

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПАТОГЕНЕЗА ОЖГОВОЙ РАНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.С. Коломеец, Е.С. Прокудина, Л.В. Антонова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Для лечения кожных ран актуально создание биомедицинских тканеинженерных конструкций в соответствии с особенностями патогенеза раневого процесса. Рассмотрены вопросы антибактериальной защиты и очищения раны, а также описаны принципы создания и основные требования, предъявляемые к кожным эквивалентам.

Резюме

Техногенные катастрофы, связанные с добычей полезных ископаемых, часто сопровождаются получением политравм, характеризующихся ожоговым и химическим повреждением кожных покровов разной степени. В настоящее время активно развиваются тканеинженерные подходы в создании биомедицинских конструкций, которые характеризуются использованием аутологических и аллогенных клеток и белков внеклеточного матрикса, а также различных биосовместимых материалов, выступающих в роли клеточного носителя. Поэтому существует возможность создания кожных эквивалентов, способных выступить в качестве эффективных ранозаживляющих средств с учетом глубины полученного поражения. В данном обзоре рассмотрен подход создания тканеинженерных конструкций для лечения ожоговых повреждений кожи в соответствии с особенностями патогенеза раневого процесса. Освещены вопросы антибактериальной защиты, некоторые аспекты очищения раны от участков некроза, а также описаны принципы создания и основные требования, предъявляемые к кожным эквивалентам.

Ключевые слова

Кожные эквиваленты • Дермальные эквиваленты • Ожоговая рана • Катионные амфилилы • Тканевая инженерия • Стволовые клетки

Поступила в редакцию: 19.03.2025; поступила после доработки: 20.04.2025; принята к печати: 01.05.2025

SOME ASPECTS OF THE CREATION OF TISSUE ENGINEERING CONSTRUCTS IN ACCORDANCE WITH THE FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF A BURN WOUND: LITERATURE REVIEW

M.S. Kolomeets, E.S. Prokudina, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- For the treatment of skin wounds, it is important to create biomedical tissue engineering constructs in accordance with the features of the pathogenesis of the wound process. The article describes the issues of antibacterial protection and wound cleansing, as well as the principles of creation and the basic requirements for skin equivalents.

Abstract

Man-made disasters related to mining are often accompanied by polytrauma, characterized by burn and chemical injury to the skin of varying degrees. Currently, tissue engineering approaches are actively developing in the field of biomedical constructs, which are characterized by the use of autologous and allogeneic cells

Для корреспонденции: Марина Сергеевна Коломеец, marina.iakowlewa2010@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Marina S. Kolomeets, marina.iakowlewa2010@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

and extracellular matrix proteins, as well as various biocompatible materials acting as a cellular carrier. Therefore, it is possible to create skin equivalents that can act as effective wound healing agents, taking into account the depth of the lesion. This review examines the approach to creating tissue engineering constructs for the treatment of skin burn injuries in accordance with the features of the pathogenesis of the wound process. The article describes the issues of antibacterial protection and aspects of cleansing necrotic tissues, as well as the principles of creation and the basic requirements for skin equivalents.

Keywords

Skin equivalents • Dermal equivalents • Burn wound • Cationic amphiphiles • Tissue engineering • Stem cells

Received: 19.03.2025; received in revised form: 20.04.2025; accepted: 01.05.2025

Список сокращений

КЭ – кожные эквиваленты

Введение

Кожа человека представляет собой сложную многоклеточную ткань, играющую ключевую роль в обеспечении защитного барьера между организмом и окружающей средой [1]. Из-за пограничного расположения она постоянно подвержена воздействию различных потенциально вредных факторов, включая микробиологические, термические, механические и химические. При повреждении кожного покрова организм стремится восстановить его барьерные функции за счет частичного или полного восстановления структуры кожи [2].

Нарушение нормальной биологической реакции на травмы кожи, вызванное заболеваниями, травмами или хирургическими вмешательствами, может привести к осложнению процесса заживления раны. В связи с этим тканеинженерные заменители кожи являются перспективной альтернативой традиционным методам заживления и регенерации тканей. За последние десятилетия они прошли путь от лабораторных исследований до клинической практики, представляя собой различные биоинженерные и синтетические решения для восстановления поврежденной кожи [3].

В соответствии с патогенезом раневого (ожогового) процесса, на ранних этапах актуальным являются обеспечение противомикробной защиты в участке повреждения кожи, а также очищение раны от продуктов некроза. На более поздних стадиях важно обеспечить адекватную регенерацию и эпителизацию кожной раны.

Благодаря достижениям современной регенеративной медицины восстановление структуры и функции кожи возможно не только после трансплантации живых клеток в область повреждения, но и за счет стимуляции регенеративных процессов и создания оптимального микроокружения для активации собственных ресурсов организма.

Несмотря на успехи в разработке и коммерциализации ряда кожных эквивалентов, задача создания тканеинженерной конструкции, способной работать в соответствии с особенностями патогенетического развития раневого (прежде всего ожогового) повреждения кожи, до сих пор не решена. В связи с этим актуально создание новых технологий изготовления раневых покрытий с заданными свойствами.

Особенности ожоговых повреждений кожи и способы их лечения

Ожоговые повреждения кожи (ожоги) в 80% случаев являются поверхностными с необходимостью реконструкции лишь верхних слоев кожи, что возможно реализовать на амбулаторном этапе [4]. Тем не менее среди госпитализированных в стационар ожоговых пациентов 60–80% имеют поверхностные и пограничные ожоги, когда поврежденным оказывается не только эпидермис, но и участки собственно дермы [5]. Лечение таких ожогов возможно путем наложения повязок с лекарственными средствами, в качестве которых используются ферменты, анестетики, антибактериальные препараты [6–8].

При повреждениях, локализованных в пределах дермального слоя, заживление раны происходит за счет миграции и пролиферации эпителиальных клеток и фибробластов из сохранившихся источников (волосяных фолликулов, сальных или потовых желез) с последующим формированием грануляционной ткани и эпителизацией раны [9, 10].

При более глубоких повреждениях и в отсутствие сохранившихся придатков кожи заживление раны происходит вторичным натяжением: за счет значительной контракции краев раны и в меньшей степени за счет пролиферации клеток [11]. В данном случае трансплантация кожных лоскутов и

использование дермальных эквивалентов снижают контракцию краев раны [12].

В связи с большим патоморфологическим разнообразием ожоговых повреждений кожи существует проблема выбора оптимального способа лечения локальных поверхностных и глубоких ожогов, донорских ран, а также профилактики раневых инфекционных осложнений [13, 14]. При этом местное лечение раневых повреждений кожи остается наиболее распространенным и предпочтительным в силу своей доступности и простоты [15]. Для консервативного лечения ожоговых ран также целесообразно применять различные раневые покрытия в разные фазы течения раневого процесса [16].

