

**БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖГОВЫХ
ПОРАЖЕНИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Дерий Э.К.¹, Костяков Д.В.¹, Мовчан К.Н.², Пятаков С.Н.³, Мануковский В.А.¹

1. ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-Исследовательский Институт Скорой Помощи имени И. И. Джанелидзе», 192242, Россия, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А, +7 (812) 705-29-70, info@emergency.spb.ru
2. ГБУЗ «Медицинский аналитический центр», 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30, +7 (812) 576-22-22, mail@spbmias.ru
3. ГБУЗ «Городская больница №4», 354057, Россия, г. Сочи, ул. Туапсинская, 1, +7 (862) 261-47-88

Резюме. Ожоговая травма является серьезной мировой проблемой. Несмотря на множество способов лечения этой патологии поиск более современных и эффективных методик остается актуальным. Одним из таких направлений являются биотехнологии. К современным, используемым в клинической медицине, биотехнологическим клеточным продуктам можно отнести применение культивированных кератиноцитов, фибробластов, стволовых клеток и различных живых эквивалентов кожи. В литературе описаны и другие перспективные технологии, многие из которых являются экспериментальными. К ним относятся: 3D биопринтинг, перепрограммирование соматических клеток, использование трехмерных сетчатых матриц. Методы биотехнологического восстановления кожных покровов имеют ряд недостатков. К основным из них относятся: высокая стоимость разработки и применения клеточных продуктов, необходимость наличия дорогостоящего оборудования и высококвалифицированных специалистов в лечебном учреждении, нерешенные вопросы в правовом поле. Тем не менее, преодоление этих проблемных аспектов даст возможность рутинно применять биотехнологии в лечении ожоговых пациентов с высокой эффективностью.

Ключевые слова: ожоги кожи, восстановление кожного покрова, биомедицинский клеточный продукт, стволовые клетки, фибробласты, кератиноциты.

**BIOTECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF BURN LESIONS
(REVIEW OF LITERATURE)**

Derii E.K.¹, Kostyakov D.V.¹, Movchan K.N.², Pyatakov S.N.², Manukovskiy V.A.¹

1. State Healthcare Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I. I. Dzhanelidze», 192242, Russia, St. Petersburg, Budapestskaya st., 3, lit. A, +7 (812) 705-29-70, info@emergency.spb.ru
2. State Healthcare Institution «Medical analytical center», 198095, Russia, St. Petersburg, ул. Shkapina, 30, +7 (812) 576-22-22, mail@spbmiac.ru
3. State Healthcare Institution «City Hospital №4», 354057, Russia, Sochi, Tuapsinskaya st., 1, +7 (862) 261-47-88

Abstract. Burn injury is a serious global problem. Despite the many ways to treat this pathology, the search for more modern and effective methods remains relevant. One of these areas is biotechnology. Modern biotechnological cell products used in clinical medicine include the use of cultured keratinocytes, fibroblasts, stem cells and various living skin equivalents. Other promising technologies are also described in the literature, many of which are experimental. These include: 3D bioprinting, reprogramming of somatic cells, the use of three-dimensional grid matrices. Methods of biotechnological restoration of the skin cover have a number of disadvantages. The main ones include: the high cost of developing and using cell products, the need for expensive equipment and highly qualified specialists in a medical institution, and unresolved issues in the legal field. Nevertheless, overcoming these problematic aspects will make it possible to routinely apply biotechnologies in the treatment of burn patients with high efficiency.

Key words: skin burns, skin restoration, biomedical cell product, stem cells, fibroblasts, keratinocytes.

Ожоговые поражения являются распространенной социальной и экономической проблемой во многих странах мира [1]. По данным мировой статистики, число случаев с летальным исходом при ожоговой травме превышает 300 000 в год [2]. Высокие темпы индустриального развития, увеличение доли технологий в повседневной жизни повышает уровень термического травматизма не только среди взрослых, но и среди детей [3]. Это становится серьезной проблемой для медицины и государства, так как ожоги требуют длительного, дорогостоящего лечения, продолжительной реабилитации и, порой, психологической поддержки [4].

В Российской Федерации в настоящий момент сохраняются общемировые тенденции в отношении эпидемиологии ожоговой травмы. Ожоги занимают шестое место среди всего травматизма, при этом количество обожжённых достигает полумиллиона человек в год [5]. Все эти факты вынуждают совершенствовать методики лечения пациентов этого профиля.

Современная медицина насчитывает множество методик общего и местного лечения ожогов, начиная от применения меда, вина и масел [6,7] и заканчивая использованием технологий 3D биопринтинга [8] и перепрограммирования соматических клеток [9]. В настоящем литературном обзоре будут рассмотрены уже исследованные и частично используемые биотехнологии в клинической практике.

