – Dulbecco's modified Eagle medium + 2% fetal bovine serum (FBS), negative control, 3 – blank, 4 – dermal fibroblasts treated with recombinant stratifin, positive control); б – densitometric analysis of MP-1 / β -actin ratio ($n = 4$)

В последнее время для локального лечения и ускорения процесса заживления кожных ран, а также для преобразования хронических ран в острые все чаще применяются костный мозг, периферическая кровь и пуповинная кровь [35–37]. Эти материалы могут стимулировать реакцию заживления путем модуляции клеточной активности, включая действие фиброцитов и клеток-предшественников липидных комплексов (KLC), которые являются специализированными подгруппами стволовых клеток, найденных в этих источниках. Стимуляция приводит к хемотаксису мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) к области повреждения, где хемокины в раневом ложе активируют процесс трансдифференцировки CD14⁺-мононуклеарных клеток в фиброциты или KLC. Судьба трансдифференцировки этих клеток сильно зависит от местной среды, которая может колебаться, особенно в условиях ожоговых ран, различающихся по глубине и площади поражения. Несмотря на то что механизмы этого процесса еще не изучены до конца, известно, что эти клеточные субпопуляции преобладают в гипертрофических (в отличие от нормотрофических) рубцах и могут влиять на уровень фиброза в пораженной ткани. Требуются дополнительные исследования для определения роли этих клеток в процессе заживления ран.

Применение стромально-васкулярной фракции жировой ткани

Одним из актуальных направлений в лечении ожогов, постожоговых рубцов, а также других сложных ран является применение жировой ткани.

Глобально трансплантация жировой ткани проводится с использованием потенциала адипозно-производных стволовых клеток (ADSC), извлеченных из жировой ткани для целей регенерации. Эти клетки способны трансформироваться в различные типы тканей, включая жировую, костную, хрящевую и мышечную, а также потенциально и в другие виды тканей. Они обладают широким спектром регенеративных и метаболических функций, а также секретируют различные факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов. Жировая ткань, извлеченная методом липосакции, может подвергаться отделению и/или обработке посредством физических и химических методов, как на операционном столе, так и в лабораторных условиях [38–44].

В процессе терапии ожоговых повреждений широко применяется техника, разработанная Коулманом, которая включает циклическое введение инъекций с периодичностью от двух до четырех недель до полного заживления раны или пока не будет про-

ведена конкретная медицинская манипуляция, такая как закрытие раневой поверхности, трансплантация кожи, использование кожных лоскутов и др. Последующий уход за областью рубцевания предполагает введение инъекций под рубец каждые три месяца, согласно методике Коулмана [45–48].

Применение жировой трансплантации в качестве вспомогательного средства при острых и подострых ожоговых ранах, а также при хронических сосудистых ранах (венозная недостаточность или диабетические заболевания артерий) использует преимущества жира: разнообразные метаболические и регенеративные свойства, повышающие васкуляризацию и ускоряющие процесс регенерации тканей. Когда эти раны обрабатываются повторной жировой трансплантацией (с интервалом в 15–21 день), заживление является запланированным результатом [48–50].

В процессе терапии ожоговых рубцов основными задачами являются снижение уровня гипертрофии тканей, что в медицине называется фиброзом, уменьшение толщины рубцовых образований и повышение их эластичности. Применение определенных методик направлено не только на улучшение внешнего состояния пораженной зоны, но и устранение функциональных нарушений, вызванных излишней фиброзной активностью. Эти же техники находят широкое применение в лечении фиброза, появившегося в области суставов после травм или хирургических вмешательств, и играют значительную роль в предотвращении образования спаек, которые могут возникнуть после операций на сухожилиях [51–54].

При открытых ранах инъекции выполняются под общей анестезией с интервалом от 15 до 21 дня. Пациентам с гипертрофическими рубцами после заживления ожога или келоидами любого происхождения повторные инъекции (всего до четырех инъекций) выполняют с интервалом от 8 до 12 недель.

Жир чаще всего получают из области живота, бедер или боковых поверхностей верхней части ягодиц. При необходимости бритье лобковой области или проксимального отдела бедра проводят в операционной непосредственно перед процедурой. Пункционные разрезы для введения канюли для липосакции делают по средней линии, в надлобковой складке, медиальнее пульсации бедренной артерии, в паховой складке, или по средней подмышечной линии, продолженной проекционно до верхней границы подвздошной кости. Фактический объем собранного липоаспирата должен быть как минимум в два раза больше предполагаемого объема, который планируется ввести, и как минимум в четыре раза больше этого объема, если планируется также нанесение жира на рану.

