

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО  
ПРОЦЕССА ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНЫХ  
РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ  
(обзор литературы)**

А.Е. ОБРАЗЦОВА, А.А. НОЗДРЕВАТЫХ

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко»  
Минздрава России, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия,  
тел. (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

**Аннотация.** На основе совокупности данных представленных в работе рассмотрены вопросы репаративной регенерации при заживлении кожных ран. Репаративные процессы зависят от общих физиологических условий организма, определяющих соотношение компонентов внеклеточного матрикса, пролиферацию и дифференцировку клеток в основные фазы регенерации. Подробно рассмотрены морфофункциональные особенности рубцовой деформации кожного покрова при нормальном течении процесса и при наличии патологического компонента. Определены факторы, активирующие механизм патологического рубцевания. Особый интерес вызывают современные методы лечения ран, в задачу которых входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений, например, патологического рубца. В клинической практике используется множество препаратов, действующих по избирательному принципу на процессы регенерации тканей. Наибольшее число препаратов среди тканеспецифических стимуляторов регенерации оказывают влияние на репарацию кожных покровов. Они не только ускоряют репарацию, но и улучшают ее качество, способствуя заживлению раневых поверхностей, делая рубец эластичным и восстанавливая функциональность. Однако достаточное количество препаратов остаются неисследованными, но претендующими на возможность индуцирования процессов репарации. Они интересны с позиции эстетического формирования рубцовой ткани. Конечной целью процесса ранозаживления является восстановление внешнего эффекта кожи. Однако, в силу индивидуальных особенностей, организм не всегда способен завершить заживление раны с учетом ее эстетичности. Отсутствие единого мнения по вопросам регенерации является одним из стимулов в расширении диапазона применяемых средств, обещающих не только закрыть рану быстро, но и эстетично.

**Ключевые слова:** регенерация, рубцы, кожа, лечение ран, профилактика рубцевания.

**MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE REPAIR PROCESS IN HEALING OF SKIN WOUNDS  
TAKING INTO ACCOUNT POSSIBLE SCAR DEFORMATIONS (literature review)**

A.E. OBRAZTSOVA, A.A. NOZDREVATYKH

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Histology,  
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, phone: (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

**Abstract.** On the basis of a set of data, the presented work considers the issues of reparative regeneration in the healing of skin wounds. The course of reparative regeneration depends on the general physiological conditions of the organism, which determine the ratio of the components of the extracellular matrix, the proliferation and differentiation of cells participating in the implementation of the reparative process in its main phases. The morphological and functional features of cicatricial deformity of the skin in the normal course of the process and in the presence of a pathological component are considered in detail. The factors that activate the mechanism of pathological scarring have been determined. Modern methods of wound treatment are of particular interest. The task of treatment includes not only accelerating wound healing, stimulating its epithelialization, but also eliminating the possibility of subsequent complications, for example, a pathological scar. In clinical practice, many drugs are used that act on a selective basis on the processes of tissue regeneration. The largest number of drugs among tissue-specific regeneration stimulants affects the repair of the skin. They not only speed up the repair, but also improve its quality, promoting the healing of wound surfaces, making the scar elastic and restoring functionality. However, a sufficient number of drugs remain unexplored, but claim to be able to induce repair processes. They are interesting from the point of view of the aesthetic formation of scar tissue. The ultimate goal of the wound healing process is to restore the external effect of the skin. However, due to individual characteristics, the body is not always able to complete wound healing, taking into account its aesthetics. The lack of consensus

on the issues of regeneration is one of the incentives to expand the range of applied agents that promise not only to close the wound quickly, but also aesthetically

**Keywords:** regeneration, scars, skin, wound treatment, scar prevention.

Процесс образования новых тканей является предметом для многочисленных исследований и вызывает научный интерес в практической медицине. Доказано, что практически все тканевые структуры организма имеют способность к регенерации. Основным направлением в вопросах регенерирования тканей является выявление факторов, стимулирующих этот процесс и наоборот приводящих к его подавлению.

Особый интерес вызывает восстановление целостности кожи в процессах ранозаживления. По мере накопления научных данных и клинических наблюдений становится очевидным, что все этапы заживления раны взаимосвязаны между собой и влияют на окончательный функциональный и косметический результат [33]. Заживление кожной раны неизбежно приводит к формированию рубцовой ткани различной степени выраженности: от еле заметных шрамов до патологических, гипертрофических или келоидных рубцов, которые причиняют эстетические, функциональные и другие нарушения [2]. Проблема рубцов является актуальной, так как их формирование приводит к деформации кожи [12]. Доказано что у 19-26% пациентов формируются гипертрофические рубцы после заживления раневого дефекта [4]. Несмотря на то, что проблема патологического рубцевания постоянно находится в поле зрения специалистов, лечение рубцов до настоящего времени является одной из сложнейших задач. Имеется большое количество исследований и публикаций по данной проблематике, однако, вопрос не до конца изучен с позиции эстетики. Формирование рубцовой ткани остается одной из сложнейших проблем, причиняющих дискомфорт пациентам. Разработкой схем лечения занимаются хирурги, дерматологи и др. Однако на сегодняшний день среди специалистов нет единого мнения по данному вопросу [5].