Несмотря на наличие широкого спектра раневых покрытий, степень их ранозаживления не оптимальна. Медицинские изделия, предназначенные для лечения различных типов ран, должны выполнять строго определенную роль в каждую фазу раневого процесса, не должны угнетать собственные репаративные процессы, а также не должны являться источником возникновения в ране инфекции [17, 18]. Кроме того, желательно, чтобы компоненты комбинированных раневых покрытий находились во взаимодействии и возможном усилении эффективности друг друга.

По способу лечения существуют открытые и закрытые методы, каждый из которых может быть «сухим» и «влажным». При наличии инфекционных осложнений используют закрытые методы лечения ран с помощью раневых повязок [6, 19].

Таким образом, многоступенчатая процедура использования раневых покрытий с заданными свойствами имеет решающее значение для эффективного лечения различных типов кожных ран, в особенности глубоких ожоговых повреждений кожи.

Противоинфекционная защита раневой поверхности

Отдельное внимание уделяется противоинфекционной защите в области раны. Высокая частота гнойных осложнений (от 20 до 60%), наличие резистентных микроорганизмов, а также снижение общей и местной иммунной реакции у пациентов с ожогами делают необходимым активное использование антибактериальных средств. Так, при первичном исследовании гнойных ожоговых ран в более половины случаев определяются ассоциированная стафилококковая и стрептококковая микрофлора, а также грамотрицательные аэробы (в 30% случаев – синегнойная палочка) [20]. В связи с этим наличие антибактериального компонента в составе раневого покрытия является важным фактором, обеспечивающим раннее эффективное и полноценное заживление кожной раны.

Наиболее широко применяемыми антибактериальными препаратами являются антибиотики.

Несмотря на нарастающую резистентность микроорганизмов практически ко всем видам антибиотиков, выраженное бактерицидное и бактериостатическое действие позволяет их использовать для создания раневых покрытий с антибактериальными свойствами. При этом антибиотик может быть как химически присоединен к полимеру-носителю (основе раневого покрытия) с последующим пролонгированным высвобождением его активной формы – таким способом модифицируют полимеры антибиотиками бета-лактаманного и фторхинолонового ряда [21–24], так и нанесен на рабочую поверхность раневого покрытия в составе гидрогелей (один или в комбинации с другими антибиотиками для преодоления проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов) [25–27].

Еще одним перспективным методом противоинфекционной защиты в области раны может быть использование раневых покрытий на основе полимеров, содержащих катионные группы. Антибактериальное действие таких полимеров, содержащих на поверхности четвертичные соли аммония, фосфониевые группы, возможно за счет повреждения цитоплазматической мембраны и гибели бактериальной клетки [23, 28]. Особыми свойствами обладают полимеры с цвиттерионными химическими группами: они демонстрируют способность препятствовать адгезии бактериальных клеток на поверхности полимера, а также могут регенерировать под воздействием кислот, что делает возможным повторное применение медицинских изделий, изготовленных из данного полимера [23].

Альтернативой вышеупомянутым антибактериальным средствам являются полимеры, изготовленные на основе антибактериальных (антимикробных) пептидов. Их отличительной особенностью являются активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также препятствие образованию бактериальных биопленок за счет разрушения целостности клеточной мембраны [29]. Несмотря на такую привлекательность данных соединений, сдерживающими факторами в использовании антимикробных пептидов служат высокая стоимость их производства и невысокая стабильность в отношении действия пептидаз и протеаз [30, 31].

Значительные перспективы противоинфекционной защиты представляют химические соединения из группы катионных амфифилов – молекул с одной или несколькими положительно заряженными группами и липофильными фрагментами. Их антибактериальное действие реализуется за счет нарушения трансмембранного потенциала бактерии, утечки цитоплазматического содержимого, что в итоге приводит к гибели клетки-мишени [32]. Катионные амфифилы являются синтетическими аналогами природных антимикробных пептидов, в то

же время имеют участок четвертичной соли аммония [23]. Кроме того, описан синтез и антибактериальная активность гибридных молекул на основе антибиотиков (аминогликозидов), в которых катионная часть амфифила является составной частью антибиотика [33]. Благодаря большому количеству вариантов синтеза катионные амфифилы проявляют высокую антибактериальную активность в отношении широкого спектра как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Таким образом, большой выбор химических соединений и их комбинация в совокупности с относительно простыми методами их синтеза позволяют создавать гибридные материалы, которые способны обеспечить эффективную локальную противоионфекционную защиту в области раневого повреждения кожи.

Очищение раны

Немаловажным аспектом лечения кожных (ожоговых) ран является их очищение от некротизированных участков. Наиболее распространенным методом является хирургическая обработка раны с целью удаления омертвевших тканей для дальнейшей ее успешной эпителизации или при подготовке к аутодермопластике. Тем не менее существуют и различные методы консервативного щадящего очищения ран от некротических масс – так называемая некротическая терапия [34]. На ранних этапах разработки данного подхода в качестве средств для химического некролиза использовались органические кислоты (борная, бензойная, молочная, салициловая) [34]. Однако опыт применения данного метода не показал существенного сокращения сроков лечения, а также снижения числа инфекционных осложнений и летальности. Кроме того, использование химического некролиза ограничено из-за токсичности агентов, болезненности метода и увеличения вероятности микробной инвазии вглубь раны.

Альтернативой химическому некролизу может выступать ферментативный метод. Однако применение протеолитических ферментов животного происхождения (трипсин, пепсин, химопсин) не показало ожидаемой эффективности из-за специфичности работы ферментов, их быстрой инактивации и необходимости частой замены раневых повязок [35]. Использование бактериальной протеиназы (террилитин) также не нашло широкого применения. Вместе с тем клинически значимую эффективность показало применение препарата, содержащего комбинацию протеолитических ферментов растительного происхождения, – бромелайна на гелевой основе [36].

Таким образом, использование щадящих малоинвазивных подходов для некротической терапии может дополнить или стать альтернативой

хирургическому методу удаления омертвевшей ткани в области раны. Однако это требует тщательного подбора методик и разработки технологий для локального действия некролитиков, например их иммобилизации на рабочей поверхности раневого покрытия, а также комбинации с антимикробными препаратами для эффективной противоионфекционной защиты области кожной раны. Тем не менее в настоящий момент существует ряд коммерческих очищающих раневых покрытий, отвечающих заданным требованиям антибактериальной защиты раны, обладающих ранозаживляющим действием (табл. 1).