Ранее жировая ткань воспринималась как пассивный элемент, обеспечивающий теплоизоляцию и запасание энергии. Однако современная наука признает ее значимым эндокринным органом, играющим роль в регулировании множества процессов и обладающим широким спектром клеточных компонентов, что открывает новые перспективы в области регенеративной медицины. В жировой ткани только одну треть объема занимают адипоциты, тогда как остальное пространство заполнено разнообразной массой клеток, включая преадипоциты, фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки и другие иммунные клетки, формирующие комплексную стромально-сосудистую структуру [47]. Ферментативное расщепление жировой ткани приводит к образованию гетерогенной популяции клеток-предшественников внутри клеточного осадка, который называется стромально-васкулярной фракцией (SVF). Компоненты SVF были количественно определены Международной федерацией жировой терапии и науки (IFATS) и Международным обществом клеточной терапии (ISCT), которые определили клеточный состав жировой ткани в следующих пропорциях: 15–30% стромальных клеток, 10–20% эндотелиальных клеток, 10–15% лимфоцитов, 10–15% гранулоцитов, 5–15% моноцитов, 3–5% перититов и <0,1% стволовых клеток и клеток-предшественников [55]. Эта разнообразная популяция клеток SVF, полученных из жировой ткани, была исследована на предмет ее потенциального терапевтического применения в регенеративной медицине. Более конкретно МСК, присутствующие в SVF и называемые стволовыми клетками, полученными из жировой ткани (ASC), были исследованы в качестве ключевого типа клеток, ответственных за благотворное воздействие SVF. Было показано, что ASC *in vitro* способствуют пролиферации и миграции фибробластов кожи человека и выработке коллагена как путем прямого межклеточного контакта, так и путем паракринной активации [56]. Еще предстоит выяснить, можно ли использовать эти наблюдаемые положительные эффекты в подходящих вариантах терапии хронических и незаживающих ран.

Депо жировой ткани классически подразделяются на два различных типа: белая жировая ткань (WAT) и бурая жировая ткань (BAT) [57]. Белые адипоциты преимущественно функционируют, накапливая энергию в виде триглицеридов и обеспечивая тепловую изоляцию и физическую амортизацию тела, в то время как коричневые многоклеточные адипоциты активны в рассеивании энергии за счет выработки тепла [58].

WAT является преобладающей формой жировой ткани в организме человека, в то время как BAT встречается гораздо реже и может быть обнаружена

в надключичной, периадренальной и паравerteбральной областях тела [47].

Фибробласты, локализованные на границе дермы и гиподермы, оказывают важное влияние на процесс заживления за счет их специфических характеристик, которые различаются как у адипогенных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, так и у фибробластов, принадлежащих к папиллярной и ретикулярной дерме. Эти клетки по-своему влияют на восстановление ткани при ранениях. В то время как жировая ткань в принципе способствует регенерации, известно, что ожирение негативно влияет на естественные процессы заживления, что связано с изменениями в метаболизме жировой ткани, а именно с гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, делающими их менее функциональными [58]. Эти изменения приводят к нарушениям в ангиогенезе, из-за чего скорость формирования новых сосудов не соответствует потребностям разрастающихся адипоцитов, вызывая гипоксию и замедляя процесс заживления [59]. Кроме того, ожирение ведет к уменьшению уровня адипонектина, цитокина, вырабатываемого жировыми клетками, что также может осложнять регенерацию тканей [42].

Адипонектин, являясь важным медиатором, играет ключевую роль в процессах восстановления кожных повреждений, способствуя стимуляции роста и перемещения кератиноцитов в культуре клеток мышей в зависимости от концентрации. Данное действие осуществляется через активацию пути внеклеточных сигнальных регулируемых киназ (ERK), что подтверждено исследованиями [60]. С учетом этих данных важность осознания роли адипонектина в механизмах восстановления кожи очевидна для разработки более эффективных методов лечения, направленных на минимизацию риска побочных эффектов и осложнений.

В таблице приведены паракринные агенты, производимые стволовыми клетками адипозной ткани, которые стимулируют функциональные активности дермальных фибробластов.

Исследовательские проекты, направленные на оценку восстановительных возможностей адипозных стволовых клеток, пока находятся в их зарождающейся фазе. Тем не менее инициаторы методики аутологичного переноса жировой ткани уже представили результаты, свидетельствующие о значительном лечебном потенциале этого подхода. Трансплантация адипозной ткани показала положительное влияние на восстановление функций и внешний вид рубцов на участках с аномальным заживлением и рубцеванием. В то же время лабораторные исследования на культурах *in vitro* демонстрируют, что адипозные стволовые клетки, полученные из человеческой жировой

ткани, могут играть ключевую роль в наблюдаемом терапевтическом эффекте.

Применение гидрогелевых повязок в лечении ожоговых ран и рубцов

В лечении ожогов применяют стволовые клетки, извлеченные из жировой ткани, в комбинации с гидрогелями, содержащими гиалуроновую кислоту, экстракт алоэ вера и прочие компоненты.

Восстановление кожи происходит адекватно, если интенсивность повреждающего фактора находится в пределах восстановительных способностей эпидермальных клеток. В ходе заживления можно выделить три основные взаимосвязанные фазы: воспалительная стадия, этап клеточной пролиферации и финальный этап реконструкции внеклеточного матрикса [66]. Однако при превышении порога восстановительных способностей кожи процесс регенерации нарушается и становится более сложным. Особое значение при этом имеет последняя стадия, характеризующаяся переходом и умножением фибробластов, созданием и последующим отложением коллагена, а также стимуляцией новообразования сосудов. Критическое повреждение активизирует высвобождение цитокинов макрофагами, таких как фибробластный фактор роста 2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста (TGF- β) и инсулиноподобный фактор роста, что запускает миграцию и умножение фибробластов и стимулирует их к интенсивной выработке коллагена. Сформированный коллаген подлежит дальнейшей реконструкции, процесс может длиться до двух лет. Кроме того, в процессе регенерации проявляются сложные взаимосвязи между разнообразными компонентами, включая клеточные элементы, факторы роста, цитокины и внеклеточный матрикс. Нарушение сбалансированности этого процесса может

привести к неконтролируемому восстановлению и образованию гипертрофических рубцов.