При раневом процессе формируется единый комплексный ответ на повреждение, включающий в себя воспалительную реакцию и восстановление целостности кожи, что и является примером репаративной регенерации, для которой характерны сложные межклеточные взаимоотношения, определяющиеся вовлечением каждого типа клеток в данный процесс с последующим устранением дефекта тканей [1]. На настоящий момент зависимость качества рубцовой ткани от особенностей течения раневого процесса не вызывает сомнений и подтверждена рядом научных исследований [28, 33, 38].

Классический процесс заживления включает три фазы. Первая фаза – экссудативная или воспалительная. Воспалительная фаза продолжается около 72 часов. Местные реакции организма реализуются в виде высвобождения медиаторов воспаления и изменения локальной микроциркуляции в тканях. Первая сосудистая реакция заключается в остановке кровотечения вследствие вазоконстрикции и заканчивается спустя десять минут за счет активации системы свертывания крови. При этом агрегация тромбоцитов обеспечит первоначальное перекрытие поврежденных сосудов. Вазоконстрикция сменяется вазодилатацией, происходит релаксация гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов. Тромбопластинки стимулируют образование тромба в месте повреждения. За счет расширения сосудов и повышения проницаемости капилляров происходит стимуляция миграции в область раны лейкоцитов, прежде всего нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, функция которых состоит в защите от инфекции и очищении раны, прежде всего за счет фагоцитоза. Одновременно они выделяют биологически активные вещества-медиаторы, которые стимулируют клетки, участвующие в осуществлении следующей фазы. При этом ключевая роль принадлежит макрофагам. Их присутствие в достаточном количестве необходимо для успешного заживления раны [8]. Моноциты прибывают в область повреждения спустя 24 часа, в дальнейшем дифференцируются в макрофаги. Основные функции макрофагов – это фагоцитоз, распознавание и представление антигена, иммуносупрессия, а также секреция медиаторов системы иммунитета [30]. Именно макрофаги оказывают решающее воздействие на ход процесса секреции цитокинов и факторов роста. Длительность миграции составляет три дня.

Воспаление представляет собой сложную защитную реакцию организма, главной задачей которой является инактивация действия повреждающего фактора. Воспаление характеризуется пятью симптомами: покраснением, опухолью, болью, повышением температуры, нарушением функции. Под влиянием гистамина, серотонина и кинина происходит расширение артериол, что ведет к повышению локального обмена веществ. Первый пик экссудации имеет место примерно через десять минут после возникновения раны, второй – примерно 1-2 часами позже. Возникает локальный ацидоз. Именно смещение кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону усиливает катаболические процессы в ране. Спустя примерно 2-4 часа после ранения в рамках воспалительных реакций начинается миграция лейкоцитов, которые осуществляют фагоцитоз микроорганизмов. В начальной фазе воспаления преобладают нейтрофильные гранулоциты. Главная роль данных клеток – фагоцитоз бактерий, а также расщепляющие поврежденного внеклеточного матрикса протеазами. Это обеспечивает первичную очистку раны. Необходимо отметить особую роль тучных клеток в ходе заживления раны. *Тучные клетки* (ТК) – уникальный клеточный элемент рыхлой соединительной ткани. Они располагаются преимущественно по ходу кровеносных, лимфатических сосудов и нервных стволов, вблизи желез, а также под эпителиальными пластами кожи и сли-

зистых оболочек, которые подвергаются антигенным воздействиям. ТК обладает широкими возможностями адаптивно выделять нужное количество биологически активных веществ в зависимости от потребности организма, включая механизмы регулируемой постепенной дегрануляции, экзоцитоза и быстрой дегрануляции [12]. Тучные клетки способны синтезировать различные цитокины (*TNF*, *IL-1 $\beta$* , *IL-4*, *IL-5*, *IL-8* и *IL-13*), липидные медиаторы, которые активируют лимфоциты и макрофаги, а также гистамин, влияющий на клетки эндотелия [25].