Биомедицинские клеточные продукты – это клетки и/или продукты их жизнедеятельности, применяемые для функциональной и морфологической регенерации тканей организма человека [10]. Это направление регенераторной медицины берет свое начало с 1907 года, когда американский врач, биолог и эмбриолог Росс Гренвилл Гаррисон открыл способ культивации живых клеток *in vitro* [11]. В 1971 году Чарлтоном и Карасеком в экспериментах на кроликах удалось трансплантировать аутологичные кератиноциты из первичной клеточной культуры на область искусственно созданного кожного дефекта. Далее в 1975 году Рейнвальдом и Грином были получены первичные эпидермальные клетки в серийной культуре на слое летально облученных 3Т3 мышинных фибробластов. В результате проведенной работы авторы сделали вывод, что размер эпидермального трансплантата увеличивается более чем в 500 раз за четыре недели [12]. Это открытие стало прорывным и дало старт активному развитию биотехнологий в аспекте регенерации покровных тканей. Многие ожоговые центры Европы и Азии подтвердили открытие Рейнвальда и Грина и убедились в эффективности применения эпидермальных клеток в контексте лечения обожженных пациентов [13, 14].

Первично основное внимание ученых получили именно кератиноциты. Они представляют собой основные клетки эпидермиса и составляют около 90% от их общего числа [15]. О первом успешном применении кератиноцитов в клинической практике сообщил О'Конор в 1981 году. Суть его методики заключалась в первичной некрэктомии в области кожного дефекта и наложении аллогенного дермального трансплантата. Затем аллогенный эпидермис удалялся, а на область раны трансплантировались ранее культивированные аутологичные кератиноциты [16]. Идеи О'Конора продолжили и другие специалисты, которые проводили пересадку эпидермальных клеток как с использованием аллокожи, так и без нее. Многие авторы пришли к выводу, что таким методом можно

проводить лечение поверхностных ожогов, донорских или пограничных обширных кожных дефектов. При лечении глубоких ожогов трансплантация аутогенных кератиноцитов является малоэффективной [17].

Еще одна методика применения эпидермальных биоматериалов предусматривает использование суспензии этих клеток. В пятидесятых годах XX столетия Биллингем и Рейнольдс впервые пришли к выводу, что клетки сохраняют свою жизнеспособность при формировании суспензии. Исследование авторов привели к созданию технологии «spray-on-skin» в 1993 году. Отличительной особенностью стало распыление эпидермальных клеток на область поверхностного ожогового кожного дефекта без предварительной культивации. Это значительно сократило период перед началом терапии и уменьшило стоимость такого лечения [18]. Более современной модификацией «spray-on-skin» стала технология ReCell. Принцип ее действия аналогичный предшественнице, однако удалось добиться еще большего сокращения временного промежутка до начала активного лечения пациента [19]. Несмотря на прогресс применения эпидермальных клеток, проблема лечения глубоких ожогов по прежнему сохранялась [20].

Решением этого вопроса стало возможным при использовании дермальных фибробластов. Эти клетки способны синтезировать коллаген, цитокины и различные факторы роста. К последним можно отнести: трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), васкулоэндотелиальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2), эпидермальный фактор роста (EGF), факторы роста фибробластов (FGFs) и многие другие [21]. В России впервые дермальные аллофибробласты начал применять Д.С. Саркисов в 1993 году. Непосредственным преимуществом этих клеток, в сравнении с аутологичными кератиноцитами, стала более низкая стоимость технологии [22, 23]. На современном этапе активно применяется сочетание аутодермопластики перфорированным лоскутом с трансплантацией фибробластов на область глубокого ожогового дефекта [24]. Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности, простоте выполнения такой методики и способности аллогенных фибробластов восстанавливать кожу донорской зоны в течении семи суток с момента операции [25].

Большинство вышеописанных технологий легло в основу идей о создании эквивалентов кожи для местного лечения ожоговых поражений. Такие искусственно созданные трансплантаты можно разделить на три группы: эпидермальные, дермальные и комбинированные эпидермально-дермальные эквиваленты. [23]. Первая группа включает в себя материалы, состоящие из пласта культивированных аллогенных кератиноцитов на подложках различного состава и структуры [26]. К коммерческим названиям таких

продуктов относятся MySkin™, CryoSkin™, Epidex™ и другие. К основным недостатком этой группы можно отнести высокую стоимость конечного продукта и длительный период его подготовки (создания) [27].

Основу дермальных эквивалентов представляют аллогенные фибробласты совместно с различными носителями [28]. Примером таких изделий является Dermograft® (США). В его структуру входят аллофибробласты крайней плоти новорожденных и биodeградируемая сетчатая трехмерная матрица, состоящая из викрила [23]. В Российской Федерации в Институте Цитологии РАН разработан дермальный эквивалент, состоящий из аллогенных фибробластов, нанесенных на полилактидную матрицу и коллагена [29]. Представители вышеописанной группы имеют большую эффективность в лечении глубоких ожогов, нежели эпидермальные продукты [30].

К дермально-эпидермальным компонентам можно отнести коммерческий продукт Apligraf® [31]. Разработка этой группы берет свое начало с 1981 года, когда Белл с соавторами создали искусственный трансплантат, включающий в себя как дермальные так и эпидермальные компоненты [31]. Структурной основой дермально-эпидермальных эквивалентов зачастую выступает коллагеновый гель. В ходе ряда исследований выяснилось, что гель довольно неустойчив в условиях раневой среды, что ограничивает его применение в лечении обширных ожоговых поражений [32]. Более перспективным стала разработка немецких ученых под названием MatriDerm. Это изделие содержит аутологичные фибробласты и кератиноциты, выступая искусственным аналогом человеческой кожи. Данные литературы свидетельствуют о высокой степени эффективности кожного эквивалента MatriDerm в лечении как поверхностных так и глубоких ожогов [33].