В сравнении со здоровой кожей гипертрофические рубцы, возникающие из-за усиленного размножения фибробластов и избыточного накопления коллагена, отличаются визуально выраженным утолщением, потерей эластичности, уплотнением при пальпации, изменением цвета до аномального фиолетово-красного, а также интенсивной болезненностью и зудом на ранних этапах развития (4–8 недель) [67]. Эти изменения приводят к постепенному созреванию и трансформации в атрофические рубцы в течение периода от нескольких недель до двух лет, значительно сказываясь на физическом и психологическом благополучии пациентов. В промышленно развитых странах количество людей, страдающих от образования гипертрофических рубцов, достигает 4 миллионов ежегодно, тогда как в развивающихся странах цифра еще выше – до 5 миллионов, что делает актуальным применение в практике наиболее действенных методик лечения. Современные подходы к терапии гипертрофических рубцов включают оперативное вмешательство, лазерную коррекцию и медикаментозное лечение. Однако при больших рубцах возникают сложности с полным заживлением раны после оперативного лечения и с закрытием возникшего дефекта кожи после иссечения рубца, ограничивая возможности простого ушивания краев раны [68].

Во многих центрах лечения ожогов наряду с ведущими методиками борьбы с гипертрофическими рубцами активно применяется лазерная терапия на основе углекислого лазера. Этот метод позволяет провоцировать апоптоз фибробластов и устранять избыток коллагена, обеспечивая тем самым высокоэффективное и целенаправленное лечение. В дополнение к этому для достижения наилучших ре-

Таблица

Регулирование активности дермальных фибробластов адипоцитарным стволовым клеточным секретом: значение для эффективного заживления ран

Regulation of dermal fibroblast activity by adipocyte stem cell secretion: significance for effective wound healing

Стимулирующее действие секрета ASC на функцию дермальных фибробластов	Паракринные факторы, выделяемые ASC	Ссылки на источники
Усиление пролиферации	Фактор роста фибробластов (FGF-2)	[37, 59, 60]
	Фактор роста гепатоцитов (HGF)	[61]
	Экзосомы	[62, 63]
	Микровезикулы	[64]
Увеличение миграции	FGF-2	[4, 37]
	Экзосомы	[4, 62, 63]
	Микровезикулы	[64]
Ремоделирование матрикса (повышенная выработка коллагена I и III, TGF- β , FGF-2 и MMP-1)	Адипонектин	[65]
	Экзосомы	[62, 63]

зультатов в процессе терапии активно применяют кортикостероиды [69, 70].

Помимо прямого использования медикаментов в области поражения излечение рубцов возможно с помощью препаратов, включенных в состав гидрогелей. Гидрогели представляют собой инновационный вид повязки для лечения ран, который получил широкое распространение в медицинской практике благодаря уникальной способности абсорбировать влагу и транспортировать фармакологические агенты. Н. Хиваташи и коллеги разработали коллаген-желатиновые матрицы, насыщенные базовым фактором роста фибробластов, демонстрирующие способность снижать накопление плотного коллагена и оказывающие положительное лечебное действие на рубцы голосовых связок [71]. Ле Ванг и его команда создали скелет из PCL/желатина методом электровращения, насыщенный TGF- β 1 – ингибитором малой молекулы, который ингибирует рост фибробластов – основных клеток, способствующих формированию рубцов, – и эффективно предупреждает появление гипертрофических рубцов при заживлении ран [70]. Y. Bu et al. успешно разработали нанолипосомный гель с 5-аминолевулиновой кислотой, применяемый методом фотодинамической доставки, который изменяет структуру коллагеновых волокон и ускоряет апоптоз фибробластов в рубцовой ткани [71]. Внедрение кожных трансплантатов и их заменителей оказало обнадеживающий эффект на процесс заживления, но также сопряжено с потенциальными трудностями в области реставрации дермы, например, увеличение размера трансплантата коррелирует с длительностью процесса реэпителизации, что может способствовать формированию рубцов [72]. Это наводит на мысль о необходимости разработки новых стратегий профилактики гипертрофических рубцов, характеризующихся минимальными побочными воздействиями.

Папаин – это цистеиновая протеаза, выделенная из незрелого молока папайи (*Caricacarpa*) с высокой ферментативной активностью, хорошей термостойкостью, безопасностью, которая широко используется в медицине [73]. Протеолитический фермент предотвращает образование ГР во время заживления ран, воздействуя на многие типы клеток, которые участвуют в регенерации тканей, реализуя противовоспалительную, антибактериальную, антиоксидантную функции [73, 74] и разрушая белок и коллаген [75].