Вторая фаза пролиферативная, длится 2-4 недели. На этом этапе репаративной регенерации важную роль играет внеклеточный матрикс. Состав компонентов внеклеточного матрикса в коже представлен гликозаминогликанами, а также белками коллагеном, эластином и др. [8]. Для этой стадии характерно формирование фибриновой матрицы и фибронектина. Фибронектин регулирует процесс структурной перестройки компонентов внеклеточного матрикса за счет связывания с проколлагеновыми фибриллами, участвует в формировании межклеточных контактов посредством интегринов, связывании клеток с различными субстратами. Фибронектиновый слой всегда присутствует в свежей ране и играет роль «направляющих балок» для мигрирующих фибробластов в зону повреждения, а также для коллагена [9]. Ламинин является адгезивным гликопротеином эпителиальных и мезенхимальных клеток, основными функциями которого являются увеличение подвижности клеток, участие в неоангиогенезе, восстановление целостности базальной мембраны. Гиалуроновая кислота способствует удержанию воды во внеклеточном матриксе, а также вместе с другими гликозаминогликанами функционирует как сигнальная молекула, регулируя синтез и секрецию фибробластами и эндотелиальными клетками необходимых для дальнейшего восстановления ткани факторов роста и цитокинов. Ростовые факторы функционируют в качестве постоянного источника цитокинов, регулирующих начальные стадии процесса заживления раны. Ангиогенез начинается от края раны, в результате чего происходит формирование новых сосудистых петель. Проницаемость образованных капилляров выше, чем у остальных капилляров, благодаря чему поддерживается повышенный обмен веществ в ране. Однако эти новые капилляры обладают малой прочностью при механических нагрузках, поэтому область раны требует защиты от травм [8]. При нормальном созревании рубцовой ткани сосуды в последствии исчезают. На 4 сутки начинается формирование грануляционной ткани, в построении которой решающую роль играют фибробласты. Питательным субстратом для фибробластов служат аминокислоты. Основной функцией фибробластов в контексте репаративной регенерации является выработка коллагена. В настоящее время выделяют 27 типов коллагенов, из которых в коже обнаружено 9 типов [39]. Коллаген IV типа составляет основную часть базальной мембран, разграничивающей эпидермальный слой и дерму. Ингибирование синтеза коллагена при нарушениях сборки его фибрилл тормозит развитие микрососудов. Коллаген V типа располагается преимущественно в сосочковом слое дермы и вокруг базальных мембран сосудов. Коллаген VI типа определяется в дерме в виде плотной сети. Коллаген VII типа формирует прикрепляющие фибриллы сосочкового слоя дермы. Ультраструктурные изменения компонентов внеклеточного матрикса интенсивно происходят при раневом процессе. Известно, что молекулы внеклеточного матрикса взаимодействуют с ростовыми факторами. Доказано, что факторы роста вместе с матриксными металлопротеиназами регулируют состояние внеклеточного матрикса: факторы роста катализируют продукцию гликопротеинов, в то время как матриксные металлопротеиназы осуществляют их деградацию компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивая существование внеклеточного матрикса в качестве динамичной среды для существования и передвижения клеток.

Заключительная фаза – фаза эпителизации. При нормальном течении раневого процесса уменьшается количество сосудистых коллатералей и снижается количество фибробластов. Рана становится более бледной. Коллаген подвергается постоянному ремоделированию. Во время эпителизации устанавливается равновесие между процессом образования и деградации коллагеновых волокон. Сразу после формирования рубца происходит образование эластических волокон и происходит перестройка рубца. Эпителизация – процесс миграции кератицитов, который происходит со скоростью 1-2 мм/сут. Полная эпителизация раны наступает в течение 10-28 дней в зависимости от характера повреждения. Эпидермис служит защитным барьером для бактерий и предотвращает потерю воды. После эпителизации уже нет никакой необходимости защищать рану от воды. Необходимо отметить, что вновь раззвишиеся клетки эпителия легко подвержены травматизации вследствие неплотного прилегания к дерме. Бактерии, белковый экссудат из капилляров и некротические ткани значительно задерживают эпителизацию.

На сегодняшний день существуют 4 вида рубцовой ткани, отличающиеся архитектоникой, структурой и функциональным состоянием: – нормотрофическая; – атрофическая; – гипертрофическая; – келоидная. Нормотрофические рубцы – бледного цвета, не изменяют общий рельеф поверхности кожи. Образование нормотрофических рубцов – физиологический процесс. Однако даже такие рубцы, находясь на открытых участках тела, ухудшают качество жизни пациентов, иногда – до самоизоляции от окружающего мира, что вынуждает к поиску средств для их коррекции. Атрофические рубцы располагаются ниже уровня неповрежденной кожи, имеют бледную окраску, сниженную чувствительность. Такие рубцы возникают в местах натяжения тканей, при введении кортикостероидов в незрелый гипертрофический

рубец, при беременности, эндокринологических заболеваниях и т. д. Атрофические рубцы не вызывают функциональных нарушений, но представляют серьезную эстетическую проблему. Гипертрофические рубцы – это наиболее часто встречающиеся патологические рубцы, представляющие не только эстетическую, но и функциональную проблему, так как формируют контрактуры. Такой рубец представляет собой выступающую над уровнем окружающей кожи зрелую соединительную ткань, покрытую слоем эпидермиса, и располагается строго в зоне повреждения. Рост рубца, красная или синюшная окраска, зуд, парестезии и гиперкератоз характерны для первых месяцев ранозаживления, а начиная с 5-6-го месяца явления воспаления и прогрессирования рубца прекращаются, он бледнеет, снижается его высота над уровнем окружающих тканей. Вероятность рецидива невысокая. Келоидные рубцы отличаются спонтанным образованием даже при поверхностных повреждениях [37].