Помимо вышеописанных биотехнологических клеточных продуктов, в литературе можно встретить описание таких коммерческих продуктов, как AlloDerm® и Integra®. В своей основе они содержат трехмерную губку, образованную коллагеном. В ходе клинических исследований было доказано, что при использовании этих эквивалентов ожоговая раневая поверхность заселяется основными дермальными клетками и происходит активная васкуляризация пораженной области, что в значительной степени ускоряет процесс регенерации [34].

В последние десятилетия методы биотехнологии позволили осуществить применение различного рода стволовых клеток (далее СК) с целью лечения ожоговых раневых дефектов. Несмотря на эффективность уже сформированных соматических клеток, такие продукты в значительной степени уступают своим потенциалом стволовым клеткам.

В их физиологической основе заложен очень важный фактор – плюрипотентность. Этот термин описывает способность стволовых клеток дифференцироваться и развиваться практически в любые линии соматических клеток различных органов и тканей [35]. В литературе СК классифицируют на мезенхимальные стволовые клетки (далее МСК), гемопоэтические и тканеспецифичные прогениторные [36]. Наиболее перспективными в контексте лечения ожоговой травмы являются МСК [37]. Они имеют ряд преимуществ по сравнению с другими. Мезенхимальные стволовые клетки находятся в относительно легкой доступности. Они могут быть получены путем липоаспирации из подкожной жировой клетчатки [38]. Вторым значительным преимуществом является их малая иммуногенность. Это позволяет использовать МСК с минимальным риском возникновения реакций отторжения [39]. И третьим положительным аспектом представляется их значительное количество в подкожной жировой клетчатке. Исходя из литературных данных, на 1 грамм жира приходится $0,5\text{--}2,0 \times 10^6$ клеток, 10% которых являются стволовыми, в то время как в 100 мл костного мозга содержится 6×10^8 клеток, из которых 0,001–0,01% это МСК [40]. Помимо этого, доказана способность мезенхимальных стволовых клеток синтезировать коллаген, ростовые и ангиогенные факторы, тем самым повышая регенераторную способность ран [41]. Таким образом, МСК являются перспективным и весьма эффективным методом в лечении критических и сверхкритических ожоговых поражений.

Следующим разберем направление, направленное на синтез трехмерных матриц, называемых скаффолдами. Их получают путем электроспиннинга. Это процесс синтеза структурных нановолокон из раствора различных полимеров под действием электростатических сил [42]. Суть технологии заключается в следующем: используя высоковольтный потенциал из раствора, подача которого осуществляется на иглу, происходит вытягивание тонкого волокна. В ходе этого же процесса происходит испарение растворителя с формированием тонкой полимерной нити, которая и является структурно-морфологической основой трехмерной матрицы [43]. С помощью этой технологии можно получать различного рода биосовместимые материалы, применяемые в терапии поверхностных и глубоких ожоговых ран, а также в лечении онкологических, травматологических, кардиохирургических и хирургических пациентов.

В качестве основы для трехмерных матриц могут выступать: коллаген, желатин, хитозан, пуллулан [42]. Одним из главных требований, предъявляемых к скаффолдам – наличие наиболее оптимальных биотехнологических качеств, позволяющие материалам восстановить поврежденные ткани, имитируя физиологические процессы в замещаемых биоструктурах [44]. Еще одним важным критерием – является способность к

биodeградации. Матрикс должен полностью абсорбироваться, а продукты его разрушения не должны быть токсичными [45]. На современном этапе можно выделить следующие группы матриц: экстракорпоральные системы и имплантаты (являющиеся по факту естественными структурами) и искусственные скаффолды [46]. В свою очередь, каждые биоматериалы из этих групп могут структурно быть образованы губками, гелями, порошками. В клиническом использовании наиболее удобна именно гель-форма [45]. На Российском рынке в 2015 году появилась раневая повязка на основе хитозана под названием «ХитоПран». По результатам клинических исследований она доказала свою эффективность в лечении тяжелообожженных пациентов [47].

Одним из наиболее интересных направлений является биологическая 3D печать. Биопечатью называется процесс, в ходе которого 3D принтер использует биочернила. Последние представляют собой различные живые клетки организма [48]. Биопринтинг по способам формирования тканей можно разделить на аддитивный, когда клетки и другие биологические материалы наносятся послойно и формативный, при котором ткань автоматически формируется сразу со всех сторон за счет само сборки специальных строительных блоков, содержащих клетки [49]. Для трехмерной печати используются различные программное обеспечение, позволяющее последовательно накладывать 2D изображения (КТ и МРТ снимки) [50]. Клетки, которые используются в качестве биочернил, детерминируют будущую тканевую конструкцию биопродукта [51].

С помощью 3D печати возможно создавать изделия, селективно подходящие конкретному пациенту в конкретном клиническом случае. Это делает методику высоковариабильной и чрезвычайно перспективной [52]. В аспекте лечения ожоговой травмы эта технология не внедрена в клиническую практику, однако в литературе уже описано создание кожи *in vitro* [53]. Основными проблемами этого биотехнологического метода являются: создание условий для сохранения жизнеспособности клеток на борту прибора, обеспечение стерильности, механическая прочность формируемого биопродукта, высокую стоимость методики, необходимость воссоздавать 3D структуру, максимально детальную и приближенную к реальной анатомии синтезируемого органа [49, 54].