К примеру, ангиогенный эффект, обусловленный действием клеток эндотелия пупочной вены человека (HUEVCs), которые активированы васкулярным эндотелиальным фактором роста (VEGF), подвергается сильному торможению под воздействием папаина за счет блокады фосфорилирования ALA, MEK1/2 и SAPK/JNK. В дополнение папаин способен разру-

шать белки, отвечающие за плотные контакты (ZO-1, клаудин-4, окклюдин) в кератиноцитах [76]. Отмечается также, что папаин эффективно подавляет активацию моноцитов, вызванную образованием МРАs, путем блокирования MAPKs и PI3K/Akt сигнальных путей [77]. Даже Т-лимфоцитная активация, вызванная островковыми аллотрансплантатами, может быть угнетена за счет предварительной обработки папаином в концентрации 10 мг/мл [78].

Папаин активно подавляет экспрессию белка TGF- β 1 и процесс фосфорилирования Smad-3, ключевых компонентов в сигнальной системе, активированной цитокинами из суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Это подавление позволяет эффективно управлять пролиферацией клеток, взаимодействием клеток и экстрацеллюлярного матрикса путем модуляции сигнального каскада TGF- β /Smad. Также способствует уменьшению объема коллагеновой и кератиновой структур в дермальном слое [79]. В сравнении со здоровой кожей повышенное присутствие белка NF- κ B p65 в рубцовой ткани вызывает необычно активное разделение фибробластов, избыточное производство коллагена и аномальное скопление экстрацеллюлярного матрикса. Папаин также значительно снижает уровни NF- κ B p65, тем самым способствуя заживлению гиперпластических рубцов через регуляцию пути NF- κ B. Однако при локальном применении *in vivo* зафиксировать раствор папаина непосредственно на ранах бывает сложно, что ограничивает его терапевтический потенциал.

Альтернативным способом доставки фармацевтических препаратов служит их введение посредством гидрогелей, что позволяет точно контролировать высвобождение активных веществ. Хитозан, являющийся естественным биополимером, получаемым в результате деацетилирования хитина, выступает в этой роли за счет своих качеств биосовместимости, нетоксичности и способности к биodeградации. Этот полисахарид благодаря его повышенной биологической активности и способности поддерживать стабильность в естественных условиях наряду с доступной стоимостью и происхождением из обновляемых природных источников находит обширное применение и в медицинской сфере, в частности создание гидрогелей для различных терапевтических целей в композициях с другими естественными или синтетическими полимерами [80]. Гидрогель, содержащий поли- γ -глутаминовую кислоту и хитоолигосахарид, обогащенный ферментом папаин (G/C/P гидрогель), демонстрирует потенциал в регулировании процесса восстановления кожи и предотвращении формирования гипертрофических рубцов.

Гидрогели на современном этапе используются в качестве систем для местной и чрескожной доставки

биологически активных молекул и выступают в роли средств для перевязки благодаря своей оптимальной микросреде, способствующей росту и дифференциации клеток [80]. В частности, хитозан в гидрогелях активизирует макрофаги и постепенно разлагается, освобождая N-ацетил- β -D-глюкозамин, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию фибробластов, ангиогенез, а также нормализацию отложения коллагена и увеличение синтеза естественной гиалуроновой кислоты на месте ранения. Это способствует более быстрому заживлению ран и минимизации образования рубцов [81, 82].

Гидрогелевые основы широко используются для увеличения длительности терапевтического действия введенных в них лекарственных средств. Применение такого подхода особенно ценно, например, в антибактериальных повязках на гидрогелевой основе, предназначенных для лечения ожогов, где они обеспечивают постепенное и устойчивое высвобождение антибактериальных агентов в область раны [83].

Инновационный многозадачный противомикробный макропористый гидрогель, насыщенный пептидами и стволовыми клетками, был создан с целью борьбы с бактериальными заражениями и управления процессом восстановления кожи, что позволяет временно модифицировать выработку цитокинов собственными стволовыми клетками организма. Для изготовления макропористой структуры применяется технология криогенного формирования геля на основе гиалуроновой кислоты, известного как криогель. Впоследствии через процесс окислительной полимеризации дофамина антимикробный пептид DP7 фиксируется на поверхности криогеля, получая форму DA7CG. Далее мезенхимальные стволовые клетки из плаценты внедряются в данный криогель (DA7CG@C). Согласно данным лабораторных и клинических испытаний, в фазе воспаления DP7 эффективно подавляет инфекцию и модулирует воспалительный процесс; на этапе роста и размножения тканей DA7CG@C активизирует восстановление кожи, кровеносных сосудов и волосяных фолликулов за счет действия стволовых клеток; на этапе перестройки тканей DA7CG@C благоприятствует перестроению внеклеточного матрикса благодаря способности DP7 поддерживать паракринную секрецию мезенхимальных стволовых клеток плаценты, обеспечивая этим комплексное, не оставляющее рубцов заживление. Этот гидрогель имеет большой потенциал в качестве замены традиционным перевязочным материалам в лечении ожогов [84].