Основными факторами, способствующими образованию гипертрофического рубца, являются: гиперэргическая реакция соединительной ткани на травму; относительно неблагоприятные условия заживления раны; отсутствие профилактики образования в посттравматический или послеоперационный период. Воспаление в ходе заживления раны вызывает угнетение продукции углеводно-белковых комплексов основного вещества и волокон дермы, снижение синтеза эпидермального фактора роста клеток, а также приводит к деградации компонентов внеклеточного матрикса. Все это неизбежно приводит к нарушению регенерации дермы. В грануляционной ткани наблюдается большое количество нейтрофилов, что подчеркивает их роль в стимуляции фиброобразования [37]. Ключевую роль в пролиферативной и репаративной стадиях заживления играют так называемые «раневые макрофаги», истощение популяции которых приводит к замедлению заживления раны, задержке пролиферации фибробластов, а также нарушению ангиогенеза [40]. Тучные клетки всегда присутствуют в такого рода повреждениях в повышенном количестве, что приводит к мысли об их участии в патогенезе фиброза [30]. Нарушение хода физиологической регенерации и появление участков гипертрофии возможно связано с нарушением функции антигенпрезентации клеток Лангерганса, их расположением в подлежащей эпителию соединительной ткани на фоне снижения количества, что может свидетельствовать о нарушении антигенпредставления в структурах кожи человека и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией в целом, запуску процесса адаптивной гипертрофии в структурах кожи для сохранения барьерных свойств эпителия [5].

Было установлено, что процессы апоптоза и пролиферации играют важную роль в патогенезе образования рубцовой ткани [14]. Некоторые авторы считают, что массовая гибель фибробластов путем апоптоза способствует созреванию ткани келоида [36]. Установлено, что в ядре клетки существуют специальные молекулярные сенсоры, которые реагируют на повреждение ДНК и запускают каскад реакций, что в конечном итоге служит причиной остановки клеточного цикла и активации апоптоза. В гипертрофированном эпидермисе гипертрофического рубца наблюдается активная пролиферация клеток росткового слоя. В эпидермисе молодых келоидных рубцов, не смотря на активные процессы пролиферации, кератиноциты также активно элиминируются апоптозом, ингибируемого *Bcl-2* (внутриклеточный белковый фактор-регулятор апоптоза), что сдерживает гипертрофию эпидермиса [2].

Формирование рубцовой ткани неразрывно связано с нарушением соотношения компонентов межклеточного матрикса. Ключевое событие в процессе образования рубца является неокколлагенез. Мигрирующие фибробласты секретируют компоненты внеклеточного матрикса, состоящего из глюкозаминогликанов, протеогликанов и коллагена. Локальная активация фибробластов происходит в ответ на высвобождение биологических медиаторов (цитокины, хемокины). Перемещаясь в ране фибробласты синтезируют матричные металлопротеиназы (коллагеназу, гиалуронидазу, эластазу), очищая путь от фрагментов матрикса [23]. При нормальном заживлении большинство дермальных фибробластов, находящихся в зоне повреждения, трансформируются в миофибробласты, которые должны подвергнуться апоптозу к концу заживления [3]. Хотя синтез компонентов внеклеточного матрикса необходим для эффективного закрытия раны, его результатом может быть развитие фиброза и образование кожных рубцов [24]. При повреждении регуляторных механизмов в гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы – фермента, расщепляющего коллаген, вследствие чего развивается мощный фиброз. Считается, что размер рубца после заживления раны, зависит преимущественно от активности коллагеназы.

Необходимо отметить важную роль бактериальных агентов на течение процессов заживления. Бактериальная инфекция влияет на клеточные элементы сетчатого слоя дермы. Это проявляется нарастающими признаками апоптотического процесса в фибробластах при снижении популяции клеточных элементов, готовящихся или вступивших в митоз. Данные изменения клеточных элементов сопровождаются нарушением компактного расположения коллагеновых волокон и соотношения I и II типов коллагена, преимущественно за счет снижения содержания коллагена II типа. Кроме того, наблюдается умеренное нарастание фибронектина. Изменения клеточного компартмента и связанная с ними перестройка внеклеточного матрикса может приводить к изменению упруго-вязких свойств сетчатого слоя дермы и сказываться на устойчивости ткани к механическим нагрузкам [7]. Бактерии, белковый экссудат из ка-

пилляров и некротические ткани значительно удлиняют эпителизацию. Длительная эпителизация приводит к более глубокому и длительному воспалительному процессу и тем самым способствует формированию грубого и гипертрофического рубца.

В настоящее время уже достаточно хорошо установлены основные причины спонтанного регресса рубцов. Одной из причин регресса рубца является уменьшение количества в рубцах так называемых раневых фибробластов (миофибробластов), которые оказались в данной зоне в ходе репаративной регенерации поврежденной ткани. Именно эта популяция клеток «короткоживущих фибробластов» играет основную роль в репаративных процессах. Она же отвечает за отложение в зоне повреждения избыточного количества компонентов внеклеточного матрикса. Ещё одной причиной регресса рубцов является включение в процесс деструкции избыточного матрикса (прежде всего коллагена) матриксных металлопротеиназ, которые секретируются макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и самими фибробластами. Провоспалительные цитокины и факторы роста могут регулировать экспрессию металлопротеиназ [38]. Уменьшение количества миофибробластов и активность матриксных металлопротеиназ являются причиной перехода рубца из категории «гипертрофических» в «гипо- и атрофические».

