DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-173-187

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕРМЫ КОЖИ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ БЕСКЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ НА ИХ ОСНОВЕ

Е.В. Сытина[1], А.А. Алексеев[2], А.А. Пантелеев[1, 2]

[1] ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Проблема заживления обширных и глубоких ран и ожогов является чрезвычайно актуальной в современной хирургии. Большинство сложностей в этой области связано с дисфункцией пораженной дермы – соединительно-тканной основы кожи. Без ее полноценного восстановления нельзя ожидать удовлетворительных результатов лечения ран в долгосрочной перспективе. Данный обзор посвящен рассмотрению искусственных бесклеточных скаффолдов для восстановления дермы, а также основным принципам дизайна таких материалов. Выбранные для рассмотрения скаффолды (Integra, Гиаматрикс, SmartMatrix, NovoSorb) уже сегодня активно применяются в клинической практике и отлично себя зарекомендовали. В настоящее время подавляющее большинство коммерческих продуктов для замещения дермы (как и вообще для тканевой инженерии) производится за рубежом. Оценка зарубежного опыта и его применение для разработки отечественных скаффолдов сделают такие продукты более доступными для пациентов.

Ключевые слова: кожная рана, контракция, ожоги, тканевая инженерия, безрубцовое заживление, скаффолд.

MODERN MATERIALS FOR DERMAL SKIN SUBSTITUTE: PRINCIPLES OF PRODUCTION AND MODERN ACELLULAR PRODUCTS BASED ON THEM

E.V. Sytina[1], A.A. Alekseev[2], A.A. Panteleyev[1, 2]

[1] Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

[2] Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

The treatment of extensive and deep wounds and burns remains a highly pressing issue in modern surgery. Many of the associated challenges are linked to dysfunction of the dermis – the connective tissue matrix of the skin. Without its full restoration, achieving satisfactory long-term wound healing outcomes is difficult. This review focuses on artificial acellular scaffolds for dermal regeneration, as well as the fundamental principles underlying their design. The scaffolds discussed (Integra, Giamatrix, SmartMatrix, and NovoSorb) are already widely used in clinical practice today and have demonstrated high effectiveness. Currently, most commercially available dermal substitute products, as well as tissue engineering solutions in general, are manufactured abroad. Therefore, evaluating international experience and applying it to the development of Russian-made scaffolds could significantly improve their accessibility for patients.

Key words: skin wound, contraction, burns, tissue engineering, scarless healing, scaffold.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема заживления обширных и глубоких ран и ожогов является чрезвычайно актуальной в современной хирургии. Общепринятым способом эффективного восстановления обширных раневых поверхностей является кожная пластика с использо-

Для корреспонденции: Сытина Елена Вячеславовна. Адрес: 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1. Тел. (495) 196-71-00, доб. 63-47. E-mail: esytina@mail.ru

Corresponding author: Elena Sytina. Address: 1, Plochad Akademika Kurchatova, Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 196-71-00 *63-47. E-mail: esytina@mail.ru

ванием расщепленного кожного трансплантата [1, 2]. После пересадки такие трансплантаты быстро васкуляризуются и обеспечивают восстановление целостности кожного покрова. При этом, несмотря на решение жизненно важной задачи – восстановления эпидермального барьера, – долгосрочный результат таких операций не всегда предсказуем: нередко наблюдается образование рубцовых деформаций и контрактур, а также снижение чувствительности кожи, нарушение пигментации, появление зуда и болевого синдрома [3]. Большинство этих проблем, весьма характерных для глубоких ранений и обширных ожогов, связано с дисфункцией пораженной дермы – соединительно-тканной основы кожи. Даже при успешном закрытии (эпителизации) раны необходимость в предварительном восстановлении дермального слоя является очевидной, особенно в случае глубоких ожогов с повреждением подлежащих фасций и костно-мышечных структур. Кроме того, в случае обширных ожогов (более 60% поверхности тела) остро стоит проблема дефицита неповрежденной кожи, которую можно использовать для восстановления кожного покрова в качестве аутотрансплантата [4]. Надо отметить, что основной задачей хирурга является восстановление целостности кожного покрова в возможно более короткие сроки, что позволяет уменьшить рубцевание тканей, а также снизить вероятность инфицирования, а значит, и вероятность косметических и функциональных осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде за счет заживления раны первичным натяжением [5]. Без аутотрансплантации эта задача на сегодня неразрешима. А успешное приживление кожного трансплантата возможно только при наличии функциональной дермы.

В последние годы благодаря достижениям в области тканевой инженерии и материаловедения был разработан целый ряд продуктов для замещения кожи. Подобные материалы хотя и не устраняют полностью необходимость в пересадке аутологичной кожи при глубоких ожогах, все же позволяют минимизировать некоторые проблемы практической комбустиологии. В частности, использование искусственных аналогов кожи может обеспечить следующие клинические преимущества:

– эффективную защиту раневой поверхности от инфекции и потери влаги;
– обеспечение стабильной и в то же время биоразлагаемой основы (матрицы или скаффолда) для восстановления структуры дермы;
– возможность введения в раневое поле дополнительного клеточного материала (как аутологичных, так и аллогенных фибробластов), обеспечивающего стимуляцию процесса ранозаживления;
– стимуляцию адекватной синтетической активности фибробластов, в результате которой формируется нормальная, а не фиброзная ткань;
– обеспечение простоты перевязок, снижение их числа и защиту раны от механических воздействий.

На сегодняшний день нет универсального общепризнанного (эталонного) искусственного заменителя кожных покровов. В клинической практике применяется целый ряд заместителей кожи различных типов: продукты на основе консервированной и децеллюляризованной кожи животных и человека (EpiFix, Matriderm, Integra PriMatrix, OASIS Wound Matrix, Alloderm), искусственные аналоги кожи из природных и синтетических полимеров как без клеток (Integra, Pelnac, SmartMatrix, NovoSorb, Hyalomatrix), так и содержащие клеточные компоненты – аллогенные (Orcel) или аутологичные (MyDerm) [6, 7]. Среди отечественных разработок наиболее широкое применение получил биопластический материал «Гиаматрикс» на основе гиалуроновой кислоты [8].

Каждый из этих продуктов обладает своими преимуществами и недостатками, а также специфическими показаниями к применению. Значительно разнится и цена материалов, предлагаемых на современном рынке. В результате выбор конкретного материала является непростой задачей для практического хирурга.

Данный обзор посвящен не столько анализу спектра современных продуктов для замещения/восстановления кожных покровов при обширных ранениях или ожогах (подобные обзоры были опубликованы ранее [6, 7, 9, 10]), сколько рассмотрению специфического сегмента этого рынка – искусственным бесклеточным скаффолдам для восстановления дермы. Для анализа были выбраны продукты, которые активно применяются в зарубежной клинической практике при обширных поражениях и глубоких сложных ранах и хорошо себя зарекомендовали (Integra, SmartMatrix, NovoSorb).

Дермальные скаффолды, как правило, применяются на первом этапе лечения и служат основой для формирования провизорного матрикса под защитой полимерного слоя, временно выполняющего функции эпителия: прежде всего защиты от инфекций и высыхания (рис. 1). Такие материалы хранятся готовыми к использованию, не требуют времени и ресурсов на подготовку и культивирование клеток, позволяют направлять процессы заживления в сторону формирования нормальной ткани. Их использование предполагает последующее восстановление эпидермиса – второй этап (рис. 1) – за счет использования расщепленного перфорированного лоскута или биоинженерного культивированного эпителия в виде

пласта либо в составе двуслойных тканеинженерных конструкций.

В настоящее время подавляющее большинство продуктов для замещения дермы (как и коммерческих продуктов для тканевой инженерии в целом) производится за рубежом. Оценка зарубежного опыта, разработка и производство отечественных скаффолдов сделают такие продукты более доступными для российских пациентов, прежде всего с точки зрения их стоимости.

ФАЗЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Раневой процесс, или процесс заживления – комплекс местных и системных реакций организма, развивающихся с момента ранения до полного заживления [11]. Раневой процесс имеет три фазы, последовательно сменяющие друг друга: фаза воспаления, фаза регенерации (пролиферативная фаза) и фаза ремоделирования ткани (фаза рубцевания).

Первая фаза направлена на поддержание гомеостаза, она начинается сразу после ранения и продолжается обычно до нескольких дней. В этой начальной стадии ранозаживления инициируются регуляторные каскады, контролирующие процесс свертывания крови и вазоконстрикции, происходит образование фибринового сгустка, служащего затем субстратом для миграции клеток. Особенностью этой фазы является активное привлечение в область ранения различных типов клеток и широкого спектра регуляторных факторов, что запускает воспалительный процесс. А ее результатом становится освобождение раны от некротизированных тканей. За вазоконстрикцией следует вазодилатация, в процессе которой тромбоциты проникают в ткань и вносят свой вклад в формирование первичного матрикса для миграции клеток, а также способствуют инфильтрации лейкоцитами места повреждения.