Применение гидрогелевых повязок обеспечивает оптимальное увлажнение как ожоговых ран, так и ран после удаления ожогового некротического тканевого слоя с помощью тангенциального или полного иссечения, что способствует ускорению процесса

эпителизации и снижает вероятность развития гипертрофических рубцов [84].

Хотя гидрогелевые повязки демонстрируют высокую эффективность в лечении различных ран, их использование может быть нецелесообразным на некоторых этапах заживления. В частности, на этапе обильного выделения экссудата, когда требуется высокая абсорбционная способность, гидрогелевые повязки могут оказаться неэффективны из-за низкой сорбционной активности. Также при использовании этих повязок сталкиваются с проблемой контролируемого высвобождения лекарств, поскольку большая их часть выделяется в первые часы после нанесения, повышая риск развития токсических реакций. В то же время гидрогели и ксерогели с наноконпонентами обладают улучшенными свойствами заживления благодаря мезопористой структуре и способности к большему контролю высвобождения биоактивных веществ, что делает их потенциально более предпочтительными в определенных клинических ситуациях [8].

В современной медицине для заживления ран применяются два главных типа гидрогелевых перевязочных материалов. Первый тип характеризуется устойчивой трехмерной макроструктурой, созданной путем сшивания молекул, и предстает в виде эластичной, прозрачной пластины, толщина которой может варьироваться. Такие повязки сохраняют свою форму в ходе абсорбции экссудата из раны, несмотря на то что они могут увеличиваться в размерах вследствие набухания. Этот процесс продолжается до того момента, пока гель не достигнет точки насыщения, что показывает равновесие с окружающей рану средой. Второй тип гидрогелей состоит из аморфных материалов, меняющих свою структуру при контакте с влагой, тем самым заполняя все углубления раны и принимая ее форму. С увеличением объема поглощенной влаги вязкость аморфного геля снижается, и он становится раствором, полностью интегрирующимся в раневую процесс. Самыми передовыми в этой области являются перевязочные материалы третьего поколения, которые обеспечивают создание оптимальной влажности для заживления, активно абсорбируют влагу и препятствуют скоплению жидкости на ране благодаря своим испарительным свойствам. Кроме того, эти повязки способствуют формированию на поверхности раны защитного слоя из протеинов, вырабатываемых самим организмом пациента, включая ростовые факторы, что является ключевым моментом для ускорения процесса регенерации тканей [47, 85].

Использование препаратов на силиконовой основе, в качестве которой выступает полимер силикоксан (молекулярная структура включает цепочки атомов кремния и кислорода), рекомендуется как первосте-

пенная мера для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Такие средства относят к ведущим нехирургическим методам профилактики и лечения, подтвержденным обширной научной базой [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс образования гипертрофических и келоидных рубцов в результате глубоких ожогов и травм кожи остается до конца не изученным. Однако результаты исследований дают основания считать, что клетки, выделяемые из костного мозга, включая фиброциты и клетки, похожие на кератиноциты, могут играть активную роль в процессе регенерации кожи, возможно, способствуя развитию фиброза кожи при нестандартном заживлении ран. Были выявлены конкретные патофизиологические и биохимические механизмы, действующие в тканях во время заживления обширных и глубоких ран, и определена значимость кератиноцитов волосяных фолликулов, которые способствуют эпителизации поверхностей ран после ожогов.

Использование терапии отрицательным давлением в начальной стадии после получения травмы значительно уменьшает риск развития инфекций в ране, активизирует формирование грануляций и ускоряет процесс подготовки поврежденного участка к восстановлению через реконструкцию с использованием аутологичной кожи или трансплантацию композитных тканевых блоков.

Применение фармацевтических препаратов в составе гидрогелевых перевязочных изделий на определенном этапе заживления раны способствует созданию условий, благоприятствующих стимуляции регенерации тканей, как в открытой ране, так и под «живым защитным слоем» перемещенного кожного лоскута.

Применение жировой ткани становится передовым методом в терапии ожогов, лечении постожоговых рубцов и заживлении сложных ранений. Эффективность стромально-васкулярной фракции жировой ткани подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями на животных и успешно применяется в клинической практике.

Клетки, извлеченные из стромально-васкулярной фракции жировой ткани, используются в области регенеративной медицины благодаря их потенциалу дифференцироваться в различные тканевые структуры, такие как жир, кость, хрящ и мышечная ткань, а также их важной роли в восстановлении и метаболизме, потенцируемой наличием факторов роста. Считаясь одним из наиболее значимых эндокринных органов, жировая ткань представляет собой источник клеток с широким спектром возможностей для регенеративной медицины и эстетической косме-

тологии. В отличие от мезенхимальных стволовых клеток стромально-васкулярная фракция адипозной ткани одобрена для клинического применения ввиду наличия законодательной базы, простых и доступных методов извлечения и обработки. В Федеральном медико-биофизическом центре имени А.И. Бурназяна ФМБА России разрабатываются инновационные методы целенаправленной доставки данных клеток в области повреждения, включая внутрисуставное введение, и длительного сохранения их функциональности с использованием гидрогелей и других основ с повышенным индексом вязкости, а также улучшенными адгезивными свойствами. Такое сочетание методик в дальнейшем может проложить путь для создания новых биомедицинских клеточных продуктов, целенаправленно предназначенных для лечения ожогов.