В основе современных методов лечения ран лежат следующие принципы: а) профилактика и борьба с раневой инфекцией и интоксикацией; б) учет местной и общей реакции организма на травму и инфекцию раны; в) периодизация раневого процесса. В задачу лечения входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений, например, патологического рубца [29]. Для лечения ран в настоящее время используют гипоаллергенные повязки, содержащие в своем составе парафин, ланолин и пр.

Широкое распространение получили гелевые и гидроколлоидные покрытия. При обширных повреждениях используют эмульсии, мази и кремы, обладающие бактерицидным и обезболивающим действиями, например, содержащие препараты серебра. Поверхностные раны можно лечить мазями на водорастворимой основе с левомицетином [15].

Широкое распространение в мире получили мази и кремы на основе сульфадиазина (сульфатиазола) серебра, которые выпускаются под различными названиями («Эбермин». «Аргосульфан» и др.). Серебро имеет широкий спектр антимикробного действия, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, плесенные грибки и дрожжи. Особенно эффективно при *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, а также на *Pseudomonas aeruginosa*, которые зачастую являются источниками инфекции ран. Лечебный эффект достигается за счет их атравматичных и дренирующих свойств, а также способности поддерживать влажную раневую среду, необходимую для оптимального ранозаживления [22].

Особый интерес представляет группа лекарственных препаратов эпидермального фактора роста. Эпидермальный фактор роста (ЭФР) был первым ростовым фактором, обнаруженным еще в 1962 г. и до сих пор рассматривается как классический представитель этих биологически активных веществ. Он состоит из 53 аминокислот, соединенных тремя дисульфидными связями, имеет молекулярный вес 6 кДа. Эпидермальный фактор роста стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, активно участвующих в ранозаживлении, способствуя эпидермизации. Локальное применение ЭФР приводит к снижению выраженности нейтрофильного лейкоцитоза [16]. Рекombинантный эпидермальный фактор роста входит в состав мази «Эбермин» (Эбер Биотек С.А., Куба; номер регистрации П №012569/01, от 01.10.2007). Использование эпидермального фактора роста в послеоперационном периоде значительно усиливает процессы регенерации грануляционной ткани [23]. При микробиологическом исследовании отмечается существенное снижение уровней микробной обсемененности ран в ходе применения препарата (от 105-106 КОЕ/см<sup>2</sup> на 1-3 сутки от старта исследования до 103-104 КОЕ/см<sup>2</sup> к 7-8 дню). Следует отметить, что качественный анализ вегетирующей микрофлоры показал несколько более высокую активность препарата в отношении Гр (+) микроорганизмов. Применение «Эбермина» сопровождается активным формированием очагов краевой и островковой эпителизации [11]. Эффективность местного применения мази Эбермин превышает таковую у монокомпонентных кремов сульфадиазина серебра, антибактериальных мазей на водорастворимой основе [30]. Предполагается, что эффект быстрого снижения потенциальности медленных натриевых каналов эпидермального фактора роста способен, снижая возбудимость ноцицепторов, снижать альгическую компоненту при передаче в ЦНС сигналов о патологическом состоянии поврежденной ткани [17].

Предполагается, что трансформирующий фактор роста- $\beta 3$ , широко представленный в эмбриональной коже, обладает способностью к восстановлению раневых дефектов без формирования рубцов. В связи с этим проводятся испытания рекombинантного трансформирующего фактора роста- $\beta 3$  для терапии рубцов у взрослых людей [20].

Инъекции кортикостероидов (дипроспан и др.) снижают синтез коллагена не только за счет угнетения деления фибробластов, но и за счет повышения концентрации коллагеназы. Кроме этого, стероиды обладают выраженным противовоспалительным действием. Гормонотерапия используется в трех направлениях: – монотерапия (для радикального лечения келоидных рубцов); – в сочетании с другими ме-

тодами (хирургической операцией, силиконовыми покрытиями и т. д.); для симптоматического лечения. Осложнения при гормонотерапии – атрофия и нарушение пигментации.