И тромбоциты, и лейкоциты, мигрирующие в рану в ходе фазы воспаления, выделяют множество факторов, стимулирующих синтез коллагена, ангиогенез, трансформацию фибробластов в миофибробласты, а также реэпителизацию [12]. На этой, второй, стадии ранозаживления наряду с миграцией местных фибробластов вдоль фибриновых волокон и началом эпителизации с краев раны активируется образование новых сосудов (ангиогенез). В результате в фазе пролиферации в зоне повреждения происходит восстановление сосудистой сети. Процесс реэпителизации обеспечивается кератиноцитами, мигрирующими с краев раны, а также делением эпителиальных стволовых клеток волосяных фолликулов и потовых желез. Под эпителием идет активное формирование грануляционной ткани, что отмечает переход к следующей, третьей стадии ранозаживления. Данный этап характеризуется высокой концентрацией фибробластов, гранулоцитов, макрофагов, формированием большого числа капилляров и слабо организованных пучков коллагеновых фибрилл. Завершение фазы пролиферации является также и началом фазы ремоделирования ткани. Основную роль на этом этапе играют фибробласты. Именно они отвечают за образование коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, поддерживают баланс между синтезом и деградацией его составляющих.

В процессе заживления раны компоненты внеклеточного матрикса претерпевают ряд изменений.

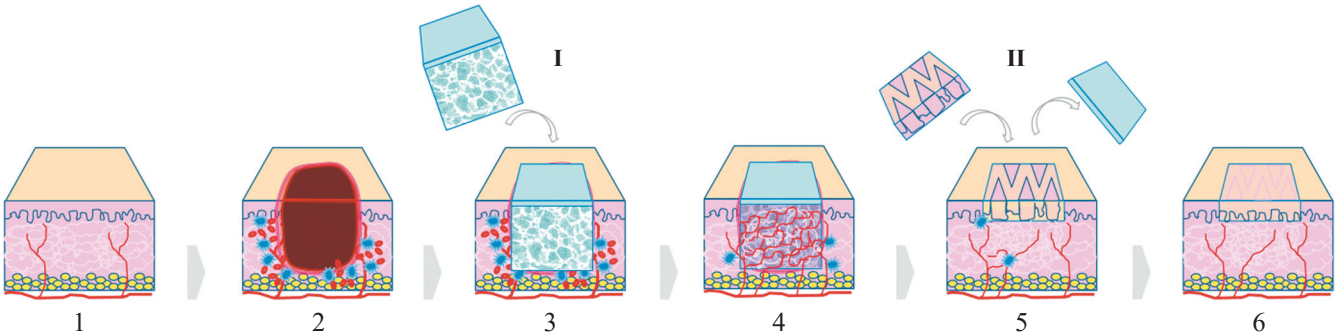

Рис. 1. Схема применения искусственных заместителей дермы при двухэтапном лечении глубоких кожных ран: этап I – восстановление дермального слоя с помощью скаффолда; этап II – восстановление эпидермального барьера с помощью расщепленного лоскута (1 – неповрежденная кожа; 2 – полнослойная кожная рана; 3 – установка дермального скаффолда с защитным слоем после хирургической обработки раны; 4 – восстановление дермы и сосудистой сети под защитным слоем; 5 – удаление защитного слоя и пересадка расщепленного лоскута на восстановленную дерму; 6 – зажившая рана)

Fig. 1. Schematic representation of the use of artificial dermal substitutes in the two-stage treatment of deep skin wounds: Stage I – restoration of the dermal layer using a scaffold; Stage II – restoration of the epidermal barrier using a split-thickness skin graft. 1 – intact skin; 2 – full-thickness skin wound; 3 – placement of a dermal scaffold with a protective layer after surgical debridement; 4 – regeneration of the dermis and vascular network beneath the protective layer; 5 – removal of the protective layer and transplantation of a split-thickness flap onto the regenerated dermis; 6 – healed wound

Коллаген III типа, сформированный во время пролиферативной фазы, замещается более плотным коллагеном I типа – маркером фазы ремоделирования. На этой стадии инициируется контракция тканей за счет трансформации фибробластов в миофибробласты, что ведет к стагиванию краев раны и сокращению ее поверхности [12]. Для кожных ран контракция межклеточного матрикса дермы является частью нормального процесса заживления. Миофибробласты генерируют сократительную силу, которая необходима для закрытия раны и ремоделирования поврежденной ткани, но их чрезмерная активность ведет к формированию грубых рубцов. В норме активность миофибробластов сходит на нет после того, как рана заживает. При этом экспрессия гладкомышечного α-актина миофибробластами снижается, и они подвергаются апоптозу [13].

Физиологически процесс заживления раны завершается образованием рубца, выраженность которого непосредственно связана со степенью воспалительной реакции на первом этапе заживления. По мнению I. Yannas, одного из ведущих исследователей процессов ранозаживления и регенерации тканей, контракция первична по отношению к рубцеванию [14]. В процессе эволюции наземных позвоночных, включая млекопитающих, способность к быстрой контракции раны, вероятно, стала одним из ключевых адаптивных факторов, поскольку она позволяет быстро минимизировать раневую поверхность, и следовательно, потерю жидкости организмом и вероятность инфицирования раны. Как показали Jiang et al., при глубоких поражениях кожи у мышей фибробласты мигрируют в рану, в том числе и из подкожной фасции, и образуют скопления, «объединяя усилия» для контракции раны за счет взаимодействия друг с другом. Этот процесс идет с участием белка межклеточной адгезии N-кадгерина [15, 16]. Белки кадгерины принимают непосредственное участие в механотрансдукции – передаче механических сигналов от клетки к клетке. Как было недавно показано, разрушение сенсорного звена в цепи сигналов механотрансдукции (то есть в конечном итоге подавление контракции) способствует регенерации [17]. Это наблюдение имеет особенно важное значение для крупных организмов, включая человека, где ткани в норме испытывают значительные механические нагрузки.

Способность к ранозаживлению значительно отличается на разных этапах индивидуального развития организма. Hess в 1954 году первым показал, что при нанесении раны плоду овцы она заживает без образования рубца [18], что характерно для настоящей, эпиморфной регенерации, к которой взрослые млекопитающие, включая человека, не способны. Было обнаружено, что у всех млекопитающих способность к регенерации зависит от стадии развития плода [19]. Переход между безрубцовым заживлением и заживлением с образованием рубцов совпадает с моментом формирования сосудов, волосяных фолликулов и полноценного внеклеточного матрикса кожи, а также формированием воспалительной реакции [20]. Это наблюдение хорошо согласуется с положением, что именно восстановление структуры стромы является ключевым фактором при заживлении.

КЛАССИФИКАЦИИ ПРОДУКТОВ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КОЖНЫХ РАН

На сегодняшний день на международном рынке высокотехнологичных продуктов для восстановления кожных покровов присутствует несколько десятков разнообразных материалов. Причем в силу их высокой востребованности и в результате бурного развития медицинских технологий производство этих материалов активно переходит от «ручной работы» на промышленный массовый уровень. Например, компанией CUTISS AG (Швейцария) недавно было анонсировано полностью автоматизированное получение тканеинженерного продукта DenovoSkin™ для индивидуальной терапии на основе собственных клеток кожи пациента и коллагенового геля [21]. В частности, применение DenovoSkin™ в сочетании с рядом других материалов позволило спасти 14-летнего пациента с ожогами 95% общей поверхности тела [22]. Интенсивное масштабирование производства широкого спектра замещающих кожу продуктов требует их классификации, позволяющей практикующему врачу более эффективно ориентироваться на современном рынке этих материалов.

Классификация продуктов для заместительной терапии кожи совершенствовалась параллельно с развитием этой области. Общим для всех систем классификации был фокус на соответствие материала замещаемому слою кожи: эпидермальные, дермальные или комбинированные заменители. Подобное разделение функционально соответствует стандартной классификации ожогов и других ран по глубине повреждения [10]. В основу других вариантов классификации замещающих кожу продуктов было положено распределение по группам в зависимости от типа используемого материала, наличия клеточного компонента и т. д. Таким образом, один и тот же продукт может быть отнесен к нескольким разным группам, в зависимости от выбранного для классификации параметра (табл.). Вместе с тем ключевой характеристикой для включения продукта в ту или иную группу, безусловно, является разделение на временные и постоянные заменители кожи.

К постоянным заменителям (скаффолдам) относятся материалы, которые обеспечивают восстановление части или всей структуры кожи и остаются

в раневом ложе, не удаляются даже после наложения аутологичного кожного лоскута. Назначением постоянных заменителей кожи является обеспечение матричной основы для синтеза новой здоровой дермы мигрирующими в раневое поле клетками, формирующими нормальную, а не рубцовую ткань. Исключительно эпидермальные конструкции (например, кератиноцитарные пласты) сами по себе не способны обеспечить устойчивый эффект реэпителизации раны при отсутствии жизнеспособной дермы. Поэтому на первом этапе обязательно должно быть обеспечено именно восстановление дермы.

В отличие от постоянных (скаффолдов) временные заменители кожи, как правило, не достигают полной интеграции с раневым ложем. Они должны плотно прилегать к поверхности раны, способствуя заживлению, защищая, уменьшая потерю воды и ускоряя эпителизацию. Цель временных заменителей кожи – в отсутствие эпителиального барьера обеспечить оптимальные условия для восстановления тканей: влажную среду, защиту раны от потери воды и бактериальной инвазии, снижая при этом количество и болезненность перевязок.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИЗАЙНА СКАФФОЛДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ КОЖНЫХ РАН

В составе большей части органов присутствуют два основных компонента: паренхима (основная функционально-активная ткань органа, обеспечивающая его специализированные функции) и строма (поддерживающая соединительно-тканная основа органа, придающая форму и обеспечивающая его механические свойства). Если говорить о коже (самом крупном органе человека), то ее паренхима – это прежде всего эпидермис и его производные, а строма – это дерма, обеспечивающая механическую прочность, кровоснабжение и иннервацию. Многолетние исследования процесса восстановления поврежденных органов и тканей человека показали, что при наличии неповрежденной стромы элементы паренхимы способны к полному восстановлению структуры и функций. Напротив, в отсутствие стромы регенерация паренхимы невозможна. Таким образом, восстановление стромы является основной задачей регенеративной терапии [23]. В коже именно взаимодействие кератиноцитов эпидермиса со стромой (дермой) опосредует адекватные миграцию и адгезию этих клеток, необходимые для заживления кожной раны.