Накопленные медицинские знания и наработки позволяют осуществлять интегрированное лечение пациентов, страдающих от ожогов и ран, включая устранение дефектов кожного покрова. Оптимизация процесса заживления и качества формирования рубцовой ткани, предотвращение образования рубцовых контрактур в областях, прилегающих к суставам, в свою очередь, в долгосрочной перспективе способствует повышению качества жизни пострадавших.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Karakol P, Bozkurt M. Recent strategic approach in post-burn extremity scars and contractures. *J Plast Surg Hand Surg*. 2021 Jun; 55 (3): 153–161.
2. Askari M, Cohen MJ, Grossman PH, Kulber DA. The use of acellular dermal matrix in release of burn contracture scars in the hand. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Apr; 127 (4): 1593–1599.
3. Blackburn JH 2nd, Boemi L, Hall WW, Jeffords K, Hauck RM, Banducci DR, Graham WP 3rd. Negative-pressure dressings as a bolster for skin grafts. *Ann Plast Surg*. 1998 May; 40 (5): 453–457.
4. Hanasono MM, Skoracki RJ. Securing skin grafts to microvascular free flaps using the vacuum-assisted closure (VAC) device. *Ann Plast Surg*. 2007 May; 58 (5): 573–576.
5. Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Arch Surg*. 2002 Aug; 137 (8): 930–933; discussion 933–934.
6. Stone PA, Hass SM, Flaherty SK, DeLuca JA, Lucente FC, Kusminsky RE. Vacuum-assisted fascial closure for patients with abdominal trauma. *J Trauma*. 2004 Nov; 57 (5): 1082–1086.

7. Tang AT, Okri SK, Haw MP. Vacuum-assisted closure to treat deep sternal wound infection following cardiac surgery. *J Wound Care*. 2000 May; 9 (5): 229–230.
8. Nakayama Y, Iino T, Soeda S. A new method for the dressing of free skin grafts. *Plast Reconstr Surg*. 1990 Dec; 86 (6): 1216–1219.
9. Stokes TH, Follmar KE, Silverstein AD, Weizer AZ, Donatucci CF, Anderson EE, Erdmann D. Use of negative-pressure dressings and split-thickness skin grafts following penile shaft reduction and reduction scrotoplasty in the management of penoscrotal elephantiasis. *Ann Plast Surg*. 2006 Jun; 56 (6): 649–653.
10. Landau AG, Hudson DA, Adams K, Geldenhuys S, Pienaar C. Full-thickness skin grafts: maximizing graft take using negative pressure dressings to prepare the graft bed. *Ann Plast Surg*. 2008 Jun; 60 (6): 661–666.
11. Gáspár K, Erdei I, Péter Z, Dezső B, Hunyadi J, Juhász I. Role of acellular dermal matrix allograft in minimal invasive coverage of deep burn wound with bone exposed – case report and histological evaluation. *Int Wound J*. 2006 Mar; 3 (1): 51–58.
12. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burn Heal*. 2018 Nov 18; 4: 2059513118808773.
13. Medina A, Ghahary A. Fibrocytes can be reprogrammed to promote tissue remodeling capacity of dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem*. 2010 Nov; 344 (1–2): 11–21.
14. Medina A, Brown E, Carr N, Ghahary A. Circulating monocytes have the capacity to be transdifferentiated into keratinocyte-like cells. *Wound Repair Regen*. 2009 Mar-Apr; 17 (2): 268–277.
15. Medina A, Ghahary A. Transdifferentiated circulating monocytes release exosomes containing 14-3-3 proteins with matrix metalloproteinase-1 stimulating effect for dermal fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 2010 Mar-Apr; 18 (2): 245–253.
16. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*. 1994 Nov; 1 (1): 71–81.
17. Jabs A, Moncada GA, Nichols CE, Waller EK, Wilcox JN. Peripheral blood mononuclear cells acquire myofibroblast characteristics in granulation tissue. *J Vasc Res*. 2005 Mar-Apr; 42 (2): 174–180.
18. Kuwana M, Okazaki Y, Kodama H, Izumi K, Yasuoka H, Ogawa Y et al. Human circulating CD14⁺ monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation. *J Leukoc Biol*. 2003 Nov; 74 (5): 833–845.
19. Kodama H, Inoue T, Watanabe R, Yasuoka H, Kawakami Y, Ogawa S et al. Cardiomyogenic potential of mesenchymal progenitors derived from human circulating CD14⁺ monocytes. *Stem Cells Dev*. 2005 Dec; 14 (6): 676–686.
20. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest*. 2007 Sep; 87 (9): 858–870.
21. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Apr; 36 (4): 598–606.
22. Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol*. 2001 Jun 15; 166 (12): 7556–7562.
23. Kao HK, Chen B, Murphy GF, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. *Ann Surg*. 2011 Dec; 254 (6): 1066–1074.
24. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008 Feb 15; 180 (4): 2581–2587.
25. Inokuma D, Abe R, Fujita Y, Sasaki M, Shibaki A, Nakamura H et al. CTACK/CCL27 accelerates skin regeneration via accumulation of bone marrow-derived keratinocytes. *Stem Cells*. 2006 Dec; 24 (12): 2810–2816.
26. Nedeau AE, Bauer RJ, Gallagher K, Chen H, Liu ZJ, Velazquez OC. A CXCL5- and bFGF-dependent effect of PDGF-B-activated fibroblasts in promoting trafficking and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*. 2008 Jul 1; 314 (11–12): 2176–2186.
27. Chesney J, Bacher M, Bender A, Bucala R. The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells *in situ*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997 Jun 10; 94 (12): 6307–6312.
28. Geppert TD, Lipsky PE. Antigen presentation by interferon-gamma-treated endothelial cells and fibroblasts: differential ability to function as antigen-presenting cells despite comparable Ia expression. *J Immunol*. 1985 Dec; 135 (6): 3750–3762.
29. Yang L, Scott PG, Giuffre J, Shankowsky HA, Ghahary A, Tredget EE. Peripheral blood fibrocytes from burn patients: identification and quantification of fibrocytes in adherent cells cultured from peripheral blood mononuclear cells. *Lab Invest*. 2002 Sep; 82 (9): 1183–1192.
30. Chesney J, Bucala R. Peripheral blood fibrocytes: mesenchymal precursor cells and the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Dec; 2 (6): 501–505.
31. Yang L, Scott PG, Dodd C, Medina A, Jiao H, Shankowsky HA et al. Identification of fibrocytes in postburn hypertrophic scar. *Wound Repair Regen*. 2005 Jul-Aug; 13 (4): 398–404.
32. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M, Bucala R. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. *J Immunol*. 1998 Jan 1; 160 (1): 419–425.
33. Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May; 128 (5): 1311–1318. doi: 10.1038/sj.jid.5701178.