Гиалуронидаза расщепляет один из компонентов патологического внеклеточного матрикса – гиалуроновую кислоту, повышает сосудистую проницаемость, облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах, уменьшает отёчность тканей, уплощает рубцы, профилактирует патологическое рубцевание. Системным средством профилактики рубцов является лонгидаза, сочетающая в себе ферментные свойства гиалуронидазы и иммуномодуляторные свойства полиоксидония [18]. Влияние глюкокортикоидов выявляется на всех этапах регенерации и особенно на ее ранних стадиях и вызывает ряд общих для организма физиологических изменений. При воздействии глюкокортикоидов происходит преждевременное созревание молодой соединительной ткани, что в дальнейшем сказывается и на характере пролиферации эпителия. На сегодняшний день существует большое количество разнообразных природных и синтетических полимерных носителей для переноса донорских клеток на поврежденную поверхность, с использованием которых были созданы биопрепараты для ускоренной регенерации кожного покрова. Одним из перспективных подходов совершенствования результатов регенеративной терапии является использование гелей, позволяющих наносить клеточный продукт на раневую поверхность различного рельефа и размера. Полимер *гидроксиэтилцеллюлозы* (ГЭЦ) содержит аллогенные фибробласты в составе синтетического гелеобразующего носителя, позволяющий значительно сократить сроки эпителизации. В настоящий момент считается, что при нанесении на поврежденную поверхность аллогенные фибробласты создают временное покрытие раны, вырабатывая компоненты внеклеточного матрикса, и одновременно опосредованно через цитокиновый сигналинг обеспечивают постоянную эпителизацию, стимулируя оставшиеся фибробласты и кератиноциты пациента к делению и миграции. Гель из полимера ГЭЦ и аллогенных фибробластов может быть использован для лечения 1-2 фазы раневого процесса [21].

Особый интерес вызывает метод лечения ран мягких тканей, основанный на сочетанном применении гидроимпульсной санации и аспирационно-инъекционного введения гидролизата коллагена. Применение разработанного метода позволяет достоверно снизить бактериальную обсемененность раневой поверхности в сравнении с другими исследуемыми группами. Использование метода, основанного на сочетании гидроимпульсной санации и аспирационно-инъекционного введения гидролизата коллагена, способствует более выраженной положительной динамике морфологических и гистохимических изменений, что проявляется уменьшением отечности тканей, ускорением сроков начала образования фибрина и коллагена, эпителизации [19].

Достаточно эффективно стимулирует процессы регенерации в ране комбинация донорского тромбоконтрата и препаратов коллагена. Применение комбинации достоверно улучшает результаты регенерации кожи. Выраженное стимулирующее действие комплекса препаратов состоит из нескольких механизмов действия, направленных на формирование грануляционной ткани. Так, факторы роста, цитокины и другие биоактивные вещества тромбоцитов способствуют пролиферации клеток, ускорению роста и дифференцировке здоровых клеток-предшественников. В процесс репаративной регенерации раны вовлекаются клетки, находящиеся непосредственно в зоне повреждения, поэтому местная концентрация факторов роста играет значимую роль в регуляции их пролиферации. Коллаген, введенный в дно раны, создает переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток, таким образом ускоряя образование рубцовой ткани. В процессе заживления препарат коллагена подвергается биодеградации, являясь источником для формирования собственной соединительной ткани, происходит направленный рост грануляций как ответной реакции организма на скорейшее закрытие раны [26]. При сравнении различных способов, направленных на стимуляцию репаративных процессов в ране, применение комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструированного коллагена статистически достоверно ускоряет эпителизацию раневой поверхности, эффективнее стимулирует грануляции, существенно снижает негативные ощущения в ране [41].

**Выводы.** Формирование рубцов кожи зависит от заживления послеоперационной раны и влияния общих и местных факторов, а снижение иммунологической реактивности организма определяет особенности формирования, течения и прогноза оперативного вмешательства [2]. Профилактика избыточного рубцевания – это прежде всего сокращение сроков реализации каждой стадии заживления раны, и начинается она уже на этапе воспаления, являясь эффективной борьбой с инфекцией. На стадии пролиферации – это своевременная кожная пластика, использование современных раневых покрытий, эффективная противовоспалительная терапия. На стадии ремоделирования – противорубцовая терапия, направленная на предупреждение избыточного синтеза коллагена и связанных с ним сосудистых расстройств [12]. С учетом особенностей функционирования внеклеточного матрикса при ранах терапевтические подходы в данном случае должны включать: локальное использование факторов роста, которые могут стимулировать заживление раны; применение компонентов внеклеточного матрикса, полученных биотехнологическим путем для закрытия раневого дефекта и восстановления архитектоники ткани в пораженной области, а также для индукции синтеза собственных факторов роста; нанесение антибактериальных препара-

тов. Многообразие клеточных элементов соединительной ткани, их функциональные различия на разных стадиях дифференцировки, сложные взаимосвязи в процессах регуляции синтетической активности представляют обширное поле для исследований с целью целенаправленной коррекции роста и формирования соединительной ткани, в том числе в репарации при раневом процессе [34]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, сохраняется необходимость в совершенствовании технологии. Более глубокое изучение каскада событий, сопровождающих заживление кожных ран позволит лучше понять процесс репаративной регенерации кожи на клеточном и молекулярном уровне, что может быть использовано для разработки методов восстановления кожного покрова.