Следует отметить исключительно важную роль ключевого компонента стромы – внеклеточного матрикса, как в процессе развития, так и при восстановлении органа. Внеклеточный матрикс – это динамичная структура из фибриллярных структурных белков, гликозаминогликанов, протеогликанов и связанных с матриксом регуляторных факторов. Внеклеточный матрикс является не только комплексным продуктом деятельности клеток, он и сам осуществляет регуляторное и направляющее воздействие на клетки, в том числе при заживлении и формировании рубца [24, 25]. Известно, что механические характеристики среды оказывают на клетку влияние ничуть не меньшее, чем молекулярные сигналы. Способности клетки к пролиферации, миграции и дифференцировке, а также малигнизация и старение напрямую

Таблица

Классификация продуктов для заместительной терапии кожи: курсивом выделены продукты, доступные в РФ, жирным шрифтом – рассматриваемые в данном обзоре [10]

Classification of skin substitute therapy products. Products available in the Russian Federation are presented in italics, and those discussed in this review are presented in bold [10]

Основное свойство	Подгруппы	Примеры продуктов
Постоянство (неудаляемость)	Временные	*Аллографты* (например, TheraSkin), *амниотическая мембрана* (например, Epifix), Biobrane, *Suprathel*, *Alloderm*, Apligraf
	Постоянные (неудаляемые)	**Biodegradable Temporising Matrix (BTM)**, **Integra**, Matriderm, **SmartMatrix**, ***Гиаматрикс (G-DERM)***
Источник материала	Биологические	*Аллографты*, *амниотическая мембрана*, *Alloderm*, Apligraf, Matriderm
	Биосинтетические	**Integra**, Biobrane, Dermagraft, *Гиаматрикс*, **SmartMatrix**
	Синтетические	**Biodegradable Temporising Matrix (BTM)**, *Suprathel*
Количество слоев	Однослойные	*Alloderm*, Matriderm, *Suprathel*, кератиноцитарные пласты – аутографт, *Гиаматрикс,* SmartMatrix
	Двуслойные	Biobrane, **Integra**, BTM, OrCel, **Biodegradable Temporising Matrix (BTM)**
Замещаемый слой	Эпидермальные	Epicel, Recell, *Suprathel*, Cultured Epithelial autograft, Biobrane
	Дермальные	*Alloderm*, Dermagraft, Matriderm, **SmartMatrix**
	Полнослойные	*Аллографты*, Apligraf, **Integra**, **BTM**
Клеточный компонент	Бесклеточные	**Integra**, **BTM**, Matriderm, Biobrane, *Suprathel*, *Гиаматрикс*, **SmartMatrix**
	С клетками	*Аллографты*, Epicel, Recell, Apligraf, Dermagraft, OrCel

связаны с жесткостью окружающего матрикса и распределением механической нагрузки [26, 27]. Все это в полной мере относится и к кожным покровам.

Для того чтобы быть эффективным, заменитель дермы должен удовлетворять ряду требований, сформулированных еще несколько десятилетий назад сотрудниками Массачусетского университета (США) Яннасом и Бурке (I.V. Yannas и J.F. Burke). Иоаннис Яннас (Ioannes Yannas) является автором серии классических работ, в которых изложены основные принципы дизайна скаффолдов для регенерации тканей, в первую очередь дермы кожи и периферических нервов [28–30]. Эти работы постулируют, что контракция раны и процесс регенерации (полное восстановление структуры и функции ткани) являются взаимоисключающими процессами. Исходя из этого, регенерация кожи у взрослых млекопитающих может быть достигнута путем контроля над контракцией [31, 32], в частности, с помощью замещающих поврежденную дерму скаффолдов с определенными свойствами.

В идеальном случае после выполнения своих функций помещенный в рану скаффолд должен подвергнуться биодеградации, чтобы не вызывать долговременные нарушения механического и химического гомеостаза ткани, которые чреваты хронизацией воспаления, формированием кальцификатов [33, 34] и даже перерождением эпителиального компонента.

Таким образом, поскольку требуется биоразлагаемый скаффолд, который в конечном итоге организм заместит новой тканью, нет необходимости создавать конструкцию, в точности имитирующую все функциональные свойства дермы. Необходима конструкция, которая возьмет на себя роль среды для формирования новой соединительной ткани. Для успешного выполнения этой задачи должен быть выполнен ряд условий.

Во-первых, жесткость материала на изгиб должна быть достаточно малой, чтобы позволить ему плотно прилегать к поверхности раневого ложа. Это позволит избежать формирования воздушных пузырей между раневым ложем и материалом. Боковое смещение материала по раневому ложу можно свести к минимуму за счет усиления адгезионной связи между соприкасающимися поверхностями. Исключительную важность адгезии при использовании заменителей кожи постулирует и глава компании PermeaDerm, Inc. (США) Aubrey Woodroof, создатель временных искусственных покрытий (высокотехнологичных повязок) Biobrane и AWBAT [35]. Во-вторых, эффективное закрытие раны также требует обеспечения оттока жидкости через материал. В-третьих, срок службы (время биодеградации) конструкции должен быть сопоставим со временем нормального заживления (для резаной раны кожи он составляет 3–4 недели) [36]. Кроме того, регенеративно активные каркасы должны соответствовать четко определенным требованиям к структуре: пористость должна превышать 95%, структура пор – открытая с очень большим значением удельной поверхности (отношение общей поверхности пор каркаса в мм^2 к объему каркаса в мм^3). Для поддержания способствующей регенерации клеточной активности средний диаметр пор искусственного матрикса должен быть в диапазоне 20–125 мкм (рис. 2, б). Скаффолды, поры которых намного меньше 20 мкм, не позволяют клеткам проникать внутрь (рис. 2, а). При размерах более 125 мкм доступная поверхность пор материала будет недостаточной для прямого контакта со всеми мигрирующими клетками. При чрезмерном размере пор материал больше способствует взаимодействию «клетка–клетка», а не «клетка–матрикс» (рис. 2, в), и соответственно, формированию клеточных кластеров из ориентированных миофибробластов [23].

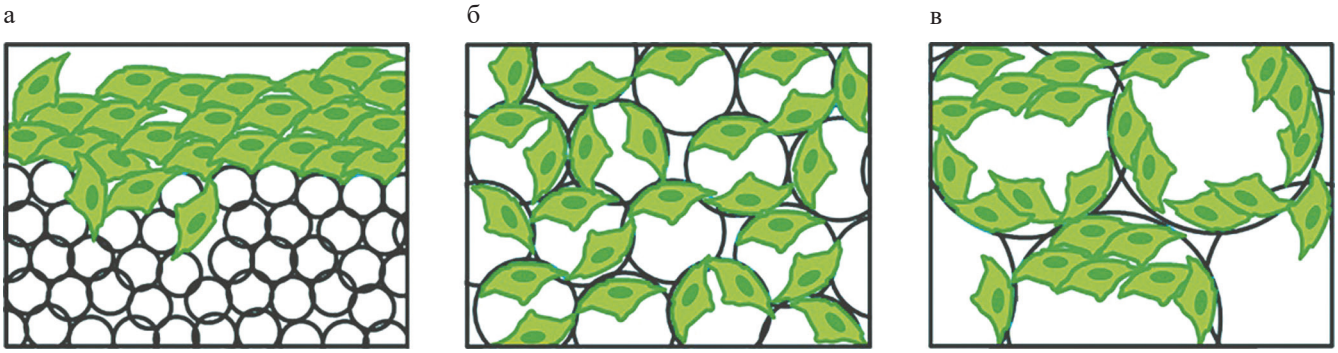

Рис. 2. Влияние размера пор на регенеративную активность скаффолда: а – поры слишком малы для проникновения фибробластов внутрь материала; б – оптимальный размер пор позволяет каждой клетке контактировать с материалом; в – слишком большие поры способствуют формированию кластеров миофибробластов

Fig. 2. Effect of pore size on the regenerative activity of the scaffold: a – pores are too small for fibroblasts to penetrate the material; б – optimal pore size allows effective cell–material interaction; в – excessively large pores promote the formation of myofibroblast clusters

Миграция фибробластов в область повреждения и трансформация их в сократительные миофибробласты при заживлении является генератором контракции. При нормальном течении этого процесса контракция обеспечивает быстрое уменьшение площади поверхности раны и способствует ее закрытию и восстановлению барьера [12]. После выполнения своей задачи миофибробласты исчезают из раны посредством апоптоза [13]. Если этот процесс нарушен, избыточная активность миофибробластов приводит к формированию грубых рубцов и контрактур.

Опираясь на опыт многолетней экспериментальной работы и многочисленные клинические наблюдения, I.V. Yannas и J.F. Burke разработали и запатентовали первый коммерческий «искусственный заместитель кожи» Integra.