История создания кожных эквивалентов

Далее на более позднем этапе течения раневого процесса (начиная со 2–3 недели), сменяющем очищение раны, ведущую роль начинает играть восстановление поврежденных/утраченных элементов кожи. В данный период важно обеспечить адекватную регенерацию и эпителизацию кожной раны. В этом случае актуально использовать тканеинженерные заменители кожи (кожные эквиваленты).

Кожные эквиваленты (КЭ) – это биоинженерные конструкции, заменяющие кожу, состоящие из клеточного компонента, т. е. культивированных клеток кожи, и подложки (матрицы, скаффолда), являющейся аналогом внеклеточного матрикса [2, 37]. КЭ используют для восстановления структуры и, следовательно, барьерной функции кожи (основная цель лечения ожоговых больных), а также для инициирования заживления ран (при хронических незаживающих язвах). Применение КЭ уменьшает болевой синдром, воспаление, а также предотвращает образование рубцов, контрактуры или пигментных дефектов [2, 37].

Все КЭ должны быть безопасными для пациента, клинически эффективными и удобными в использовании. В целом такие биоматериалы не должны быть токсичными, иммуногенными, а также не должны быть источником инфекции. Биоматериал для реконструкции кожи должен быть биоразлагаемым, способным поддерживать восстановление нормальной ткани, обладать физическими и механическими свойствами, схожими с кожей, которую он заменяет. Он должен обеспечивать обезболивание, предотвращать потерю жидкости и тепла с поверхности раны и защищать ее от инфекции. Также биоконструкция, заменяющая кожу, должна быть экономичной, легкодоступной и иметь длительный срок хранения [38].

Первый значимый этап в области создания эквивалентов кожи был достигнут в 1966 г., когда в лабораторных условиях началось культивирование кератиноцитов. Это позволило культивировать эпителиальные трансплантаты, состоящие из нескольких слоев клеток. Далее был разработан и оценен

дермо-эпидермальный заменитель кожи Apligraf®, который включал в себя аллогенные фибробласты и кератиноциты человека. Позже был создан КЭ-подобный Apligraf® для лечения обширных ожогов и язв с использованием аутологичных кератиноцитов и фибробластов в матрице из бычьего коллагена. Следующим важным этапом было создание в 1981 г. тканеинженерного КЭ Integra®. Он представлял собой матрицу из бычьего коллагена и хондроитин-сульфата акулы, покрытую силиконовой мембраной, которая выполняла барьерную функцию. После удаления силиконового барьера на его место наносились аутологичные клетки или проводилась аутодермопластика с использованием расщепленного трансплантата. [37].

За последние десятилетия резкий рост в области тканевой инженерии, включая молекулярно-биологические методы и химические технологии создания материалов для регенеративной медицины, а также законодательной базы привел к значительному увеличению числа клинически применимых продуктов. В основном они состоят из биodeградируемых материалов, будь то природные или синтетические полимеры, которые поддерживают адгезию клеток [37].

Классификация кожных эквивалентов

В настоящее время в клиническую практику внедрено несколько десятков различных кожных эквивалентов, и, несмотря на это, многие научные группы продолжают их исследование и разработ-

Таблица 1. Разновидности коммерческих раневых покрытий
Table1. Types of commercial wound coverings

Название продукта / Product Name	Производитель / Manufacturer	Краткая характеристика продукта / Brief description of the product	Показания к применению/ Indications
«Бранолинд Н» / Branolind N	ООО «Пауль Хартманн» / Paul Hartmann	Мазевая повязка из натурального хлопка с мазевой основой (вазелин, эмульгатор, перуанский бальзам) / Ointment dressing made of natural cotton with an ointment base (petroleum jelly, emulsifier, Peruvian balm)	Лечение ожогов, плохо заживающих ран / Treatment of burns, poorly healing wounds
«Воскопран» / Voskopran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Мазевые сетчатые повязки с натуральным пчелиным воском и лечебными мазями / Ointment mesh bandages with natural beeswax and medicinal ointments: – с мазью левометил (противовоспалительная повязка) / with levomekol ointment (anti-inflammatory dressing); – с мазью гидроксиметилхиноксалиндиоксида (антимикробная повязка) / with hydroxymethylquinoxalindioxide ointment (antimicrobial dressing); – с метилурациловой мазью 10% (ускоряющая заживление повязка) / with 10% methyluracil ointment (accelerated healing dressing); – с мазью повидон-йод (бактерицидная повязка) / with povidone-iodine ointment (bactericidal dressing)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Парапран» / Parapran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Атравматические сетчатые повязки, пропитанные парафиновой композицией с лечебными растворами / Atraumatic mesh bandages soaked in a paraffin composition with therapeutic solutions: – с хлоргексидином (повязка первой помощи) / with chlorhexidine (first aid bandage); – с лидокаином (обезболивающая повязка) / with lidocaine (analgesic dressing); – с химотрипсином (очищающая повязка для гнойных и гнойно-некротических ран) / chymotrypsin (cleansing dressing for purulent and purulent-necrotic wounds)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Гелепран» / Gelepran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Гидрогелевое раневое покрытие, на 70% состоящее из воды, с лечебными веществами / Hydrogel wound coating, 70% water, with medicinal substances: – гелепран с мирамистином (антимикробная повязка) / gelepran with miramistin (antimicrobial dressing); – гелепран с лидокаином (обезболивающая повязка) / gelepran with lidocaine (analgesic dressing); – гелепран с протарголом (повязка с антибактериальным действием) / gelepran with protargol (bandage with antibacterial effect)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Полипран» / Polypran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Прозрачные пленочные полимерные повязки, обладающие сходной с кожей паропроницаемостью с лечебными веществами / Transparent polymer film dressings with skin-like vapor permeability with medicinal substances: – полипран с лидокаином (обезболивающая повязка); polypran with lidocaine (analgesic dressing) – полипран с гидроксиметилхиноксалиндиоксидом (антимикробная повязка) / polypran with hydroxymethylquinoxalindioxide (antimicrobial dressing)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds

ку новых. Доступные кожные эквиваленты можно классифицировать по анатомической структуре, клеточному компоненту, наличию или отсутствию сигнальных молекул, типу используемого материала для изготовления скаффолда, количеству слоев и продолжительности действия [2, 37, 38] (табл. 2).

Кроме того, в зависимости от замещаемого слоя кожи выделяют следующие виды заменителей кожи: эпидермальные, дермальные и дермо-эпидермальные.