### Литература

1. Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. № 1. С. 26–37.
2. Андреев А.А., Карпухин А.Г., Фролов Р.Н., Глухов А.А. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. №4. С. 378–387.
3. Аралова М.В., Глухов А.А. Концентрированная суспензия тромбоцитов и коллаген в лечении трофических язв больших размеров // Вестник хирургии. 2019. № 1. С. 59–62.
4. Аралова М.В., Глухов А.А. Оценка эффективности применения комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструированного коллагена для местного лечения трофических язв малых и средних размеров // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016. №9. С. 275–280.
5. Архипова А.Ю., Носенко М.А., Малюченко Н.В., Зварцев Р.В. Влияние фиброиновых микроносителей на воспаление и регенерацию полнослойных ран кожи у мышей // Биохимия. 2016. №11. С. 1494–1504.
6. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю., Артемов Ю.А. Апоптотическая и пролиферативная активность патологических рубцов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. № 3. С. 379–383.
7. Белова О.В., Зимица И.В., Торховская Т.И., Никитина Н.А. Иммунологическая функция кожи в свете новых данных // Российский иммунологический журнал. 2015. № 2. С. 155–163.
8. Бордаков В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран. Минск: БГМУ, 2014. 31 с.
9. Воронцова З.А., Образцова А.Е. Восстановительные процессы и гормоны // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №6. С. 321–328.
10. Жураковский И.П., Архипов С.А., КунцТ.А., Пустоветова М.Г. Изменения внеклеточного матрикса дермы при моделировании стафилококковой инфекции // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2014. №3. С. 53–57.
11. Зиновьев Е.В., Чичков О.В., Коваленко А.В., Коновалов С.В. Экспериментально-клиническая оценка эффективности местного лечения ожоговых ран мазью сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста // Медицина XXI век. 2007. № 9. С. 48–53.
12. Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Гульман М.И., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Маркелова Н.М., Василена Е.С., Дябкин Е.В., Цедрик Н.И. Лечение гипотрофических рубцов // Креативная хирургия и онкология. 2012. №3. С. 44–46.
13. Ковалёва Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. 2016. №1. С. 188–198.
14. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи // Педиатр. 2015. №2. С. 85–95.
15. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Гольцов С.В., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. Некоторые иммунофизиологические механизмы регенерации ран в условиях применения ранозаживляющего средства «Cellgel» // Российский Иммунологический Журнал. 2016. № 3. С. 289–291.
16. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. Взаимодействие иммуноцитов кожи в процессе репаративной регенерации в ране // Российский иммунологический журнал. 2017. № 2. С. 148–150.
17. Крылов К.М., Крылов П.К., Биктимиров Е.Е. Эбермин в практике лечения пострадавших ожогами // Скорая медицинская помощь. 2006. №3. С. 118–119.
18. Мухамадиева К.М., Немчанинова О.Б. Профилактика и лечение рубцов кожи с учётом иммунных показателей // Вестник Авиценны. 2011. №4. С. 85–89.
19. Лихачева А.Г., Осиков М.В., Телешева Л.Ф. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на показатели врожденного иммунитета при экспериментальной термической травме // Современные высокие технологии. 2012. №9. С. 48–50.

20. Огнетов С.Ю., Кирьянов Н.А. Влияние эпидермального фактора роста на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе saniрующей операции на среднем ухе по открытому типу // Журнал научных статей “Здоровье и образование”. 2018. №1. С. 128–133.
21. Пискарева Т.Н., Секерина И.Ю. К вопросу о применении антимикробных серебросодержащих препаратов. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета, 2018. С. 93–95.
22. Плахова В.Б., Шелых Т.Н., Подзорова С.А., Кравцова В.В. Эпидермальный фактор роста моделирует потенциалочувствительность медленных натриевых каналов // Доклады академии наук. 2013. Т. 450, № 2. С. 237–239.
23. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. №6. С. 32–39.
24. Смолянинов А.Б., Хрупина А.С., Юркевич Ю.В., Пирожков И.А. Использование полимера гидроксипропилцеллюлозы в качестве носителя для аллогенных фибробластов при лечении последствий термических ожогов // Оригинальные исследования. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013. №4. С. 7–12.
25. Степин С.Г. Средство для лечения ожогов, инфекций и повреждений кожи. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 69-й научной сессии сотрудников университета, 29-30 января 2014 г. Витебск: ВГМУ, 2014. С. 193–194.
26. Трулев А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г. Факторы острой фазы воспаления как модуляторы взаимодействия тучных клеток и фибробластов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3. С. 319–322.
27. Фаллер Дж., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М: БИНОМ-Пресс, 2003. 272 с.
28. Филиппова О.В., Красногорский И.В., Баиндурашвили А.Г., Афоничев К.А. Функциональные и косметические результаты лечения ран: причины неудовлетворительных исходов и пути их профилактики // Детская хирургия. 2013. № 6. С. 31–35.
29. Флакс Г.А. Клинико-статистический мониторинг рубцовых гипертрофий кожи в условиях многопрофильных клиник и разработка оптимальной программы введения больных: автореферат дисс... д.м.н. Новосибирск, 2012.
30. Швецова Е.В., Роговая О.С., Ткаченко С.Б., Киселев И.В. Контрактильная способность фибробластов различного происхождения в модели живого эквивалента дермы // Известия РАН. Серия биологическая. 2008. №2. С. 169–173.
31. Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожных ран млекопитающих // Киническая и экспериментальная морфология. 2019. Т. 8, №8. С. 5–11.
32. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 8–12.
33. Яглова Н.В., Яглов В.В. Биология секреции тучных клеток // Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. №4. С. 5–10.
34. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Вып. 1. С. 113–125.
35. Aarabi S., Longaker M.T., Gurtner G.C. Hypertrophicscar formation following burns and trauma: new approaches to treatment // PLoS Med. 2007. №4. P. 234.
36. Brown N.J., Willoughby D.A. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids // Am. J. pathology. 1996. №5. P. 441–447.
37. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T., Barnes L.A. Cutaneous scarring: basic science, current treatments and future directions // Advanced in wound care. 2018. №1. P. 29–45.
38. Martin P. Wound healing aiming for perfect skin regeneration // Science. 1997. №1. P. 75–81.
39. Statis Pataridis, Adam Eckhardt, Katerina Mikulíková, Pavla Sedláková, Ivan Miksík Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS // J Sep Sci. 2008. №20. P. 83–88.
40. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis // Immunity. 2016. №1. P. 450–462.