INTEGRA DERMAL REGENERATION TEMPLATE

Integra Dermal Regeneration Template (Integra DRT, Life Sciences Corp., New Jersey, США) – первый одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США в 1996 году заместитель кожи для лечения ожогов третьей степени и рубцовых контрактур. Integra DRT – двуслойный скаффолд из очищенного коллагена бычьих сухожилий, сшитого с хондроитин-6-сульфатом – гликозаминогликаном из акульего хряща [37]. Материалы для тканевой инженерии на основе природных полимеров животного происхождения обладают неоспоримыми преимуществами, обеспечивая для клеток среду, приближенную к естественной: предоставляют детерминанты для адгезии и миграции клеток, участвуют в молекулярном сигналинге. Эти полимеры представлены фибриллярными белками и их производными (коллаген, желатин, эластин, фибрин), а также гликозаминогликанами (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат). Причем фибриллярные белки служат формообразующим компонентом скаффолда, а гликозаминогликаны обеспечивают удержание воды и депонирование активных факторов, модулируют иммунный ответ. Высокомолекулярные гликозаминогликаны обладают также и противовоспалительным действием [38].

Integra DRT представляет собой трехмерную белковую сеть (губку) с оптимизированным размером пор в диапазоне 20–125 мкм и высокой плотностью белковых лигандов для клеточных рецепторов адгезии интегринов α1β1 и α2β1 (расстояние между лигандами менее 200 мкм). Время деградации Integra в ране около 30 дней. Integra может поставляться со съемным силиконовым слоем, который действует как временный аналог эпидермиса. Срок годности Integra DRT составляет 2 года. Кожа, восстановленная с применением Integra, демонстрировала значительное улучшение подвижности, мягкости, чувствительности и внешнего вида, по оценке пациентов через 2 года после операции. Гистологический анализ восстановленной кожи во всех образцах выявил коллагеновые и эластиновые волокна, хотя и в аномальном расположении. Нервные волокна были идентифицированы во всех образцах в ретикулярном слое дермы. Придатки кожи не восстанавливались, остатков материала не было обнаружено ни в одном из случаев [39]. Integra DRT продемонстрировала отличные результаты по приживаемости при лечении обширных инфицированных ожоговых ран [40]. Наряду с очевидными достоинствами у этого материала есть и недостатки, которые свойственны и другим материалам на основе коллагена – это, в первую очередь, высокая стоимость, а также невысокая устойчивость к инфицированию.

Integra DRT является наиболее известным и широко используемым материалом для замещения кожи при лечении ран и ожогов и нередко служит в качестве эталона (референсного стандарта) как для применяемых в клинике материалов, так и при разработке новых скаффолдов на основе натуральных и синтетических компонентов, например таких материалов, как Pelnac [41], Nevelia [42] и Matriderm [43]. Поиски возможностей дальнейшей оптимизации технологии Integra DRT, так же, как и поиск альтернативных решений, продолжаются исследователями разных стран. Например, был предложен нетканый пористый (диаметр пор 20–198 мкм) пуллулан-желатиновый скаффолд, который через 20 дней после операции продемонстрировал по сравнению с Integra DRT более быструю биодеградацию, увеличенное количество грануляционной ткани и усиленное отложение волокон коллагена [44]. Другой скаффолд – DermiSphere™ – был изготовлен полностью из коллагена I типа путем внедрения более плотных микросфер (1% ателоколлаген) в менее плотный гидрогель (0,3% телоколлаген) [45, 46]. В экспериментах *in vivo* этот материал продемонстрировал более быструю (в течение 7 дней) васкуляризацию, и как следствие, лучшую приживаемость расщепленного лоскута по сравнению с Integra DRT. Снижение сроков заживления, по мнению авторов, позволяет снизить инфицирование и в конечном счете перейти от двухстадийного хирургического лечения ран и ожогов к одностадийному: одновременному наложению заместителя дермы и расщепленного лоскута. В исследованиях *in vivo* было также показано, что предварительный засев Integra фрагментами микроваскулярного русла, полученными из жировой ткани (ad-MVF), заметно улучшает васкуляризацию, лимфангиогенез и интеграцию дермального матрикса в течение первых 14 дней после имплантации [47].

ГИАМАТРИКС

Среди отечественных разработок наиболее широкое применение получил материал на основе фотохимически наноструктурированной гиалуроновой кислоты – биопластический материал «Гиаматрикс» (или гистоэквивалент-биопластический материал G-DERM) [48]. Будучи основным полисахаридным компонентом внеклеточного матрикса, гиалуроновая кислота играет важную роль в организации тканевой архитектуры и регуляции клеточных функций [49].

Применение технологии фотохимического структурирования, основанной на фотохимической полимеризации растворов гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса, позволяет получить биопластический материал в виде пленки толщиной 65–350 мкм. В лиофилизированном состоянии материал легко моделируется под форму и размер раневого дефекта, в условиях влажной среды гидратируется и адгезирует к подлежащей поверхности, сохраняя при этом морфоструктурную стабильность [50]. Благодаря эластичности и прекрасным адгезивным свойствам «Гиаматрикс» строго повторяет микрорельеф поверхности, на которую укладывается. Положительным отличием данного биоматериала является практически полное отсутствие в нем коллагена и других белковых примесей, что обеспечивает высокий уровень биологической безопасности и низкую антигенность. Готовый материал хранится в лиофилизированном состоянии при температуре +4 °C в течение 36 месяцев. Этот не имеющий аналогов материал, с одной стороны, эффективно работает как повязка, создавая условия для заживления раны, с другой – проявляет свойства скаффолда.

«Гиаматрикс» применяется не только для восстановления кожных покровов, включая лечение вялогранулирующих ран и трофических язв [8, 51, 52], но и для восстановления барабанной перепонки при плановых слухоулучшающих реконструктивных операциях и при оказании экстренной микрохирургической помощи больным с разрывом барабанной перепонки [53]. Однако на сегодняшний день наиболее широко материал «Гиаматрикс» применяется в косметологии, на его основе выпускается целый спектр соответствующих продуктов [54].

SMART MATRIX

Новый бесклеточный готовый к применению заместитель дермы Smart Matrix® (компания Smart Matrix Limited – SML, Великобритания) представляет собой фибрин-альгинатную губку, химически стабилизированную EDC/NHS (N-этил-N’-[3-диметиламинопропил]карбодиимид/N-гидроксисукцинимид). Фибрин наряду с коллагеном находится в фокусе внимания биомедицины не один десяток лет. На сегодняшний день он подробно изучен и широко используется как в медицине (хирургический клей, стоматология и др.), так и в новых экспериментальных биоинженерных разработках [55].

Биологическая функция фибрина связана с контролем гемостаза. Он играет ключевую роль в образовании кровяных сгустков. Волокна фибрина формируют сеть, которая не только останавливает кровотечение, но и служит основой для заживления раны, обеспечивая барьер для защиты от инфекции и поддерживая регенерацию тканей. Поэтому в регенеративной медицине так эффективны искусственные скаффолды на основе фибрина, являющегося естественным субстратом для миграции клеток разных типов, включая клетки-предшественники сосудов. На ранних стадиях ранозаживления фибрин действует как временный матрикс, поддерживающий мигрирующие лейкоциты и действующий как резервуар для факторов роста. На последующих стадиях фибриновая сеть поддерживает реэпителизацию, ангиогенез и формирование волокон межклеточного матрикса, выступая фактически в качестве естественного скаффолда. Без формирования фибринового провизорного матрикса процесс заживления нарушается, останавливаясь на стадии воспаления. Также фибрин посредством различных механизмов защищает организм от бактериальной инфекции, обеспечивая физический барьер, захват бактерий в фибриновую сеть и направляя активность иммунных клеток [56, 57]. Фибрин противостоит инфекции значительно лучше, чем коллаген. Мембраны из обогащенного тромбоцитами фибрина продемонстрировали более высокие барьерные свойства по отношению к *S. aureus* и лучшую способность стимулировать заживление ран по сравнению с двумя коммерчески доступными коллагеновыми мембранами [58]. Важно отметить, что не только присутствие фибрина в ходе закрытия раны, но и его своевременное удаление из раны на финальных этапах этого процесса необходимо для успешного заживления.

Природные волокна фибрина обладают уникальными свойствами. Комбинированная атомно-силовая флуоресцентная микроскопия показала, что отдельные волокна фибрина демонстрируют исключительную эластичность и могут быть растянуты на ~330% без разрыва, подобно тому, что наблюдается в паутине. Эти показатели являются самыми высокими среди всех белковых волокон. После разрыва фибринового волокна его части сокращаются почти до своей первоначальной длины [59].

Основным компонентом Smart Matrix® является человеческий фибрин. Для получения Smart Matrix исходные компоненты (фибриноген, тромбин, хлорид кальция и альгинат) перемешиваются на высокой скорости, и полученная вспененная масса заливается в форму для полимеризации [60]. Формирующийся

скаффолд имеет средний размер пор около 200 мкм (от 50 до 400) и пористость более 90% [61]. Полученный таким образом материал покрывается затем силиконовой мембраной [60, 62].