34. Fathke C, Wilson L, Hutter J, Kapoor V, Smith A, Hocking A, Isik F. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. *Stem Cells*. 2004; 22 (5): 812–822.
35. Han SK, Yoon TH, Lee DG, Lee MA, Kim WK. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound healing *in vitro*. *Ann Plast Surg*. 2005 Oct; 55 (4): 414–419.
36. Burd A, Ahmed K, Lam S, Ayyappan T, Huang L. Stem cell strategies in burns care. *Burns*. 2007 May; 33 (3): 282–291.
37. Park SR, Kim JW, Jun HS, Roh JY, Lee HY, Hong IS. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Mol Ther*. 2018 Feb 7; 26 (2): 606–617.
38. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001 Apr; 7 (2): 211–228.
39. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002 Dec; 13 (12): 4279–4295.
40. Fujimura J, Ogawa R, Mizuno H, Fukunaga Y, Suzuki H. Neural differentiation of adipose-derived stem cells isolated from GFP transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 22; 333 (1): 116–121.
41. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315–317.
42. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007 May 11; 100 (9): 1249–1260.
43. Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Noncultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. *Stem Cells Int*. 2010 Dec 1; 2010: 532704.
44. Brown SA, Levi B, Lequex C, Wong VW, Mojallal A, Longaker MT. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec; 126 (6): 1936–1946.
45. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg*. 1995 Sep-Oct; 19 (5): 421–425.
46. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*. 2001 Jan; 28 (1): 111–119.
47. Kim WS, Park BS, Sung JH, Yang JM, Park SB, Kwak SJ, Park JS. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2007 Oct; 48 (1): 15–24.
48. Lolli P, Malleo G, Rigotti G. Treatment of chronic anal fissures and associated stenosis by autologous adipose tissue transplant: a pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2010 Apr; 53 (4): 460–466.
49. Bene MD, Pozzi MR, Rovati L, Mazzola I, Erba G, Bonomi S. Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2014 Aug; 46 (4): 242–247.
50. Viard R, Bouguila J, Voulliaume D, Comparin JP, Dionyssopoulos A, Foyatier JL. [Fat grafting in facial burns sequelae]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012 Jun; 57 (3): 217–229.
51. Sultan SM, Barr JS, Butala P, Davidson EH, Weinstein AL, Knobel D et al. Fat grafting accelerates revascularisation and decreases fibrosis following thermal injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Feb; 65 (2): 219–227.
52. Carpaneda CA, Ribeiro MT. Study of the histologic alterations and viability of the adipose graft in humans. *Aesthetic Plast Surg*. 1993 Winter; 17 (1): 43–47.
53. Sarantopoulos CN, Banyard DA, Ziegler ME, Sun B, Shaterian A, Widgerow AD. Elucidating the Preadipocyte and Its Role in Adipocyte Formation: a Comprehensive Review. *Stem Cell Rev Rep*. 2018 Feb; 14 (1): 27–42.
54. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013 Jun; 15 (6): 641–648.
55. Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar; 1842 (3): 358–369.
56. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012; 58 (1): 15–23.
57. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, Payne WG. Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN Obes*. 2014 Feb 20; 2014: 638936.
58. Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H et al. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol*. 2012 Sep 15; 189 (6): 3231–3241.
59. Hu L, Wang J, Zhou X, Xiong Z, Zhao J, Yu R et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*. 2016 Sep 12; 6: 32993.
60. Makino T, Jinnin M, Muchemwa FC, Fukushima S, Kogushi-Nishi H, Moriya C et al. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *Br J Dermatol*. 2010 Apr; 162 (4): 717–723.
61. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2018 Sep 15; 370 (2): 333–342.
62. Ren S, Chen J, Duscher D, Liu Y, Guo G, Kang Y et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT

- and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jan 31; 10 (1): 47. doi: 10.1186/s13287-019-1152-x.
63. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors.* 2007; 31 (3–4): 229–236.
 64. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. Nutrition in wound healing: investigation of the molecular mechanisms, a narrative review. *J Wound Care.* 2019 Oct 2; 28 (10): 683–693.
 65. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jan; 66 (1): 1–10; quiz 11–12.
 66. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Feb; 125 (2): 557–568.
 67. Amini Nik S, Ebrahim RP, Van Dam K, Cassiman JJ, Tejpar S. TGF-beta modulates beta-Catenin stability and signaling in mesenchymal proliferations. *Exp Cell Res.* 2007 Aug 1; 313 (13): 2887–2895.
 68. Widelitz RB. Wnt signaling in skin organogenesis. *Organogenesis.* 2008 Apr; 4 (2): 123–133.
 69. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, Kobayashi T, Kawai Y, Kanemaru SI et al. The efficacy of a novel collagen-gelatin scaffold with basic fibroblast growth factor for the treatment of vocal fold scar. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 May; 11 (5): 1598–1609.
 70. Wang L, Yang J, Ran B, Yang X, Zheng W, Long Y, Jiang X. Small Molecular TGF- β 1-Inhibitor-Loaded Electrospun Fibrous Scaffolds for Preventing Hypertrophic Scars. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017 Sep 27; 9 (38): 32545–32553.
 71. Bu Y, Zhang L, Sun G, Sun F, Liu J, Yang F et al. Tetra-PEG Based Hydrogel Sealants for *In Vivo* Visceral Hemostasis. *Adv Mater.* 2019 Jul; 31 (28): e1901580.
 72. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair Regen.* 2014 Jan-Feb; 22 (1): 14–22.
 73. Atacan K, Özacar M, Özacar M. Investigation of antibacterial properties of novel papain immobilized on tannic acid modified Ag/CuFe₂O₄ magnetic nanoparticles. *Int J Biol Macromol.* 2018 Apr 1; 109: 720–731.
 74. Lawrence JW, Mason ST, Schomer K, Klein MB. Epidemiology and impact of scarring after burn injury: a systematic review of the literature. *J Burn Care Res.* 2012 Jan-Feb; 33 (1): 136–146.
 75. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res.* 2006 Apr; 297 (10): 433–438. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7.
 76. Fei X, Yuan W, Zhao Y, Wang H, Bai S, Huang Q. Papain Ameliorates the MPAs Formation-Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 16; 2018: 3632084. doi: 10.1155/2018/3632084.
 77. Stremnitzer C, Manzano-Szalai K, Willensdorfer A, Starkl P, Pieper M, König P et al. Papain Degrades Tight Junction Proteins of Human Keratinocytes *In Vitro* and Sensitizes C57BL/6 Mice via the Skin Independent of its Enzymatic Activity or TLR4 Activation. *J Invest Dermatol.* 2015 Jul; 135 (7): 1790–1800.
 78. Kumano K, Nishinakamura H, Mera T, Itoh T, Takahashi H, Fujiwara T, Kodama S. Pretreatment of donor islets with papain improves allograft survival without systemic immunosuppression in mice. *Islets.* 2016 Sep 2; 8 (5): 145–155.
 79. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004 May; 18 (7): 816–827.
 80. Yang K, Han Q, Chen B, Zheng Y, Zhang K, Li Q, Wang J. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *Int J Nanomedicine.* 2018 Apr 12; 13: 2217–2263.
 81. Yuan N, Shao K, Huang S, Chen C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023 Jun 15; 240: 124321.
 82. Hudek M, Kubiak-Ossowska K, Johnston K, Ferro VA, Mulheran PA. Chitin and Chitosan Binding to the α -Chitin Crystal: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega.* 2023 Jan 10; 8 (3): 3470–3477.
 83. Zaitsev SY, Savina AA, Zaitsev IS. Biochemical aspects of lipase immobilization at polysaccharides for biotechnology. *Adv Colloid Interface Sci.* 2019 Oct; 272: 102016.
 84. Shang NS, Cui BH, Wang C, Gao H, Xu B, Zhao R, Huo R. A prospective randomized controlled study of the application effect of hydrogel dressings on deep partial-thickness burn wounds after dermabrasion and tangential excision. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021 Nov 20; 37 (11): 1085–1089.
 85. Wang S, Wu S, Yang Y, Zhang J, Wang Y, Zhang R, Yang L. Versatile Hydrogel Dressings That Dynamically Regulate the Healing of Infected Deep Burn Wounds. *Adv Healthc Mater.* 2023 Dec; 12 (30): e2301224.
 86. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg.* 2008 Jan; 32 (1): 82–92.

Статья поступила в редакцию 25.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.09.2024