Эпидермальные эквиваленты

Основная роль эпидермальных кожных эквивалентов заключается в том, чтобы способствовать реэпителизации и покрывать раневую поверхность, защищая рану от обезвоживания и инфекций. Современные эпидермальные кожные трансплантаты обычно представляют собой тонкие мембраны, обеспечивающие адгезию и пролиферацию кератиноцитов [38]. В зависимости от источника получения клеток такие эквиваленты могут быть аутологичными (источник клеток – кожа самого пациента) или аллогенными (клетки получены из кожи донора). Аутологичные кератиноциты выделяют из биопсии тканей пациента, засевают ими поверхность мембраны на основе биоматериала и выращивают в лабораторных условиях, чтобы сформировать тонкий слой клеточного эпидермиса. Для создания аутологичного эпидермального трансплантата зачастую требуется 2–3 недели, что является основным недостатком клеточных эпидермальных заменителей. Однако было показано,

что применение натуральных биополимеров в качестве мембран для культивирования клеток, таких как фибрин, хитозан или гиалуроновая кислота, значительно сокращает время, необходимое для получения клеточных трансплантатов эпидермиса, поскольку известно, что эти биоматериалы способствуют миграции и размножению культивируемых кератиноцитов [2, 39].

Дермальные эквиваленты

Слой дермы кожи состоит из фибробластов и внеклеточного матрикса, содержащего коллаген III (верхняя папиллярная область) и I (нижняя ретикулярная область) типов. Для снижения затрат на производство заменители дермы часто изготавливают из матрикса на основе биоматериала без включения каких-либо клеток (бесклеточные трансплантаты). Таким образом, основная роль бесклеточных дермальных конструкций заключается в том, чтобы служить каркасом для миграции и инфильтрации фибробластов и эпителиальных клеток при трансплантации данного матрикса в живой организм [38]. Тем не менее существует множество клеточных кожных трансплантатов, в которые можно засеять фибробласты кожи *in vitro* перед трансплантацией для ускорения заживления. Поскольку дерма является тканью с высокой степенью васкуляризации, кожные трансплантаты для лечения хронических ран должны обладать высокой макропористостью (диаметр пор > 100 мкм) с большой долей открытых и взаимосвязанных пор, которые необходимы для хорошей миграции клеток и формирования но-

Таблица 2. Классификация кожных эквивалентов
Table 2. Classification of skin equivalents

Классификация / Classification	Значение / Meaning
1. Замещаемый слой кожи / Replaceable skin layer	1. Эпидермис / Epidermis 2. Дерма / Dermis 3. Дермо-эпидермальный (композитный) / Dermo-epidermal (composite)
2. Клеточный компонент / Cellular component	1. Клеточный / Cellular 2. Бесклеточный / Acellular
3. Сигнальные молекулы (факторы роста) / Signaling molecules (growth factors)	1. Наличие / Present 2. Отсутствие / Absent
4. Скаффолд / Scaffold	1. Биологический (биоразлагаемый) / Biological (biodegradable): – полимеры белковой природы / polymers of protein nature, – полисахариды / polysaccharides, – децеллюляризованные матрицы / decellularized matrices; 2. Синтетический (небиоразлагаемый) / Synthetic (biodegradable): – сложные полиэфиры / polyesters, – нейлоновые сетки или силиконовые мембраны / nylon mesh or silicone membranes; 3. Биосинтетические (комбинация синтетических и биологических элементов) / Biosynthetic (combination of synthetic and biological elements)
5. Количество слоев / Number of layers	– Однослойные / Single-layer – Двуслойные / Double-layered
6. Продолжительность действия / Duration of action	– Временные (биорезорбируемые, не требуют снятия с раны, интегрируются в структуру тканей организма) / Temporary (bioresorbable, do not require removal from the wound, are integrated into the structure of body tissues); – Постоянные (требуют снятия и не интегрируются в структуру тканей) / Permanent (require removal and are not integrated into the tissue structure)

вых кровеносных сосудов. Кроме того, пористая структура кожных трансплантатов обеспечивает транспортировку питательных веществ и факторов роста, которые необходимы для размножения и выживания клеток [2, 39].

В случае использования дермальных эквивалентов остается проблема эпителизации обширных повреждений кожи и в большинстве случаев применение таких продуктов совмещено с использованием аутоотрансплантатов кожи для постоянного покрытия [2].

Дермо-эпидермальные эквиваленты

Дермо-эпидермальные заменители кожи призваны имитировать гистологическую структуру нормальной кожи, в которой присутствуют как эпидермальный, так и дермальный слои, что обеспечивает функциональное сходство с нормальной кожей. Это наиболее передовые и сложные продукты, однако и самые дорогие биологические конструкции для восстановления тканей [37].

Дермо-эпидермальные трансплантаты часто получают путем культивирования кератиноцитов на поверхности дермального слоя с добавлением фибробластов или без них. Другой тип дермо-эпидермальных трансплантатов представляет собой двухслойные биоматериалы, состоящие из бесклеточного или клеточного дермального слоя, покрытого тонкой мембраной на полимерной основе, которая действует как бесклеточный эпидермальный слой. Тем не менее конструкции, содержащие оба типа клеток, обеспечивают взаимодействие кератиноцитов и фибробластов посредством высвобождения факторов роста и цитокинов, что важно для быстрого заживления и содействия реэпителизации [2, 39]. Для создания функциональных дермо-эпидермальных конструкций исследователи часто используют различные передовые методы, такие как 3D-биопечать или электропрядение [38].

Перспективы

На сегодняшний день тканеинженерные заменители кожи открывают перспективы для будущей регенерации тканей и лечения ран. Существует множество исследований, посвященных созданию биоинженерных технологий, которые в перспективе могут привести к реализации полноценных трехслойных заменителей кожи, сопоставимых по своим физиологическим функциям с кожей. Однако большинство таких работ находятся на стадии экспериментов и доклинических исследований, что затрудняет прогнозирование их скорого применения [40].

3D-печать

В последние годы появление 3D-печати в области тканевой инженерии стало потенциальным ре-

шением, которое способно удовлетворить потребность в экономически эффективном и действенном методе лечения. Одним из основных недостатков современных заменителей кожи являются их неспособность заменить кожные придатки, такие как волосяные фолликулы, кровеносные сосуды и железы, а также неполное соответствие естественному уровню пигментации. Технология 3D-печати может создать более реалистичные и функциональные заменители кожи, учитывающие эти аспекты, а также устранить необходимость в аутоотрансплантации кожных лоскутов [41, 42].