Данные доклинических и ранних клинических исследований показывают, что Smart Matrix® стимулирует заживление ран даже без использования дополнительной пересадки расщепленного лоскута [63]. Регенераторный потенциал Smart Matrix® оценивался *in vivo* на полнослойных ранах свиней и сравнивался по эффективности с рядом стандартных методов лечения: с пересадкой аутологичного расщепленного кожного лоскута без скаффолда и с использованием двух других дермальных скаффолдов – Matriderm и Integra [61]. В этом исследовании Matriderm и Integra использовались совместно с пересадкой аутологичного расщепленного кожного лоскута в соответствии с инструкциями производителей. Smart Matrix, напротив, тестировался без использования кожного трансплантата. Согласно гистологической оценке, Smart Matrix® начал разрушаться к 10-му дню и полностью резорбировался между 20-м и 30-м днем. Это медленнее, чем наблюдалось для скаффолда Matriderm, но быстрее, чем при применении Integra. В отличие от медленно деградирующей Integra как Matriderm, так и Smart Matrix вызвали появление гигантских многоядерных клеток инородных тел. Также Smart Matrix был очень эффективен с точки зрения реваскуляризации вновь формирующейся ткани [61].

Помимо Smart Matrix существуют и другие разработки на основе фибрина. Zhou et al. показали, что высокопористый материал из смеси фибрина и поливинилового спирта, полученный методом синтеза по эмульсионным матрицам (emulsion templating), ускоряет заживление, обладает проангиогенными свойствами и отличной биосовместимостью [64].

Также разработаны продукты на основе фибрина с культивированными клетками – например MyDerm® Skin Substitute (Малайзия), представляющий собой двуслойный фибриновый гель [65], или UGRSKIN (Испания) – фибрин-агарозный гель [66], оба содержащие аутологичные клетки пациента.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ БИОРАЗЛАГАЕМЫЙ ПРОВИЗОРНЫЙ МАТРИКС NOVOSORB® BTM

Хотя синтетические материалы не могут сравниться с натуральными по способности имитировать естественную микросреду для эффективного поддержания клеточной активности, они дешевле, обладают лучшей механикой и исключают возможность передачи инфекций. Кроме того, использование синтетических материалов не создает этических проблем.

Биоразлагаемый провизорный матрикс NovoSorb (Biodegradable Temporising Matrix – BTM, компания PolyNovo Ltd, Порт-Мельбурн, Виктория, Австралия) представляет собой полностью синтетический дермальный скаффолд – губку с открытыми порами – из биоразлагаемого пенополиуретана (срок биоразложения 12–18 месяцев), с временным небиоразлагаемым полиуретановым покрытием с отверстиями для отвода жидкости. Этот полностью синтетический материал, не содержащий продуктов животного происхождения, весьма удобен в применении, относительно дешев и может производиться в больших объемах [9]. Его легко транспортировать и хранить, можно использовать в полевых условиях. Материал успешно противостоит контракции, хорошо прилегает к ране, не подвержен преждевременной отслойке верхнего «эпидермального» слоя. Сравнительные исследования NovoSorb BTM и IntegraDRT на мышах показали, что через две недели NovoSorb BTM демонстрирует более развитую сосудистую сеть, хотя при этом наблюдалась и более выраженная воспалительная реакция [67]. Однослойный (без покрытия) NovoSorb® BTM был впервые использован в клинике в 2014 году для лечения пролежней параллельно с использованием метода терапии отрицательным давлением (negative pressure wound therapy) [68]. Впоследствии, после доработки (добавления верхнего небиоразлагаемого слоя), область применения этого продукта была значительно расширена. В частности, было показано, что BTM безопасен и дает хорошие результаты в долгосрочной перспективе (наблюдения более 4 лет) при лечении сложных ран: обширных ожогов, диабетических язв, при некротизирующем фасциите [69–71], для восстановления кожного покрова после резекции опухолей, при остеомиелите, в хирургии кисти [72]. При этом лечение ран проводилось в 2 этапа: закрытие раны NovoSorb BTM и последующее наложение аутологичного расщепленного лоскута. За годы использования NovoSorb BTM в клинической практике был сделан ряд важных наблюдений. Во-первых, BTM может успешно использоваться на инфицированных ранах в комбинации с антибиотикотерапией. Во-вторых, он может давать положительный эффект даже при наложении на оголенную кость. В-третьих, NovoSorb BTM успешно приживается на ранах, подвергающихся постоянному давлению [72]. Кроме того, NovoSorb BTM гораздо доступнее по сравнению с другими материалами – он почти в четыре раза дешевле, чем Integra ($8.50/см^2 в сравнении с $31.50/см^2) [73]. Было показано, что NovoSorb® BTM деградирует в раневом поле в течение 6 месяцев [74, 75]. Таким образом, недорогой однокомпонентный и полностью синтетический скаффолд оказался удобным, доступным и практически универсальным продуктом для восста-

новления соединительной ткани – не только дермы кожи, но и фасций.

МАТЕРИАЛЫ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЭЛАСТИНА

Особого внимания при решении проблемы ранозаживления заслуживают вопросы восстановления эластичности кожи, что непосредственно связано с качеством послеоперационной жизни пациентов. Несмотря на то что в коже эластин составляет всего 2–3% сухого веса ткани [76], он играет существенную роль в обеспечении ее эластичности и упругости, а также устойчивости к механической «усталости» тканей, которые постоянно подвергаются деформации (сосуды, легкие, кожа, ткани опорно-двигательного аппарата). В коже дермальные фибробласты являются основным продуцентом тропоэластина – растворимого предшественника эластина. Гладкомышечные и эндотелиальные клетки также способны его синтезировать. Эластин кодируется геном *ELN* [77] и синтезируется в виде мономера тропоэластина массой 60–70 кДа. Сеть зрелых волокон эластина собирается *in situ.* Это иерархически организованный многоступенчатый процесс, называемый эластогенезисом. После секреции продуцирующими клетками тропоэластина в межклеточный матрикс молекула эластина подвергается сборке и последующей сшивке на каркасе из микрофибрилл с образованием нерастворимого конечного продукта – эластина [78]. Формирование эластиновой сети кожи происходит в перинатальный период и замедляется до минимума уже в раннем детстве [76]. Период полураспада эластина составляет 74 года, это наиболее стабильный из известных белков [79]. У взрослых людей восстановление эластинового каркаса после повреждения тканей затруднено, это одна из причин, почему проблемы пациентов с обширными рубцами так тяжело поддаются коррекции. При развитии рубца формируется фиброзная ткань, состоящая главным образом из плотно упакованных параллельных волокон коллагена I типа и по своим механическим свойствам значительно отличающаяся от нормальной [80, 81]. Рубцовая ткань обладает большей жесткостью при меньшей гибкости и прочности и гораздо меньшей эластичности.

Эластиновые волокна есть в составе натуральных децеллюляризованных скаффолдов. Например, Matriderm (MedSkin Solutions AG, Германия) – трехмерный коллаген-эластиновый скаффолд, получаемый из децеллюляризованной дермы крупного рогатого скота с добавлением гидролизата эластина, скаффолд ничем не стабилизирован [82]. Matriderm демонстрирует высокую эффективность при лечении глубоких и сложных ран. Тем не менее коммерческое получение искусственных скаффолдов с волокнами эластина на сегодня остается нерешенной задачей, поскольку воспроизвести *in vitro* сложный многоступенчатый процесс сборки сети полноценных зрелых молекул эластина в необходимом количестве достаточно проблематично, также как и эффективно выделить его из тканей. Для успешного функционирования эластиновая сеть должна быть «встроена» в межклеточный матрикс.

Группа исследователей во главе с Энтони Вайсом (A. Weiss, университет Сиднея, Австралия) предложила добавлять рекомбинантный тропоэластин в материалы для регенерации. Положительный эффект – синтез и созревание волокон эластина – был подтвержден *in vitro*. Этот эффект наблюдался как в стандартной 2D-культуре фибробластов на предметных стеклах [83], так и на матриксах из фибрина, коллагена и гликозаминогликанов, засеянных гладкомышечными клетками сосудистой стенки [84].

Даже без формирования полноценной сети зрелых волокон добавление тропоэластина способствует заживлению. По данным Duo-Mei Tian et al. (университет Сунь Ятсена, Шэньчжэнь, Китай), эластин в составе гидрогелей проявляет выраженные противовоспалительные и проангиогенные свойства [85]. Было показано, что включение тропоэластина в состав нетканого материала из себацината полиглицерина (polyglycerol sebacate) способствовало заживлению полнослойных кожных ран у мышей за счет купирования воспалительной реакции, как местной, так и системной. Добавление тропоэластина также способствует повышению уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в плазме крови, увеличению количества противовоспалительных M2-макрофагов и CD4+ Т-клеток в ране, а также увеличению количества регуляторных Foxp3+ Т-клеток в раневом ложе [86]. Авторы полагают, что именно противовоспалительные свойства материала с тропоэластином способствуют качественному восстановлению морфологии дермы, не уступая в этом отношении Integra DRT.

Разработка эффективного метода восстановления эластинового каркаса станет прорывом в современной тканевой инженерии. В настоящее время производство тропоэластина и пептидов – дериватов эластина для медицинских целей осуществляет компания Elastagen (A. Weiss, Австралия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ АНАЛОГОВ ДЕРМЫ

Несмотря на заметные успехи в области регенеративной терапии кожи (раны, ожоги, хронические язвы), на сегодняшний день и для ученых, и для индустрии нерешенным остается целый ряд задач, включая разработку новых эффективных и недорогих

материалов, а также совершенствование уже существующих заменителей кожи и оценку долговременных результатов их применения. Идеальный продукт должен сочетать в себе целый набор специфических характеристик [10, 87, 88]. В частности, быть доступным по цене, не требовать специальных условий хранения, обладать большим сроком годности, низкой (а лучше нулевой) антигенностью, хорошей гибкостью и эластичностью, а также плотно прилегать к ране, сохраняя при этом механическую прочность. Он также должен быть удобен при использовании в рутинной хирургической практике, должен сохранять влагу и препятствовать инфекции, предотвращать образование грубых рубцов и контрактур.