История перепрограммирования клеток берет свое начало с 1958 года. Д. Гердону удалось получить головастики в результате переноса ядер дифференцированных кишечных эпителиальных клеток в яйца энуклеированной лягушки [55]. В этом исследовании наглядно была продемонстрирована возможность перепрограммирования диплоидного ядра соматической клетки. Спустя 48 лет Синъя Ямонака с соавторами описали методику перепрограммирования соматической клетки, которая была превращена

в стволовую, плюрипотентную. Добились они этого благодаря использованию четырех генов: Oct4 (Octamer-Binding Transcription Factor 4), Sox2 (Sex Determining Region Y box 2), Klf4 (Kruppel-like factor 4) и c-Myc (Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog). В дальнейшем эти биологические структуры получили названия – факторы Яманаки [56]. В 2014 году за это открытие Синъя Яманака получил нобелевскую премию.

Наиболее часто используемыми клетками в перепрограммировании являются фибробласты [57]. При этом сами дермальные фибробласты отличаются от эмбриональных стволовых клеток, в то время как индуцированные плюрипотентные стволовые клетки схожи с опухолевыми. Ряд исследований показали, что фактор p53 выполняет роль супрессора в развитии опухолевого процесса. Таким образом отсутствие белка p53 облегчает перепрограммирование клетки, однако повышает риски формирования новообразований [58]. Это является одной из причин негативных высказываний в сторону клеточного репрограммирования, так как при использовании *in vivo* они могут стимулировать развитие злокачественных процессов в организме [59].

Методы перепрограммирования соматических клеток могут быть разделены на три большие группы: вирусные, невирусные и метод трансгендерного удаления [58]. К первой группе относится использование лентивирусов и ретровирусов с помощью которых доставляется генетический материал в виде факторов Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc [56]. Эта методика и легла в основу работы, совершенной Яманаки с соавторами. Для решения проблемы озлокачествления могут быть использованы аденовирусы в качестве переносчика [60]. Еще одним вариантом получения индуцированных стволовых клеток для лечения ожоговых поражений является применение эписомальных плазмид, транспортирующихся вирусом Сендай. Данная методика продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с ретровирусной [58].

Вторую группу составляют безвирусные ДНК и РНК методы. ДНК плазмиды, включающие в себя факторы Яманаки могут быть использованы для перепрограммирования клеток [61]. Ключевая роль данного метода отведена ядерному антигену-1 Эпштейна–Барра (oriPEBNA1), который без интеграции, синхронно с геномом хозяина подвергается внехромосомной репликации [58]. Следующим способом репрограммирования соматических клеток стала доставка синтетических молекул матричных РНК с помощью катионных липидных носителей. Однако эффективность этой методики уступает «классическим» ретро- или лентивирусным, что значительно снижает ее практические потенциал [62]. Описанные выше методики являются сложными, однако высоко перспективными в лечении критических и сверхкритических ожоговых поражений.

Еще одно перспективное направление – это применение «малых молекул». Исследователи ведут активное изучение функций этих химических соединений, способных проникать через клеточные мембраны. С помощью этой технологии успешно были перепрограммированы в индуцированные стволовые клетки фибробласты и клетки эпителия кишечника [58]. Заключительная, третья группа, носит название трансгендерного удаления. На современном этапе имеются методы, позволяющие убрать трансгены, интегрированные в геном будущих индуцированных стволовых клеток. Эти системы носят названия Cre-loxP и PiggyBac. Основная суть этих методик – способность транспортировать крупные фрагменты ДНК и интегрировать их в клеточный геном, а затем – безопасно удалить [63]. Открытие возможности перепрограммирования клеток – важный этап в развитии медицины, имеющий огромный потенциал в терапии термических поражений. Однако на сегодняшний момент времени, эти методы носят экспериментальный характер, имеют высокую себестоимость и низкую эффективность [59].

Несмотря на то, что стволовые клетки давно исследуются и применяются в регенераторной медицине, существует множество перспективных и еще не до конца изученных направлений. Одним из таких является использование стромально-васкулярной клеточной фракции (далее СВФ), содержащей мезенхимальные стволовые клетки (далее МСК). Эти биологические структуры являются плюрипотентными, т.е. способными к дифференцировке в различные типы соматических клеток. СВФ является универсальным регулятором регенераторного процесса, так как содержит цитокины, хемоаттрактанты и различные факторы роста [64]. Мезенхимальные стволовые клетки, в свою очередь, проявляют активность на протяжении всего течения раневого процесса, способствуют ангиогенезу, пролиферации эпителия и фибробластов [37].

Наиболее удобным, простым и доступным источником получения стромально-васкулярной клеточной фракции является жировая ткань [65]. Ее забор осуществляется путем липосакции [66]. Помимо этого, СВФ может быть получена уже спустя несколько часов после проведения липоаспирации, минуя лабораторный этап селекции, культивирования и т.д. Это в значительной степени снижает время до начала лечения, риски микробной контаминации и процессов изменения структуры и жизнеспособности клеток после их забора [67].