Васкуляризация

Важной задачей, требующей инновационных подходов, является адекватная васкуляризация заменителей кожи. Васкуляризация необходима для диффузии питательных веществ, кислорода и иммунных клеток в пораженные зоны. При наличии больших дефектов могут возникать препятствия для доставки жизненно важных элементов, что приводит к недостатку питания клеток, находящихся вдали от близлежащих капилляров, и, как следствие, нарушает их рост и миграцию.

Одним из эффективных способов повышения васкуляризации является преваскуляризация, при которой заменители кожи васкуляризируются до нанесения на раневую поверхность. Этого можно добиться с помощью факторов роста или стволовых клеток, способствующих ангиогенезу в заменителе кожи. Для решения данной задачи также используется метод 3D-печати с возможностью создания более сложных васкулярных структур. Гистологический анализ таких трансплантатов показывает их высокую схожесть с нормальной кожей [3, 41].

Стволовые клетки

Еще одним потенциальным направлением в тканевой инженерии является использование стволовых клеток в заменителях кожи. Это обусловлено их способностью ускорять заживление ран, уменьшать образование рубцов и восстанавливать поврежденные кожные покровы. Было показано, что стволовые клетки вырабатывают цитокины и факторы роста, которые стимулируют ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса в ране [2].

Потенциальную эффективность при ранозаживлении показали различные типы стволовых клеток: мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, эндотелиальные клетки-предшественники, гемопоэтические стволовые клетки и стромальные клетки, полученные из жировой ткани. Многообещающие результаты в отношении заживления ран были получены в исследовании с использованием стволовых клеток пуповинной

крови человека (hNSC), стволовых клеток амниотического эпителия (АЕС) и мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из плаценты и далее дифференцированных в кератиноциты и фибробласты для создания заменителя кожи. Использование таких лоскутов заменителей кожи для закрытия термических ран у крыс способствовало их скорому заживлению за счет ранней реэпителизации и общему улучшению структуры кожи в зоне повреждения [41].

Сравнение эффективности использования при заживлении ран стволовых клеток из различных источников (жировой ткани, пульпы зуба, вартонской жидкости и костного мозга) показало, что наибольшим потенциалом обладают стволовые клетки из вартонской жидкости благодаря высокой способности к дифференцировке в эпидермис и низкой иммуногенности [41].

Хотя использование стволовых клеток открывает перспективы для лечения ран, возможен ряд сложных задач, таких как поиск оптимального источника стволовых клеток, совершенствование обработки и введения, изучение процесса перепрограммирования стволовых клеток, а также возможные последствия применения кожи, полученной из стволовых клеток, такие как иммуно- и онкогенность. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области являются критически важными для создания эффективных заменителей кожи на основе стволовых клеток и их внедрения в клиническую практику [41].

Коммерчески доступные заменители кожи

На рынке представлено множество коммерчески доступных заменителей кожи, постоянных или временных, предназначенных для решения конкретных клинических задач [3, 39, 40, 43]. В табл. 3 перечислены выпускаемые в настоящее время коммерческие заменители кожи.

Заключение

Разработка тканеинженерных конструкций, предназначенных для лечения кожных (в том числе ожоговых) ран, является актуальной медико-биологической задачей для исследователей во всем мире. Доказана эффективность КЭ в заживлении ран и восстановлении целостности кожного покрова. Разработан и коммерциализирован целый ряд раневых покрытий и заменителей кожи, которые успешно применяются в клинической практике. Тем не менее создание многокомпонентных тканеинженерных конструктов, последовательное терапевтическое действие которых было бы обусловлено патогенетическими особенностями течения раневого процесса, до сих пор остается не решенной задачей и требует дальнейших научных и практических разработок.

Конфликт интересов

М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 3. Разновидности коммерческих заменителей кожи
Table 3. Types of commercial skin substitutes

Название продукта, производитель / Product name, manufacturer	Описание продукта / Product description	Показания к применению / Indications
MySkin™, Altrika, Великобритания/ Great Britain	Пласт аутологичных кератиноцитов, посеянных на подложку из синтетического силиконового полимера / Layer of autologous keratinocytes seeded on a synthetic silicone polymer substrate	Диабетические язвы / Diabetic ulcers
Dermagraft®, Advanced Biohealin, США/USA	Дермальный эквивалент кожи, состоящий из фибробластов новорожденных, выращенных на сетчатой подложке из полиглактина / Dermal equivalent of the skin, consisting of newborn fibroblasts grown on a polyglactin mesh substrate	Язвы диабетической стопы, ожоги, хронические раны / diabetic foot ulcers, burns, chronic wounds
Transcyte®, Advanced Tissue Sciences, Inc., США/USA	Дермальный эквивалент кожи, состоящий из силиконовой пленки, фибробластов человека на каркасе свиного коллагена I типа / Dermal equivalent of the skin, consisting of a silicone film, human fibroblasts on a framework of porcine type I collagen	Ожоговые раны частичного и полного поражения / Partial- and full-thickness burn wounds
Apligraf®, Organogenesis, США/ USA	Дермо-эпидермальный эквивалент кожи, засеянный аллогенными фибробластами и кератиноцитами крайней плоти новорожденных на бычьем коллагене I типа / Dermo-epidermal equivalent of the skin, seeded with allogeneic fibroblasts and keratinocytes of the foreskin of newborns on bovine type I collagen	Ожоговые раны частичного и полного поражения, хронические раны, язвы диабетической стопы / Partial- and full-thickness burn wounds, chronic wounds, diabetic foot ulcers
OrCel®, Forticell Bioscience, Inc., США/USA	Дермо-эпидермальный эквивалент кожи, состоящий из бычьего коллагена I типа, засеянный аллогенными фибробластами и кератиноцитами крайней плоти новорожденных / Dermo-epidermal equivalent of the skin, consisting of type I bovine collagen, seeded with allogeneic fibroblasts and keratinocytes of the foreskin of newborns	Хирургические иссечения при буллезном эпидермоллизе и ожоговых ран / Surgical excision in epidermolysis bullosa and burn wounds

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биохимические механизмы патогенеза сер-

дечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Коломеец Марина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Author Information Form

Kolomeets Marina S., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular visualization Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

КМС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЕС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЛВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KMS – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PES – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ALV – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarmin A.M, Connelly J.T. Fabrication of Human Skin Equivalents Using Decellularized Extracellular Matrix. *Curr Protoc.* 2022;2(3):e393. doi: 10.1002/cpz1.393.

2. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеяк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2017;9(1):198–220. doi: 10.17691/stm2017.9.1.24.

3. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., Dixit S., Sahu R., Pillai S., Dennis V.A., Singh S.R. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4):789. doi: 10.3390/ijms18040789.