Эти требования определяют ряд перспективных направлений дальнейших разработок, связанных с нерешенными до сих пор задачами, среди которых основными являются следующие:

1) восстановление базальной мембраны и дермально-эпидермального контакта;
2) восстановление эластинового каркаса дермы;
3) оптимизация сроков биоразложения материала в соответствии с конкретной клинической задачей;
4) стимуляция васкуляризации искусственных аналогов дермы;
5) использование альтернативных источников коллагена (рыбий, растительный, рекомбинантный и т. д.).

Хорошо зарекомендовавшие себя базовые материалы, полученные с учетом перечисленных выше принципов, могут быть в дальнейшем модифицированы, став более «нацеленными» на конкретную терапевтическую задачу, например, за счет высвобождения различных биоактивных факторов и противомикробных препаратов [89, 90].

Интенсивные исследования в этих направлениях ведутся как в России, так и за рубежом. При этом предлагаются не только принципиально новые материалы, но и методологии усовершенствования структуры и свойств продуктов, разработанных ранее. Недавно М.Н. Егорихина и соавт. предложили биоразлагаемый скаффолд на основе коллагена кожи трески с «искусственными нишами» для стволовых клеток [91]. А.А. Кондратенко и соавт. оценили бактериостатические свойства бесклеточных скаффолдов и гидрогелей, приготовленных с использованием различных протоколов децеллюляризации пуповины человека. Значительный бактериостатический эффект гидрогелей в отношении *E. coli* был выявлен в течение первых 16 часов инкубации, показана эффективность этого продукта в качестве дополнительной терапии при аутотрансплантации кожи [92]. В новом исследовании B. Blackstone et al. показано, что имитация рельефа сосочков дермы у дермального коллагенового скаффолда обеспечивает более качественное восстановление эпидермиса кожи и сокращает сроки заживления полнослойной раны [93].

Хотя многие тканеинженерные продукты для восстановления кожи все еще остаются на стадии доклинических испытаний, продолжение активных исследований в этой области, безусловно, позволит добиться успеха (создания оптимального заменителя кожи), и со временем тканевая инженерия превратится из экспериментальной дисциплины в надежный клинический инструмент.

Работа поддержана грантом Курчатовского института «Фундаментальные междисциплинарные исследования в области создания природоподобных технологий» по подтеме 1Ф 2.1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Алексеев АА, Малютина НБ, Кожемякина ВВ*. Совершенствование технологии местного лечения пациентов с глубокими ожогами. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 7 (3): 18–28. *Alekseev AA, Malyutina NB, Kozhemyakina VV*. Impoving the Technology of Local Treatment in Patients with Deep Burns. *Vysokotehnologicheskaja medicina*. 2020; 7 (3): 18–28.
2. *Бесчастнов ВВ, Павленко ИВ, Багрянцев МВ, Кичин ВВ, Перетягин ПВ, Орищенко АВ и др*. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11 (1): 59–69. *Beschastnov VV, Pavlenko IV, Bagryantsev MV, Kichin VV, Peretyagin PV, Orishchenko AV et al*. Modern Approaches to the Technical Aspects of Split-skin Grafting. Journal of experimental and clinical surgery. 2018; 11 (1): 59–69. doi: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-59-69.
3. *Braza ME, Marietta M, Fahrenkopf MP*. Split-Thickness Skin Grafts. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31855388. [updated Feb 14, 2025]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551561/.
4. *Phelan HA, Bemal E*. Treatment of deep burn injury. UpToDate.com [Internet] [updated Mar 12, 2024]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-deep-burn-injury/print.
5. *Glat PM, Davenport T*. Current Techniques for Burn Reconstruction: Using Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts as an Adjunctive Treatment Along the Reconstructive Ladder. *Ann Plast Surg*. 2017; 78 (2 Suppl 1): S14–S18. doi: 10.1097/SAP.0000000000000980.
6. *Dai C, Shih S, Khachemoune A*. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31 (6): 639–648. doi: 10.1080/09546634.2018.1530443.

7. *Widjaja W, Tan J, Maitz PKM*. Efficacy of dermal substitute on deep dermal to full thickness burn injury: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2017; 87 (6): 446–452. doi: 10.1111/ans.13920.
8. *Рахматуллин Р, Адельшина Л, Бурлуцкая О, Гильмутдинов Р, Гильмутдинова И*. Биоматериал «Гиаматрикс» в арсенале современных методов лечения ожогов. *Врач*. М.: Русский врач. 2011; 12: 44–46. *Rahmatullin R, Adel'shina L, Burluckaja O, Gil'mutdinov R, Gil'mutdinova I*. Use of Biomaterial «Hyamatrix»® in the Arsenal of Current treatments for Burns. *Vrach*. M.: Russkij vrach. 2011; 12: 44–46.
9. *Greenwood JE*. Hybrid Biomaterials for Skin Tissue Engineering. 2016. In book: 'Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine' Chapter: 9. Publisher: Academic Press (Elsevier Inc.), London, UK Editors: Albanna MZ & Holmes JH IV pp 185–210. doi: 10.1016/B978-0-12-801654-1.00010-3.
10. *Concannon E, Damkat-Thomas L, Coghlan P, Greenwood JE*. Role of Skin Substitutes in Burn Wound Reconstruction [Internet]. Wound Healing – Recent Advances and Future Opportunities. IntechOpen; 2023. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105179. doi: 10.5772/intechopen.105179.
11. *Муромцева ЕВ, Сергацкий КИ, Никольский ВИ, Шабров АВ, Альджабр М, Захаров АД*. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022; 3: 93–109. *Muromceva EV, Sergackij KI, Nikol'skij VI, Shabrov AV, Al'dzhabr M, Zaharov AD*. Lechenie ran v zavisimosti ot fazy ranevogo processa. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2022; 3: 93–109. doi: 10.21685/2072-3032-2022-3-9.
12. *Reinke JM, Sorg H*. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012; 49 (1): 35–43. doi: 10.1159/000339613.
13. *Schuster R, Younesi F, Ezzo M, Hinz B*. The Role of Myofibroblasts in Physiological and Pathological Tissue Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2023; 15 (1): a041231. doi: 10.1101/cshperspect.a041231.
14. *Yannas IV*. Similarities and differences between induced organ regeneration in adults and early foetal regeneration. *J R Soc Interface*. 2005; 2 (5): 403–417. doi: 10.1098/rsif.2005.0062.
15. *Jiang D, Christ S, Correa-Gallegos D, Ramesh P, Kalgudde Gopal S, Wannemacher J et al*. Injury triggers fascia fibroblast collective cell migration to drive scar formation through N-cadherin. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 5653. doi: 10.1038/s41467-020-19425-1.
16. *Blaschuk OW*. Potential Therapeutic Applications of N-Cadherin Antagonists and Agonists. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 866200. doi: 10.3389/fcell.2022.866200.
17. *Chen K, Kwon SH, Henn D, Kuehlmann BA, Tevlin R, Bonham CA et al*. Disrupting biological sensors of force promotes tissue regeneration in large organisms. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 5256. doi: 10.1038/s41467-021-25410-z.
18. *Hess A*. Reactions of mammalian fetal tissues to injury II. Skin. *Anat Rec*. 1954; 19 (4): 435–447. doi: 10.1002/ar.1091190404.
19. *Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP*. Mammalian fetal organ regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2005; 93: 83–100. doi: 10.1007/b99972.
20. *Lee YS, Wysocki A, Warburton D, Tuan TL*. Wound healing in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2012; 96 (3): 213–222. doi: 10.1002/bdrc.21017.
21. Startupticker.ch [Internet]. CUTISS attracts CHF 25 million and enters Phase 3 clinical trials [updated 21.05.2024]. Available from: https://www.startupticker.ch/en/news/cutiss-attracts-chf-25-million-and-enters-phase-3-clinical-trials.
22. *Schiestl C, Meuli M, Vojvodic M, Pontiggia L, Neuhaus D, Brotschi B et al*. Expanding into the future: Combining a novel dermal template with distinct variants of autologous cultured skin substitutes in massive burns. *Burns*. 2021; 5 (3): 145–153. doi: 10.1016/j.burnso.2021.06.002.
23. *Yannas IV*. Emerging rules for inducing organ regeneration. *Biomaterials*. 2013; 34 (2): 321–330. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.006.
24. *Yates CC, Bodnar R, Wells A*. Matrix control of scarring. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68 (11): 1871–1881. doi: 10.1007/s00018-011-0663-0.
25. *Wells A, Nuschke A, Yates CC*. Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences. *Matrix Biol*. 2016; 49: 25–36. doi: 10.1016/j.matbio.2015.08.001.
26. *Saraswathibhatla A, Indana D, Chaudhuri O*. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023; 24 (7): 495–516. doi: 10.1038/s41580-023-00583-1.
27. *Bansaccal N, Vieugue P, Sarate R, Song Y, Minguijon E, Miroshnikova YA et al*. The extracellular matrix dictates regional competence for tumour initiation. *Nature*. 2023; 623 (7988): 828–835. doi: 10.1038/s41586-023-06740-y.
28. *Yannas IV, Burke JF*. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. *J Biomed Mater Res*. 1980; 14 (1): 65–81. doi: 10.1002/jbm.820140108.
29. *Yannas IV, Burke JF, Gordon PL, Huang C, Rubenstein RH*. Design of an artificial skin. II. Control of chemical composition. *J Biomed Mater Res*. 1980; 14 (2): 107–132. doi: 10.1002/jbm.820140203.
30. *Dagalakis N, Flink J, Stasikelis P, Burke JF, Yannas IV*. Design of an artificial skin. Part III. Control of pore structure. *J Biomed Mater Res*. 1980; 14 (4): 511–528. doi: 10.1002/jbm.820140417.
31. *Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC*. Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation. *Wound Repair Regen*. 2017; 25 (2): 177–191. doi: 10.1111/wrr.12516.
32. *Yannas IV, Tzeranis DS*. Mammals fail to regenerate organs when wound contraction drives scar formation. *NPJ Regen Med*. 2021; 6 (1): 39. doi: 10.1038/s41536-021-00149-9.
33. *Mosier J, Nguyen N, Parker K, Simpson CL*. Calcification of Biomaterials and Diseased States [Internet].