СВФ имеет разнообразный клеточный состав, помимо мезенхимальных стволовых клеток. В его число входят: лимфоциты, моноциты, фибробласты, преадипоциты, гранулоциты и другие [68]. К различным факторам роста, находящимся в составе стромально-васкулярной клеточной фракции можно отнести: сосудистый эндотелиальный

фактор роста, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов [69]. Такой обширный биохимический профиль и клеточный состав не могли остаться незамеченным и ряд ученых начали проводить исследования *in vitro* и *in vivo*. В результате чего, на современном этапе развития регенераторной медицины, СВФ с МСК активно используется в пластической хирургии, травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии, урологии, общей хирургии и комбустиологии [67, 70, 71].

Однако еще более перспективным и на данный момент малоизученным направлением в комбустиологии, является комбинация стромально-васкулярной клеточной фракции и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами. Технология получения последней была разработана Зарудием и Ахмеровым в 2003 году [72]. Аутоплазма содержит большое количество различных тканевых биологически активных веществ: фактор роста эпителия, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста бета. Неоспоримым плюсом этой методики, как и липоаспирации, является относительная простота ее выполнения, малая инвазивность и большое количество исходного материала [73]. Эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в лечении пациентов с глубокими ожоговыми поражениями, была доказана в нескольких крупных лечебных учреждениях нашей страны. В исследованиях отмечалось более успешной приживление перфорированных кожных аутотрансплантантов при использовании аутоплазмы в сравнении с контрольной группой [74, 75]. Таким образом, скомбинировав методики использования стромально-васкулярной клеточной фракции и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами мы можем получить эффективный способ лечения поверхностных и глубоких ожоговых поражений. В травматологии и ортопедии эта технология зарегистрирована и носит название «Arthrex ACP SVF». На протяжении последних лет она продемонстрировала высокую эффективность в лечении пациентов с проблемами опорно-двигательного аппарата [76].

Несмотря на всю перспективность практически всех вышеописанных методов, они имеют один большой недостаток – неопределенность в правовом поле. Начиная с 2017 года в Российской Федерации вступил в силу Федеральный Закон №180 «О биомедицинских клеточных продуктах», который должен был регламентировать и упростить использование различного рода клеточных продуктов, их регистрацию, транспортировку и утилизацию [77]. Однако на практике в текущий момент времени подзаконные акты не разработаны или находятся на этапе регистрации. В результате применять биомедицинские клеточные продукты возможно лишь в рамках научных исследований. В практическом отношении, это означает, что для реализации плана лечения конкретного пациента необходимо

инициировать в отношении него клиническое исследование. Этот процесс обычно носит длительный характер и неопределенные регламенты финансирования. В конечном итоге это ограничивает возможность рутинного применения клеточных продуктов для лечения тяжелообожженных [78].

Заключение. Биомедицинские клеточные продукты являются перспективным направлением регенераторной медицины. Начиная с восьмидесятых годов XX столетия, это направление стремительно и прогрессивно развивается. Эффективность клеточной терапии была доказана во многих ожоговых центрах Российской Федерации и за рубежом на протяжении последних десятилетий. Биотехнологии смогут обеспечить возможность регенерации тканей и эффективно решат проблему критических и сверхкритических ожогов. Однако в настоящее время многие методики являются лишь экспериментальными, имеют длительные сроки реализации, ограничения в правовом поле, а их внедрение в рутинную практику лечения обожженных не представляется возможным. Остается актуальным поиск эффективных клеточных технологий, которые могли бы быть практически реализованы и внедрены в клиническую практику в ближайшие годы.

Литература

1. Абдуллоев Дж.А., Некоторые аспекты ожоговых травм в Республике Таджикистан (распространенность, проблемы и перспективы лечения) / Дж.А. Абдуллоев, Т.Г. Гайратов, И.А. Пайков // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. Т. 8, № 1(25). – С. 5–9.
2. Tian, H. Epidemiology and outcome analysis of facial burns: A retrospective multicentre study 2011–2015 / H. Tian, L. Wang, W. Xie [et all] // Burns. – 2020 – Vol. 46, №3. – P. 718-726.
3. Lernevall, L.S.T. Support needs of parents of hospitalised children with a burn injury: An integrative review / L.S.T. Lernevall, A.L. Moi, M. Cleary [et all] // Burns. – 2020. Vol. 46, № 4. – P. 771–781.
4. Ryder, C., Burn Injuries in Hospitalized Australian Children—An Epidemiological Profile / C. Ryder, T. Mackean, K. Hunter [et all] // Journal of Burn Care & Research. – 2021. – Vol. 42, №3. – P. 381–389.
5. Орлова, О.В. Межгоспитальная транспортировка обожженных / О.В. Орлова, В.С. Афончиков // Скорая медицинская помощь: материалы 19-го Всероссийского конгресса (Всероссийской научно-практической конференции с международным участием). – Санкт-Петербург, 2020. – С. 48.
6. Эдилбекова, А.Б., Пчелиный воск в лечении косметических дефектов и болезней / А.Б. Эдилбекова, К.С. Исакова, Э.Р. Раимбердиева и др. // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т.8, № 3. – С. 274–278.
7. Имангазинов, С.Б. Новое в местном лечении ожоговых ран / С.Б. Имангазинов, Н.К. Анласбеков, М.Г. Канжигалин и др. // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. – 2022. – №1. – С. 72–76.
8. Roshangar, L. Using 3D-bioprinting scaffold loaded with adipose-derived stem cells to burns wound healing / L. Roshangar, J.S. Rad, R. Kheirjou [et all] // Journal of tissue engineering and regenerative medicine. – 2021. – Vol. 15, №6. – P. 546–555.
9. De Magalhães, J. P. Cellular reprogramming and the rise of rejuvenation biotech / J.P. De Magalhães, A. Ocampo // Trends in Biotechnology. – 2022. – Vol. 40, №6. – P. 639–642.
10. Горяев, А.А. Редактирование генома и биомедицинские клеточные продукты: современное состояние, безопасность и эффективность / А.А. Горяев, Савкина М.В., Мефед К.М. и др. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. Т.18, №3. – С. 140–149.