4. Жучков М.В., Большакова Е. Е., Сонин Д.Б., Жучкова У.В. Место и роль топических антисептиков в терапии ожогов кожи: позиция дерматолога. *Амбулаторная хирургия.* 2018;(3-4):66-71. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71.

5. Van Lieshout E.M., Van Yperen D.T., Van Baar M.E., Polinder S., Boersma D., Cardon A.Y., De Rijcke P.A., Guijt M.

et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open.* 2018;8(11): e023709. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023709.

6. Markiewicz-Gospodarek A., Koziol M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338.

7. Zhang X., Liang Y., Huang S., Guo B. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. *Adv Colloid Interface Sci.* 2024;332:103267. doi: 10.1016/j.cis.2024.103267.

8. Будкевич Л.И., Ковальчук В.И., Глуткин А.В., Бразоль М.А., Мирзоян Г.В., Гнипов П.А., Салистый П.В., Чекинев Ю.В., Шмырин А.А., Габитов Р.Б. Клиническая эффективность биопластического коллагенового материала

«Коллост» у детей с термической травмой (многоцентровое исследование). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8(3):34–44. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44.

9. Suca H., Coma M., Tomsu J., Sabová J., Zajicek R., Brož A., Doubková M., Novotný T. et al. Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far Have we Come From Cover to Close? A Narrative Review. *J Surg Res.* 2024;296:383–403. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.043.

10. Rettinger C.L., Fletcher J.L., Carlsson A.H., Chan R.K. Accelerated epithelialization and improved wound healing metrics in porcine full-thickness wounds transplanted with full-thickness skin micrografts. *Wound Repair Regen.* 2017;25(5):816–827. doi: 10.1111/wrr.12585.

11. Foubert P., Liu M., Anderson S., Rajoria R., Gutierrez D., Zafra D., Tenenhaus M., Fraser J.K. Preclinical assessment of safety and efficacy of intravenous delivery of autologous adipose-derived regenerative cells (ADRCs) in the treatment of severe thermal burns using a porcine model. *Burns.* 2018;44(6):1531–1542. doi: 10.1016/j.burns.2018.05.006.

12. Holmes J.H. 4th, Molnar J.A., Shupp J.W., Hickerson W.L., King B.T., Foster K.N., Cairns B.A., Carter J.E. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL® System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. *Burns.* 2019;44(6):772–782. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.002.

13. Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Слесарева Е.В. Оценка результатов лечения донорских мест у пациентов с глубокими ожогами. Казанский медицинский журнал. 2018;99(1):17–23. doi: 10.17816/KMJ2018-017.

14. Bailey J.K., Blackstone B.N., DeBruler D.M., Kim J.Y., Baumann M.E., McFarland K.L., Imeokparia F.O., Supp D.M., Powell H.M. Effects of early combinatorial treatment of autologous split-thickness skin grafts in red duroc pig model using pulsed dye laser and fractional CO2 laser. *Lasers Surg. Med.* 2018;50(1):78–87. doi: 10.1002/lsm.22702.

15. Hundeshagen G., Collins V.N., Wurzer P., Sherman W., Voigt C.D., Cambiaso-Daniel J., Nunez Lopez O., Sheaffer J., Herndon D.N., Finnerty C.C., Branski L.K. A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing the Outpatient Treatment of 122 Pediatric and Adult Partial-Thickness Burns with Suprathel or Mepilex Ag. *J. Burn Care Res.* 2018;39(2):261–267. doi: 10.1097/BCR.0000000000000584.

16. Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С., Камолов Ф.Ф., Байтингер А.В., Сухинин Т.Ю. Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2018;1(64):5–14. doi: 10.17223/1814147/64/01.

17. Вагнер Д.О., Зиновьев Е.В., Крылов и др. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(3):65–72. doi: 10.17816/mechnikov201810365-72.

18. Ahmadi A.R., Chicco M., Huang J., Qi L., Burdick J., Williams G.M., Cameron A.M., Sun Z. Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature. *Burns.* 2018;44(6):1531–1542. doi: 10.1016/j.burns.2018.10.017.

19. Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef AAA., Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells.* 2022;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.

20. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W., Tobiasz M., Maciejewski R., Flieger J. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16357. doi: 10.3390/ijms242216357.

21. Chen J., Su F.Y., Das D., Srinivasan S., Son H.N., Lee B., Radella F., Whittington D., Monroe-Jones T., West T.E., Convertine A.J., Skerrett S.J., Stayton P.S., Ratner D.M. Glycan targeted polymeric antibiotic prodrugs for alveolar macrophage

infections. *Biomaterials.* 2019;195:38–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.017.

22. Mulas K., Stefanowicz Z., Oledzka E. Current state of the polymeric delivery systems of fluoroquinolones – A review. *J. Controll. Release.* 2019;294:195–215. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.12.021.

23. Grigor'eva A.E., Bardasheva A.V., Ryabova E.S., Tupitsyna A.V., Zadvornyykh D.A., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Tikunova N.V., Ryabchikova E.I. Changes in the Ultrastructure of Staphylococcus aureus Cells Make It Possible to Identify and Analyze the Injuring Effects of Ciprofloxacin, Polycationic Amphiphile and Their Hybrid. *Microorganisms.* 2023;11(9):2192. doi: 10.3390/microorganisms11092192.

24. Lan T., Guo Q., Shen X. Polyethyleneimine and quaternized ammonium polyethyleneimine: the versatile materials for combating bacteria and biofilms. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2019;30(14):1243–1259. doi: 10.1080/09205063.2019.1627650.

25. Lu C., Xiao Y., Liu Y., Sun F., Qiu Y., Mu H., Duan J. Hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections. *Carbohydr. Polym.* 2020;229:115479. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115479.

26. Dorati R., De Trizio A., Genta I., Merelli A., Modena T., Conti B. Gentamicin-loaded thermosetting hydrogel and moldable composite scaffold: Formulation study and biologic evaluation. *J. Pharm. Sci.* 2017;106(6):1596–1607. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.031.

27. Liu X., Sun X., Huang P., He Y., Song P., Wang R. Highly Adhesive and Self-Healing Zwitterionic Hydrogels as Antibacterial Coatings for Medical Devices. *Langmuir.* 2024;40(1):125–132. doi: 10.1021/acs.langmuir.3c02258.

28. Nunes B., Cagide F., Fernandes C., Borges A., Borges F., Simões M. Efficacy of Novel Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts Differing in Cation Type and Alkyl Chain Length against Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):504. doi: 10.3390/ijms25010504.

29. Ciunac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. *J. Colloid Interface Sci.* 2019;537:163–185. doi: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.

30. Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. Antibiofilm peptides and peptidomimetics with focus on surface immobilization. *Biomolecules.* 2018;8(2):27. doi: 10.3390/biom8020027.

31. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs. *Molecules.* 2017;22(9):1430. doi: 10.3390/molecules22091430.

32. Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. Со-судистые протезы с противомикробным покрытием: экспериментальные разработки и внедрение в клиническую практику. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3):90–102. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102.

33. Zimmermann L., Kempf J., Briée F., Swain J., Minget-Leclercq M.P., Décout J.L. Broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides: A new focus on the structure of the lipophilic groups extends the series of active dialkyl neamines. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;157:1512–1525. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.022.

34. Войновский Е.А., Мензула В.А., Руденко Т.Г. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.; 2015. 272 с. [Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G. Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede. Moscow; 2015 (In Russian)]

35. Heitzmann W., Fuchs P.C., Schiefer J.L. Historical Perspectives on the Development of Current Standards of Care for Enzymatic Debridement. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(12):706. doi: 10.3390/medicina56120706.

36. Kansakar U., Trimarco V., Manzi M.V., Cervi E., Mone P., Santulli G. Exploring the Therapeutic Potential of

Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. *Nutrients*. 2024;16(13):2060. doi: 10.3390/nu16132060.

37. Богданов С.Б., Островский Н.В., Афанасов И.М., Пятаков С.Н., Каракулев А.В., Гилевич И.В. и др. Кожные эквиваленты: Руководство для врачей. М.; 2022. 222 с.

38. Kondej K., Zawrzykraj M., Czerwicz K., Deptuła M., Tymińska A., Piśkuła M. Bioengineering Skin Substitutes for Wound Management-Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3702. doi: 10.3390/ijms25073702.

39. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In vitro? *Cells*. 2020;9(7):1622. doi: 10.3390/cells9071622.

40. Шаповалов С.Г., Кчеусо А.В., Кошелев Т.Е., Савченков Д.К. Возможности применения биоинженерных заменителей кожи в комбустиологии (обзор литературы). Медико-биологические и социально-психологические проблемы

безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2022;(2):82-92. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-82-92.

41. Vecin N.M., Kirsner R.S. Skin substitutes as treatment for chronic wounds: current and future directions. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1154567. doi: 10.3389/fmed.2023.1154567.

42. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Петерсен Е.В. Искусственная кожа: виды, области применения. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(6):7-15. doi: 10.17116/klindermat20171667-15.

43. Фоминых Е.М., Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Стручков А.А., Зубрицкий В.Ф., Лебедева Ю.Н., Воротеляк Е.А., Суханов Ю.В. Трансплантация тканевых эквивалентов в лечении некоторых повреждений кожи. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):165-173. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-165-173.

REFERENCES

1. Sarmin A.M., Connelly J.T. Fabrication of Human Skin Equivalents Using Decellularized Extracellular Matrix. *Curr Protoc*. 2022;2(3):e393. doi: 10.1002/cpz1.393.

2. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017;9(1):198–218. doi: 10.17691/stm2017.9.1.24. (In Russian)

3. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., Dixit S., Sahu R., Pillai S., Dennis V.A., Singh S.R. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(4):789. doi: 10.3390/ijms18040789.

4. Zhuchkov M.V., Bolshakova E.E., Sonin D.B., Zhuchkova U.V. Place and role of topical antiseptic agents in the treatment of skin burns from the standpoint of a dermatologist. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2018;(3-4):66-71. doi:10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71. (In Russian)

5. Van Lieshout E.M., Van Yperen D.T., Van Baar M.E., Polinder S., Boersma D., Cardon A.Y., De Rijke P.A., Guijt M. et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*. 2018;8(11): e023709. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023709.

6. Markiewicz-Gospodarek A., Kozioł M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338.

7. Zhang X., Liang Y., Huang S., Guo B. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. *Adv Colloid Interface Sci*. 2024;332:103267. doi: 10.1016/j.cis.2024.103267.

8. Budkevich L.I., Kovalchuk V.I., Glutkin A.V., Brazol M.A., Mirzoyan G.V., Gnypov P.A., Salisty P.V., Chekinev Y.V., Shmyrin A.A., Gabitov R.B. Clinical efficiency of bioplastic collagen material «collost» in children with thermal injury (multicenter study). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018;8(3):34-44. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44. (In Russian)

9. Suca H., Coma M., Tomsu J., Sabová J., Zajicek R., Brož A., Doubková M., Novotný T. et al. Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far Have we Come From Cover to Close? A Narrative Review. *J Surg Res*. 2024;296:383-403. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.043.

10. Rettinger C.L., Fletcher J.L., Carlsson A.H., Chan R.K. Accelerated epithelialization and improved wound healing metrics in porcine full-thickness wounds transplanted with full-thickness skin micrografts. *Wound Repair Regen*.

2017;25(5):816–827. doi: 10.1111/wrr.12585.

11. Foubert P., Liu M., Anderson S., Rajoria R., Gutierrez D., Zafra D., Tenenhaus M., Fraser J.K. Preclinical assessment of safety and efficacy of intravenous delivery of autologous adipose-derived regenerative cells (ADRCs) in the treatment of severe thermal burns using a porcine model. *Burns*. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.05.006.

12. Holmes J.H. 4th, Molnar J.A., Shupp J.W., Hickerson W.L., King B.T., Foster K.N., Cairns B.A., Carter J.E. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL® System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. *Burns*. 2019;44(6):772-782. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.002.

13. Mordiyakov A.E., Charyshkin A.L., Slesareva E.V. Evaluation of the results of local treatment of donor site wounds in patients with deep burns. *Kazan medical journal*. 2018;99(1):17–23. doi: 10.17816/KMJ2018-017. (In Russian)

14. Bailey J.K., Blackstone B.N., DeBruler D.M., Kim J.Y., Baumann M.E., McFarland K.L., Imeokparia F.O., Supp D.M., Powell H.M. Effects of early combinatorial treatment of autologous split-thickness skin grafts in red duroc pig model using pulsed dye laser and fractional CO2 laser. *Lasers Surg. Med*. 2018;50(1):78–87. doi: 10.1002/lsm.22702.

15. Hundeshagen G., Collins V.N., Wurzer P., Sherman W., Voigt C.D., Cambiaso-Daniel J., Nunez Lopez O., Sheaffer J., Herndon D.N., Finnerty C.C., Branski L.K. A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing the Outpatient Treatment of 122 Pediatric and Adult Partial-Thickness Burns with Suprathel or Mepilex Ag. *J. Burn Care Res*. 2018;39(2):261–267. doi: 10.1097/BCR.0000000000000584.