Biomaterials – Physics and Chemistry – New Edition. InTech. 2018. Available at: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71594. doi: 10.5772/intechopen.71594.

34. *Tenchurin TK, Sytina EV, Solovieva EV, Shepelev AD, Mamagulashvili VG, Krasheninnikov SV et al*. Effect of collagen denaturation degree on mechanical properties and biological activity of nanofibrous scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2024; 112 (2): 144–154. doi: 10.1002/jbm.a.37598.
35. *Woodroof EA*. The search for an ideal temporary skin substitute: AWBAT. *Eplasty*. 2009; 9: e10. PMID: 19279675.
36. *Yannas IV, Lee E, Orgill DP, Skrabut EM, Murphy GF*. Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86 (3): 933–937. doi: 10.1073/pnas.86.3.933.
37. *Taupin P, Gandhi A, Saini S*. Integra® Dermal Regeneration Template: From Design to Clinical Use. *Cureus*. 2023; 15 (5): e38608. doi: 10.7759/cureus.38608.
38. *Reijmers RM, Troeberg L, Lord MS, Petrey AC*. Editorial: Proteoglycans and Glycosaminoglycan Modification in Immune Regulation and Inflammation. *Front Immunol*. 2020; 11: 595867. doi: 10.3389/fimmu.2020.595867.
39. *Moiemen N, Yarrow J, Hodgson E, Constantinides J, Chipp E, Oakley H et al*. Long-term clinical and histological analysis of Integra dermal regeneration template. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127 (3): 1149–1154. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820436e3.
40. *Muangman P, Deubner H, Honari S, Heimbach DM, Engrav LH, Klein MB et al*. Correlation of clinical outcome of integra application with microbiologic and pathological biopsies. *J Trauma*. 2006; 61 (5): 1212–1217. doi: 10.1097/01.ta.0000195982.71400.84.
41. *De Francesco F, Busato A, Mannucci S, Zingaretti N, Cottone G, Amendola F et al*. Artificial dermal substitutes for tissue regeneration: comparison of the clinical outcomes and histological findings of two templates. *J Int Med Res*. 2020; 48 (8): 300060520945508. doi: 10.1177/0300060520945508.
42. *De Angelis B, Orlandi F, Fernandes Lopes Morais D'Autilio M, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V et al*. Long-term follow-up comparison of two different bilayer dermal substitutes in tissue regeneration: Clinical outcomes and histological findings. *Int Wound J*. 2018; 15 (5): 695–706. doi: 10.1111/iwj.12912.
43. *Phillips GSA, Nizamoglu M, Wakure A, Barnes D, El-Muttardi N, Dziewulski P*. The Use Of Dermal Regeneration Templates For Primary Burns Surgery In A UK Regional Burns Centre. *Ann Burns Fire Disasters*. 2020; 33 (3): 245–252.
44. *Cheng N, Jeschke MG, Sheikholeslam M, Datu AK, Oh HH, Amini-Nik S*. Promotion of dermal regeneration using pullulan/gelatin porous skin substitute. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019; 13 (11): 1965–1977. doi: 10.1002/term.2946.
45. *Weisel A, Cohen R, Spector JA, Sapir-Lekhovitser Y*. Accelerated vascularization of a novel collagen hydrogel dermal template. *J Tissue Eng Regen Med*. 2022; 16 (12): 1173–1183. doi: 10.1002/term.3356.
46. *Luong D, Weisel A, Cohen R, Spector JA, Sapir-Lekhovitser Y*. Successful reconstruction of full-thickness skin defects in a swine model using simultaneous split-thickness skin grafting and composite collagen microstructured dermal scaffolds. *Wound Repair Regen*. 2023; 31 (5): 576–585. doi: 10.1111/wrr.13102.
47. *Frueh FS, Später T, Lindenblatt N, Calcagni M, Giovanoli P, Scheuer C et al*. Adipose Tissue-Derived Microvascular Fragments Improve Vascularization, Lymphangiogenesis, and Integration of Dermal Skin Substitutes. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (1): 217–227. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.010.
48. *Рахматуллин РР, Забиров РА, Акимов АВ, Гарифзянова СМ*. Разработка наноструктурированного биопластического материала «Гиаматрикс» для ото- и ринохирургии. *Российская оториноларингология*. 2011; 4: 128–131. *Rahmatullin RR, Zabirov RA, Akimov AV, Garifzjanova SM*. Razrabotka nanostrukturirovannogo bioplasticheskogo materiala «Giamatriks» dlja oto- i rinohirurgii. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2011; 4: 128–131.
49. *Kobayashi T, Chanmee T, Itano N*. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules*. 2020; 10 (11): 1525. doi: 10.3390/biom10111525.
50. *Зиновьев ЕВ, Рахматуллин РР, Османов КФ, Алмазов ИА, Сулица АА*. Биопластические дерматотерапевтические системы на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014; 1 (45): 147–151. *Zinov'ev EV, Rahmatullin RR, Osmanov KF, Almazov IA, Sulica AA*. Bioplasticheskie dermatoterapevticheskie sistemy na osnove gidrokolloida gialuronovoj kisloty i peptidnogo kompleksa. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2014; 1 (45): 147–151.
51. *Стеценко БГ, Дивеев ВА, Сиряков МВ, Иванов ГГ, Королева КП*. Опыт применения гистоэквивалент-биопластического материала гиалуроновой кислоты в хирургии. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2017; 4 (3): 30–35. *Stecenko BG, Diveev VA, Sirjakov MV, Ivanov GG, Koroleva KP*. Opyt primenenija gistojekvivalent-bioplasticheskogo materiala gialuronovoj kisloty v hirurgii. Rany i ranevye infekcii. *Zhurnal im. prof. B.M. Kostjuchenka*. 2017; 4 (3): 30–35.
52. *Нурмухамбетов ЖН, Нурмухамбетова АЖ, Богатова СА*. Искусственная биокожа «Гиаматрикс» в лечении трофических язв. *Наука и здравоохранение*. 2013; 1: 52–54. *Nurmuhambetov ZhN, Nurmuhambetova AZh, Bogatova SA*. Iskusstvennaja biokozha «Giamatriks» v lechenii troficheskih jazv. *Nauka i zdravoohranenie*. 2013; 1: 52–54.
53. *Забиров РА, Рахматуллин РР, Каркаева СМ*. Пластика дефектов барабанной перепонки биопластическим материалом «Гиаматрикс». Оренбург: ДИМУР, 2013; 144. *Zabirov RA, Rahmatullin RR, Karkaeva SM*. Plasti-