11. Нечаева, Е.М. Гистология вчера, сегодня и завтра / Е. М. Нечаева, В. И. Нарчук // Студент года 2021 : сборник статей II Международного учебно-исследовательского конкурса : в 6 ч. – Петрозаводск, 2021. – С. 265-276.
12. Negri, V.A., Understanding human epidermal stem cells at single-cell resolution / V.A. Negri, F.M. Watt // Journal of Investigative Dermatology. 2022. – P. 1-7.
13. Lo, C.H. A systematic review: current trends and take rates of cultured epithelial autografts in the treatment of patients with burn injuries / C.H. Lo, E. Chong, S. Akbarzadeh [et all] // Wound Repair and Regeneration. – 2019. – Vol. 27, №6. – P. 693–701.
14. Malara, M.M. Cultured epithelial autograft combined with micropatterned dermal template forms rete ridges in vivo / M.M. Malara, B.N. Blackstone, M.E. Baumann [et all] // Tissue Engineering Part A. – 2020. – Vol. 26, № 21-22. P. 1138–1146.
15. Нагибович, О. А. Клеточные продукты для лечения повреждений кожи / О.А. Нагибович // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 51-51.
16. Choong A.W., Yik Cheong Khoo, Thi Thu Ha Truong From skin allograft coverage to allograft–micrograft sandwich method: A retrospective review of severe burn patients who received conjunctive application of cultured epithelial autografts / A.W. Choong, Khoo Y.C., Truong T.T.H. [et all] // Burns. – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 1302-1307.
17. Боровкова, Н.В. Биологическое покрытие на основе трупной кожи в лечении обожженных / Н. В. Боровкова, А. В. Сачков, С. В. Фролов [и др.] // Роль больниц скорой помощи и научно исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения : Материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с международным участием. – Москва, 2018. – С. 55-57.
18. Peirce, S.C. ReCell® spray-on skin system for treating skin loss, scarring and depigmentation after burn injury: a NICE medical technology guidance / S.C. Peirce, G. Carolan-Rees // Applied Health Economics and Health Policy. – 2019. – Vol. 17, №2. – P. 131–141.
19. Larson, K.W. Treatment of a full-thickness burn injury with NovoSorb biodegradable temporizing matrix and RECELL autologous skin cell suspension: a case series / K.W. Larson, C.L. Austin, S.J. Thompson // Journal of Burn Care & Research. – 2020, Vol. 41, № 1. – P. 215–219.
20. Арефьев, И.Ю. Аутологичные некультивированные клетки кожи в сочетании с сетчатым трансплантатом 1: 6 при лечении ожогов / И.Ю. Арефьев, Д.Я. Алейник, Е.В. Воробьев и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №8. – С. 38–43.

21. Tracy, L.E. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound / L.E. Tracy, R.A. Minasian, E.J. Caterson // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 119-136.
22. Chua, A. W. C. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications / A.W.C. Chua, Y.C. Khoo, B.K. Tan [et all] // *Burns & trauma*. – 2016. – Vol. 4. – №. 1. – P. 3.
23. Алейник, Д.Я. Использование клеточных технологий для восстановления повреждений кожи при ожоговой травме / Д. Я. Алейник, В. Л. Зорин, И. И. Еремин и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4. – С. 331.
24. Вагнер, Д.О. Результаты трансплантации аллогенных фибробластов у пострадавших с термическими ожогами кожи / Д. О. Вагнер, Е. В. Зиновьев, В. В. Сопошенко и др. // *Роль больниц скорой помощи и научно исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения: Материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с международным участием – Москва, 2018.* – С. 59-60.
25. Гилевич, И.В., Достижения клеточной терапии в комбустиологии / И.В. Гилевич, Т.В. Федоренко, Е.А. Коломойцева и др. // *Инновационная медицина Кубани*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 6–14.
26. Кузьмичева, В.И. Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности in vitro / В.И. Кузьмичева // *Наука и инновации в медицине*. – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 210-215.
27. Ashtiani, H.R.A. Repairing injured skin: biologics, skin substitutes, and scaffolds / H.R.A. Ashtiani, M.A. Nilforoushzadeh, M. Akaberi // *Journal of Skin and Stem Cell*. – 2018. – Vol. 5, № 4.
28. Вагнер, Д. О. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи / Д. О. Вагнер, Е. В. Зиновьев, К. М. Крылов и др. // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 65-72.
29. Крылов, К.М. Опыт применения дермального эквивалента в лечении ожогов 3 степени / К.М. Крылов, Д.А. Козулин, А.В. Панов и др. // *III съезд комбустиологов России: сб. тез.* – М., 2010. – С. 174.
30. Стабаева, Г.С. Современные раневые покрытия / Г.С. Стабаева, А.Т. Мусаев, Ж.Ш. Угланов и др. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №. 10-2. – С. 235-239.
31. Towler, M.A. Randomized, prospective, blinded-enrollment, head-to-head venous leg ulcer healing trial comparing living, bioengineered skin graft substitute (Apligraf) with living,