16. Baytinger V.F., Selayninov K.V., Kurochkina O.S., Kamolov F.F., Baytinger A.V., Sukhinin T.Yu. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. *Voprosy Rekonstruktivnoi i Plas-ticheskoi Khirurgii*. 2018;1(64):5–14. doi: 10.17223/1814147/64/01. (In Russian)

17. Vagner D.O., Zinoviev E.V., Krylov K.M., et al. Experience in the clinical use of allogeneic fibroblasts in patients with severe burns. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):65-72. doi: 10.17816/mechnikov201810365-72. (In Russian)

18. Ahmadi A.R., Chicco M., Huang J., Qi L., Burdick J., Williams G.M., Cameron A.M., Sun Z. Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature. *Burns*. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.10.017.

19. Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef AAA., Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.

20. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W., Tobiasz M., Maciejewski R., Flieger J. An Overview of Recent

Developments in the Management of Burn Injuries. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(22):16357. doi: 10.3390/ijms242216357.

21. Chen J., Su F.Y., Das D., Srinivasan S., Son H.N., Lee B., Radella F., Whittington D., Monroe-Jones T., West T.E., Convertine A.J., Skerrett S.J., Stayton P.S., Ratner D.M. Glycan targeted polymeric antibiotic prodrugs for alveolar macrophage infections. Biomaterials. 2019;195:38–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.017.

22. Mulas K., Stefanowicz Z., Oledzka E. Current state of the polymeric delivery systems of fluoroquinolones – A review. J. Controll. Release. 2019;294:195–215. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.12.021.

23. Grigor'eva A.E., Bardasheva A.V., Ryabova E.S., Tupitsyna A.V., Zadvornyykh D.A., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Tikunova N.V., Ryabchikova E.I. Changes in the Ultrastructure of Staphylococcus aureus Cells Make It Possible to Identify and Analyze the Injuring Effects of Ciprofloxacin, Polycationic Amphiphile and Their Hybrid. Microorganisms. 2023;11(9):2192. doi: 10.3390/microorganisms11092192.

24. Lan T., Guo Q., Shen X. Polyethyleneimine and quaternized ammonium polyethyleneimine: the versatile materials for combating bacteria and biofilms. J Biomater Sci Polym Ed. 2019;30(14):1243–1259. doi: 10.1080/09205063.2019.1627650.

25. Lu C., Xiao Y., Liu Y., Sun F., Qiu Y., Mu H., Duan J. Hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections. Carbohydr. Polym. 2020;229:115479. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115479.

26. Dorati R., De Trizio A., Genta I., Merelli A., Modena T., Conti B. Gentamicin-loaded thermosetting hydrogel and moldable composite scaffold: Formulation study and biologic evaluation. J. Pharm. Sci. 2017;106(6):1596–1607. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.031.

27. Liu X., Sun X., Huang P., He Y., Song P., Wang R. Highly Adhesive and Self-Healing Zwitterionic Hydrogels as Antibacterial Coatings for Medical Devices. Langmuir. 2024;40(1):125–132. doi: 10.1021/acs.langmuir.3c02258.

28. Nunes B., Cagide F., Fernandes C., Borges A., Borges F., Simões M. Efficacy of Novel Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts Differing in Cation Type and Alkyl Chain Length against Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus. Int J Mol Sci. 2023;25(1):504. doi: 10.3390/ijms25010504.

29. Ciurac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. J. Colloid Interface Sci. 2019;537:163–185. doi: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.

30. Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. Antibiofilm peptides and peptidomimetics with focus on surface immobilization. Biomolecules. 2018;8(2):27. doi: 10.3390/biom8020027.

31. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs. Molecules. 2017;22(9):1430. doi: 10.3390/molecules22091430.

32. Krivkina E.O., Matveeva V.G., Antonova L.V. Antimicrobial vascular grafts: experimental development and implementation in clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(3):90–102. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102. (In Russian)

33. Zimmermann L., Kempf J., Briée F., Swain J., Mingeot-Leclercq M.P., Décout J.L. Broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides: A new focus on the structure of the lipophilic groups extends the series of active dialkyl neamines. Eur. J. Med. Chem. 2018;157:1512–1525. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.022.

34. Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G. Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede. Moscow; 2015 (In Russian)

35. Heitzmann W., Fuchs P.C., Schiefer J.L. Historical Perspectives on the Development of Current Standards of Care for Enzymatic Debridement. Medicina (Kaunas). 2020;56(12):706. doi: 10.3390/medicina56120706.

36. Kansakar U., Trimarco V., Manzi M.V., Cervi E., Mone P., Santulli G. Exploring the Therapeutic Potential of Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. Nutrients. 2024;16(13):2060. doi: 10.3390/nu16132060.

37. Bogdanov S.B., Ostrovsky N.V., Afanasov I.M., Pyatakov S.N., Karakulev A.V., Gilevich I.V. et al. Skin equivalents. Guidelines for Doctors. Moscow; 2022. (In Russian)

38. Kondej K., Zawrzykraj M., Czerwiec K., Deptuła M., Tymńska A., Piłkuła M. Bioengineering Skin Substitutes for Wound Management-Perspectives and Challenges. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3702. doi: 10.3390/ijms25073702.

39. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In vitro? Cells. 2020;9(7):1622. doi: 10.3390/cells9071622.

40. Shapovalov S.G., Kcheuso A.V., Koshelev T.E., Savchenkov D.K. The possibilities of using bioengineered skin substitutes in combustiology (literature review). Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2022;2:82–92. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-82-92. (In Russian)

41. Vecin N.M., Kirsner R.S. Skin substitutes as treatment for chronic wounds: current and future directions. Front Med (Lausanne). 2023;10:1154567. doi: 10.3389/fmed.2023.1154567.

42. Potekae N.N., Frigo N.V., Petersen E.V. Artificial skin: types and applications. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2017;16(6):7–15. doi: 10.17116/klinderma20171667-15. (In Russian)

43. Fominykh E.M., Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Struchkov A.A., Zubritskiy V.F., Lebedeva Yu.N., Vorotelyak E.A., Sukhanov Yu.V. Tissue equivalent transplantation in the treatment of certain skin injuries. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2020;22(1):165–173. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-165-173. (In Russian)

Для цитирования: Коломеец М.С., Прокудина Е.С., Антонова Л.В. Некоторые аспекты создания тканеинженерных конструкторов в соответствии с особенностями патогенеза ожоговой раны: обзор литературы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 180–191. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-180-191

To cite: Kolomeets M.S., Prokudina E.S., Antonova L.V. Some aspects of the creation of tissue engineering constructs in accordance with the features of the pathogenesis of a burn wound: literature review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 180–191. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-180-191