ka defektov barabannoj pereponki bioplasticheskim materialom «Giamatriks». Orenburg: DIMUR, 2013; 144.
54. *Бурлуцкая ОИ, Рахматуллин РР, Бурцева ТИ*. Деструктурированная гиалуроновая кислота и пептидный комплекс: возможности anti-age терапии. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2014; 2: 47–51. *Burluckaja OI, Rahmatullin RR, Burceva TI*. Destrukturirovannaja gialuronovaja kislota i peptidnyj kompleks: vozmozhnosti anti-age terapii. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2014; 2: 47–51.
55. *Bayer IS*. Advances in Fibrin-Based Materials in Wound Repair: A Review. *Molecules*. 2022; 27 (14): 4504. doi: 10.3390/molecules27144504.
56. *Kearney KJ, Ariëns RAS, Macrae FL*. The Role of Fibrin(ogen) in Wound Healing and Infection Control. *Semin Thromb Hemost*. 2022; 48 (2): 174–187. doi: 10.1055/s-0041-1732467.
57. *Pereira RVS, EzEldeen M, Ugarte-Berzal E, Martens E, Malengier-Devlies B, Vandooren J et al*. Physiological fibrin hydrogel modulates immune cells and molecules and accelerates mouse skin wound healing. *Front Immunol*. 2023; 14: 1170153. doi: 10.3389/fimmu.2023.1170153.
58. *Qiu Y, Bao S, Wei H, Miron RJ, Bao S, Zhang Y et al*. Bacterial exclusion and wound healing potential of horizontal platelet-rich fibrin (H-PRF) membranes when compared to 2 commercially available collagen membranes. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (8): 4795–4802. doi: 10.1007/s00784-023-05108-w.
59. *Liu W, Jawerth LM, Sparks EA, Falvo MR, Hantgan RR, Superfine R et al*. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. *Science*. 2006; 313 (5787): 634. doi: 10.1126/science.1127317.
60. *Zarb Adami R*. The pre-clinical evaluation of a synthetic fibrin-alginate dermal scaffold: the Smart Matrix™ [Doctoral dissertation]. 2019. Available from: https://www.um.edu.mt/library/oar/handle/123456789/71019.
61. *Brown SJ, Surti F, Sibbons P, Hook L*. Wound healing properties of a fibrin-based dermal replacement scaffold. *Biomed Phys Eng Express*. 2021; 8 (1). doi: 10.1088/2057-1976/ac4176.
62. *Sharma V, Kohli N, Moulding D, Afolabi H, Hook L, Mason C et al*. Design of a Novel Two-Component Hybrid Dermal Scaffold for the Treatment of Pressure Sores. *Macromol Biosci*. 2017; 17 (11). doi: 10.1002/mabi.201700185.
63. Manufacturingchemist.com [Internet] Wound care product supports healing without skin graft [Published: 20-Mar-2017]. Available from: https://manufacturingchemist.com/wound-care-product-supports-healing-without-skin-graft-127163#:~:text=Smart%20Matrix%20is%20a%20scaffold,technology%20developed%20by%20RAFT%20scientists.
64. *Zhou G, Zhu J, Inverarity C, Fang Y, Zhang Z, Ye H et al*. Fabrication of Fibrin/Polyvinyl Alcohol Scaffolds for Skin Tissue Engineering via Emulsion Templating. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (5): 1151. doi: 10.3390/polym15051151.
65. *Mohamed Haflah NH, Ng MH, Mohd Yunus MH, Naicker AS, Htwe O, Abdul Razak KA et al*. Massive Traumatic Skin Defect Successfully Treated with Autologous, Bilayered, Tissue-Engineered MyDerm Skin Substitute: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2018; 8 (2): e38. doi: 10.2106/JBJS.CC.17.00250.
66. *Martin-Piedra MA, Carmona G, Campos F, Carriel V, Fernández-González A, Campos A et al*. Histological assessment of nanostructured fibrin-agarose skin substitutes grafted in burnt patients. A time-course study. *Bioeng Transl Med*. 2023; 8 (6): e10572. doi: 10.1002/btm2.10572.
67. *Cheshire PA, Herson MR, Cleland H, Akbarzadeh S*. Artificial dermal templates: A comparative study of NovoSorb™ Biodegradable Temporising Matrix (BTM) and Integra(®) Dermal Regeneration Template (DRT). *Burns*. 2016; 42 (5): 1088–1096. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.028.
68. *Wagstaff MJ, Driver S, Coghlan P, Greenwood JE*. A randomized, controlled trial of negative pressure wound therapy of pressure ulcers via a novel polyurethane foam. *Wound Repair Regen*. 2014; 22 (2): 205–211. doi: 10.1111/wrr.12146.
69. *Li H, Lim P, Stanley E, Lee G, Lin S, Neoh D et al*. Experience with NovoSorb® Biodegradable Temporising Matrix in reconstruction of complex wounds. *ANZ J Surg*. 2021; 91 (9): 1744–1750. doi: 10.1111/ans.16936.
70. *Lo CH, Wagstaff MJD, Barker TM, Damkat-Thomas L, Salerno S, Holden D et al*. Long-term scarring outcomes and safety of patients treated with NovoSorb® Biodegradable Temporizing Matrix (BTM): An observational cohort study. *JPRAS Open*. 2023; 37: 42–51. doi: 10.1016/j.jpra.2023.05.003.
71. *Guerriero FP, Clark RA, Miller M, Delaney CL*. Overcoming Barriers to Wound Healing in a Neuropathic and Neuro-Ischaemic Diabetic Foot Cohort Using a Novel Bilayer Biodegradable Synthetic Matrix. *Biomedicines*. 2023; 11 (3): 721. doi: 10.3390/biomedicines11030721.
72. *Lim P, Li H, Ng S*. Novosorb® Biodegradable Temporising Matrix (BTM) and its Applications. *Surg Technol Int*. 2023; 42: 47–52. PMID: 37053370.
73. *Conway L, Snashall E, Gill P, Harper-Machin A*. The Use of Novosorb Biodegradable Temporizing Matrix for Reconstruction in Head and Neck Cancer: A Simple Answer to a Complex Problem. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2025; 13 (4): e6702. doi: 10.1097/GOX.0000000000006702.
74. *Greenwood J, Li A, Dearman B, Moore T*. Evaluation of NovoSorb novel biodegradable polymer for the generation of a dermal matrix part 1: in-vitro studies. *Wound Pract Res*. 2010; 18: 14–22.
75. *Greenwood J, Li A, Dearman B, Moore T*. Evaluation of NovoSorb novel biodegradable polymer for the generation of a dermal matrix part 2: in-vivo studies. *Wound Pract Res*. 2010; 18: 24–34.
76. *Lescan M, Perl RM, Golombek S, Pilz M, Hann L, Yasmin M et al*. *De Novo* Synthesis of Elastin by Exogenous Delivery of Synthetic Modified mRNA into Skin and

Elastin-Deficient Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 11: 475–484. doi: 10.1016/j.omtn.2018.03.013.

77. *Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA, Campbell EJ*. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest*. 1991; 87 (5): 1828–1834. doi: 10.1172/JCI115204.
78. *Procknow SS, Kozel BA*. Emerging mechanisms of elastin transcriptional regulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 323 (3): C666–C677. doi: 10.1152/ajpcell.00228.2022.
79. *Ozsvar J, Yang C, Cain SA, Baldock C, Tarakanova A, Weiss AS*. Tropoelastin and Elastin Assembly. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 9: 643110. doi: 10.3389/fbioe.2021.643110.
80. *Gardeazabal L, Izeta A*. Elastin and collagen fibres in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2024; 33 (3): e15052. doi: 10.1111/exd.15052.
81. *Baumann L, Bernstein EF, Weiss AS, Bates D, Humphrey S, Silberberg M et al*. Clinical Relevance of Elastin in the Structure and Function of Skin. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2021; 3 (3): ojab019. doi: 10.1093/asjof/ojab019.
82. *Rosadas M, Silva IV, Costa JB, Ribeiro VP, Oliveira AL*. Decellularized dermal matrices: unleashing the potential in tissue engineering and regenerative medicine. *Frontiers in Materials*. 2024; 10: 1285948. doi.org/10.3389/fmats.2023.1285948.
83. *Mithieux SM, Weiss AS*. Design of an elastin-layered dermal regeneration template. *Acta Biomater*. 2017; 52: 33–40. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.054.
84. *Almeida-González FR, González-Vázquez A, Mithieux SM, O'Brien FJ, Weiss AS, Brougham CM*. A step closer to elastogenesis on demand; Inducing mature elastic fibre deposition in a natural biomaterial scaffold. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 120: 111788. doi: 10.1016/j.msec.2020.111788.
85. *Tian DM, Wan HH, Chen JR, Ye YB, He Y, Liu Y et al*. In-situ formed elastin-based hydrogels enhance wound healing via promoting innate immune cells recruitment and angiogenesis. *Mater Today Bio*. 2022; 15: 100300. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100300.
86. *Wang Z, Shi H, Silveira PA, Mithieux SM, Wong WC, Liu L et al*. Tropoelastin modulates systemic and local tissue responses to enhance wound healing. *Acta Biomater*. 2024; 184: 54–67. doi: 10.1016/j.actbio.2024.06.009.
87. *Dearman BL, Boyce ST, Greenwood JE*. Advances in Skin Tissue Bioengineering and the Challenges of Clinical Translation. *Front Surg*. 2021; 8: 640879. doi: 10.3389/fsurg.2021.640879.
88. *Aleemardani M, Trikić MZ, Green NH, Claeyssens F*. The Importance of Mimicking Dermal-Epidermal Junction for Skin Tissue Engineering: A Review. *Bioengineering (Basel)*. 2021; 8 (11): 148. doi: 10.3390/bioengineering8110148.
89. *Tavakoli M, Al-Musawi MH, Kalali A, Shekarchizadeh A, Kaviani Y, Mansouri A et al*. Platelet rich fibrin and simvastatin-loaded pectin-based 3D printed-electrospun bilayer scaffold for skin tissue regeneration. *Int J Biol Macromol*. 2024; 265 (Pt 1): 130954. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.130954.
90. *Obaíd ML, Carvajal F, Camacho JP, Corrales-Orovio R, Martorell X, Varas J et al*. Case report: Long-term follow-up of a large full-thickness skin defect treated with a photosynthetic scaffold for dermal regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 1004155. doi: 10.3389/fbioe.2022.1004155.
91. *Egorikhina MN, Rubtsova YP, Charykova IN, Bugrova ML, Bronnikova II, Mukhina PA et al*. Biopolymer Hydrogel Scaffold as an Artificial Cell Niche for Mesenchymal Stem Cells. *Polymers (Basel)*. 2020; 12 (11): 2550. doi: 10.3390/polym12112550.
92. *Kondratenko AA, Chernov VE, Tovpeko DV, Volov DA, Beliy NV, Zemlyanoy DA, Kalyuzhnaya LI*. Bacteriostatic effects of cell-free matrix lyophilisates and hydrogel from human umbilical cord. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024; 26 (3): 361–372. doi: 10.17816/brmma629139.
93. *Blackstone BN, Baumann ME, Gallentine SC, Supp DM, Bailey JK, Powell HM*. Laser micropatterned dermal templates support early rete ridge formation and basement membrane deposition when used with cultured epithelial autografts. *Burns*. 2025; 51 (8): 107613. doi: 10.1016/j.burns.2025.107613.

Статья поступила в редакцию 10.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 10.10.2025