- cryopreserved, human skin allograft (TheraSkin) / M.A. Towler, E.W. Rush, M.K. Richardson [et all] // Clinics in podiatric medicine and surgery. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 357-365.
32. Lu, K.W. Skin substitutes for the management of mohs micrographic surgery wounds: a systematic review / K.W. Lu, A. Khachemoune // Archives of Dermatological Research. – 2022. – P. 1-15.
33. Jackson, S.R. Matriderm and split skin grafting for full-thickness pediatric facial burns / S.R. Jackson, S. Roman // Journal of Burn Care & Research. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 251-254.
34. Allotey, G. Dilemmas of neonatal burn management: A case report / G. Allotey // Burns Open. – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 62-67.
35. Liu, G. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications / G. Liu, B.T. David, M. Trawczynski [et all] // Stem cell reviews and reports. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 3-32.
36. Francis, E. The effects of stem cells on burn wounds: a review / E. Francis, L. Kearney, J. Clover // International journal burns and trauma. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P.1-12.
37. Зиновьев, Е.В. Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени / Е.В. Зиновьев, В.Н. Цыган, М.С. Асадулаев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № 1(57). – С. 137-141.
38. Бондаренко, Н.А. Изменения функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток под влиянием эритропоэтина / Н.А. Бондаренко, А.П. Лыков, О.В. Казаков и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.
39. Han, Y. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine / Y. Han, X. Li, Y. Zhang // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 886.
40. Johal, K.S. Adipose-derived stem cells: selecting for translational success / K.S. Johal, V.C. Lees, A.J. Reid // Regen. Med. – 2015. – Vol.10, № 1. – P. 79-96.
41. Zahorec, P. Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy / P. Zahorec, J. Koller, L. Danisovic [et all] // Cell Tissue Bank. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 19-26.
42. Капустин, М.А. Использование метода электроспиннинга для получения 3d-скаффолдов с биологически активными веществами куркумы / М.А. Капустин, А.С. Чубарова, В.П. Курченко и др. // Молекулярно-генетические и биотехнологические основы получения и применения синтетических и природных биологически активных веществ (Нарочанские чтения-11). – 2017. – С. 234-240.
43. Zhang, C.L. Nanoparticles meet electrospinning: recent advances and future prospects / C.L. Zhang, S.H. Yu // The Royal Society of Chemistry. – 2014. – Vol. 43, № 13. – P. 4423-4448.

44. Рахматуллин, Р.Р. Биопластический материал для восстановительной и реконструктивной хирургии / Р.Р. Рахматуллин //автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. – 2014. – С. 11–33.
45. Митрошин, А.Н., Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине (обзор литературы) / А.Н. Митрошин, М.Г. Федорова, И.В. Латынова и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 2 (50). – С. 133-143.
46. Mager, M.D. Exploring and exploiting chemistry at the cell surface / M. D. Fager, V. LaPointe, M. M. Stevens // Nature Chem. – 2011. – № 3. – P. 582–589.
47. Алексеев, А.А. Изучение эффективности лечения пострадавших от ожогов с применением повязок хитопран / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, Н.Б. Малютин // Комбустиология (электронный научнопрактический журнал). – 2015. – № 55.
48. Ravnic D.J. Transplantation of bioprinted tissues and organs: technical and clinical challenges and future perspectives / D.J. Ravnic, A.N. Leberfinger, S.V. Koduru [et all] // Ann. Surg. – 2017. – Vol. 266. – P. 48–58.
49. Будько, А.И. 3D-биопринтеры / А. И. Будько, И. А. Иванов, А. Е. Коровин // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 26-37.
50. Полянская, А.А. Биопринтинг в медицине. особенности и перспективы использования / А.А. Полянская, Д.Б. Гиркина, Е.А. Стерлева и др. // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2022. – № 1. – С. 85-103.
51. Xing, F. 3D Bioprinting for Vascularized Tissue-Engineered Bone Fabrication / F. Xing, Z. Xiang, P.M. Rommens // Materials. – 2020. – Vol. 13. – P. 2278.
52. Tijore, A. Contact guidance for cardiac tissue engineering using 3D bioprinted gelatin patterned hydrogel / A. Tijore, S.A. Irvine, P. Mhaisalkar [et all] //Biofabrication. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 3-25.
53. Cubo, N. 3D bioprinting of functional human skin: Production and in vivo analysis / N. Cubo, M. Garcia, J.F. Del Canizo // Biofabrication. – 2016. – Vol. 9. – P. 6-15.
54. Xie, Z. D Bioprinting in tissue engineering for medical applications: the classic and the hybrid / Z. Xie, M. Gao, A.O. Lobo // Polymers. – 2020. – Vol.12. – P. 1717.
55. Tachibana, K. The beginning of totipotency / K. Tachibana // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 417.
56. De Magalhães, J. P. Cellular reprogramming and the rise of rejuvenation biotech / J.P. De Magalhães, A. Ocampo // Trends in Biotechnology. – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 639-642.

57. Васькова, Е.А. Феномен «эпигенетической памяти» индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Е.А. Васькова, А.Е. Стеклёнова, С.П. Медведев, С.М. Закиян // *Acta naturae*. – 2013. – № 4. – С.15-23.
58. Биккузин, Т.И. Методы получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2018. – Vol. 13, № 2(74). – Р. 91-96.
59. Корель, А.В. Направленное перепрограммирование соматических клеток: преимущества и недостатки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (обзор литературы) / А.В. Корель, С.Б. Кузнецов // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2018. – Vol. 38, № 4. – Р. 21-29.
60. Jia, F. A nonviral minicircle vector for deriving human iPS cells / F. Jia // *J. Nat Methods*. – 2010. – Vol. 7. – Р. 197-199.
61. Meraviglia, V. Generation of induced pluripotent stem cells from frozen buffy coats using non-integrating episomal plasmids / V. Meraviglia, A. Zanon, A.A. Lavdas [et al.] // *J. Vis. Exp*. – 2015. – Vol. 100.
62. Bhutani K. Whole-genome mutational burden analysis of three pluripotency induction methods / K. Bhutani [et. all] // *J. Nat Commun*. – 2016. – Vol. 7. – Р. 233-242.
63. Yu J. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences / J. Yu [et. al.] // *J. Science*. – 2009. – Vol. 324 – Р. 797-801.
64. Andia, I. Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications / I. Andia, N. Maffulli, N. Burgos-Alonso // *Expert opinion on biological therapy*. – 2019. – Vol. 19, № 12. – Р. 1289-1305.
65. Пономарев, Д.Н. Клиническое применение стромально-васкулярной фракции / Д.Н. Пономарев, А.Ю. Соцков, И.С. др. // *World science: problems and innovations : сборник статей I Международной научно-практической конференции*. – Пенза, 2021. – С. 254-257.
66. Шихирман, Э.В. Липосакция в комплексном лечении выраженного ожирения / Э.В. Шихирман, К.В. Пучков // *Медицинский совет*. – 2016. – №. 17. – С. 154-155.
67. Васильев, В.С. Возможности клинического применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани в пластической хирургии / В. С. Васильев, С. А. Васильев, И. А. Карпов [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2017. – № 2. – С. 82-91.
68. Ghiasloo, M. Expanding clinical indications of mechanically isolated stromal vascular fraction: a systematic review / M. Ghiasloo, R.C. Lobato, J.M. Diaz // *Aesthetic surgery journal*. – 2020. – Vol. 40, № 9. – Р. 546-560.

69. Lee, S.C. Lipopolysaccharide preconditioning of adipose-derived stem cells improves liver-regenerating activity of the secretome / S.C. Lee, H.J. Jeong, S.K. Lee [et all] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2015. – Vol. 6. – P.75.
70. Найда, Д.А. Клиническое использование стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении последствий травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата / Д. А. Найда // *Opinion Leader.* – 2018. – № 5(13). – С. 36-44.
71. Веремеев, А.В. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины / А.В. Веремеев, Р.Н. Болгарин, М.А. Петкова // *Гены и клетки.* – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 35-42.
72. Коуров, А.С. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в местном лечении ожогов и ран различной этиологии / А.С. Коуров, Е.В. Зиновьев, Н.В. Шперлинг и др. // *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе.* – 2021. – № S1. – С. 37-38.
73. Медведев, В.Л. Аутологичная плазма обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? / В.Л. Медведев, М.И. Коган, И.В. Михайлов // *Вестник урологии.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 67-77.
74. Богдан, В.Г. Клиническая эффективность аутодермопластики с использованием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при пластическом закрытии трофических язв венозной этиологии больших размеров / В.Г. Богдан, Д.А. Толстов // *Новые технологии в медицине.* – 2015. – С. 65-69.
75. Костяков, Д.В. Первый опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и аутоплазмы при аутодермопластике / Д.В. Костяков, Е.В. Зиновьев, И.В. Арцимович и др. // *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе.* – 2021. – № S1. – С. 35-36.
76. Stevens, H.P. Platelet rich stroma, the combination of PRP and tSVF and its potential effect on osteoarthritis of the knee / H.P. Stevens, van Boxtel, J. van Dijck // *Applied Sciences.* – 2020. – Vol. 10, №14. – P. 4691.
77. Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // *Собрание законодательства Российской Федерации.* – 2016. – № 26. – Ст. 3849. – С. 7988-8028.
78. Иванов, Д.В. Закон о клеточных продуктах: прорыв или поражение? / Д.В. Иванов, А.В. Чабаненко // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 166-176.