## References

1. Alekseeva NT, Nikitjuk DB, Klochkova SV. Analiticheskaja morfologija reparativnoj regeneracii v kozhe pod dejstviem razlichnyh regional'nyh faktorov [Analytical morphology of reparative regeneration in the skin under the influence of various regional factors]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015;1:26-37. Russian.
2. Andreev AA, Karpuhin AG, Frolov RN, Gluhov AA. Primenenie gidrolizata kollagena i gidroimpul'snoj sanacii v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran [The use of collagen hydrolysate and hydroimpulsive sanitation in the treatment of experimental purulent wounds].



hydroimpulse sanation in the treatment of experimental purulent wounds]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2014;4:378-87. Russian.

3. Aralova MV, Gluhov AA. Koncentrirovannaja suspenzija trombocitov i kollagen v lechenii troficheskikh jazv bol'shix razmerov [Concentrated suspension of platelets and collagen in the treatment of trophic ulcers of large sizes]. Vestnik hirurgii. 2019;1:59-62. Russian.

4. Aralova MV, Gluhov AA. Ocenka jeffektivnosti primenenija kombinacii koncentrirovan-noj suspenzii trombocitov i nativnogo nerekonstruirovannogo kollagena dlja mestnogo lechenija troficheskikh jazv malyh i srednih razmerov [Evaluation of the effectiveness of the use of a combination of concentrated suspension of platelets and native non-reconstructed collagen for the local treatment of trophic ulcers of small and medium sizes]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2016;9:275-80. Russian.

5. Arhipova AJu, Nosenko MA, Maljuchenko NV, Zvarcev RV. Vlijanie fibroinovykh mikronositelej na vospalenie i regeneraciju polnoslojnyh ran kozhi u myshhej [Influence of fibroin microcarriers on inflammation and regeneration of full-layer skin wounds in the condyles]. Biohimija. 2016;11:1494-504. Russian.

6. Baranovskij JuG, Il'chenko FN, Shapovalova EJu, Artemov Ju. Apoptoticheskaja i proli-ferativnaja aktivnost' patologicheskikh rubcov [Apoptotic and proliferative activity of pathological scars]. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2016;3:379-83. Russian.

7. Belova OV, Zimina IV, Torhovskaja TI, Nikitina NA. Immunologicheskaja funkcija kozhi v svete novyh dannyh [Immunological function of the skin in the light of new data]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2015;2:155-63. Russian.

8. Bordakov VN. Rana. Ranevoj process. Principy lechenija ran [Wound process. Principles of wound treatment]. Minsk: BGMU; 2014. Russian.

9. Voroncova ZA, Obrazcova AE. Vosstanovitel'nye processy i gormony [Restorative processes and hormones]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;6:321-8. Russian.

10. Zhurakovskij IP, Arhipov SA, KuncTA, Pustovetova MG. Izmenenija vnekletchnogo matriksa dery pri modelirovanii stafilokokkovoj infekcii [Changes in the extracellular matrix of dera in the modeling of staphylococcal infection]. Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina 2014;3:53-7. Russian.

11. Zinov'ev EV, Chichkov OV, Kovalenko AV, Konovalov SV. Jeksperimental'no-klinicheskaja ocenka jeffektivnosti mestnogo lechenija ozhogovyh ran maz'ju sul'fadiazina srebrija s jepidermal'nym faktorom rosta [Experimental and clinical evaluation of the effectiveness of local treatment of burn wounds with silver sulfadiazine ointment with epidermal growth factor]. Medicina XXI vek. 2007;9:48-53. Russian.

12. Karapetjan GJe, Vinnik JuS, Gul'man MI, Pahomova RA, Kochetova LV, Markelova NM, Vasilenja ES, Djabkin EV, Cedrik NI. Lechenie gipotroficheskikh rubcov [Treatment of hypotrophic scars]. Kreativnaja hirurgija i onkologija. 2012;3:44-6. Russian.

13. Koval'jova LN. Sovremennij differencirovannyj pohod k kompleksnomu lecheniju i profilaktike rubcov kozhi raznoj jetiologii [Modern differentiated approach to complex treatment and prevention of skin scars of different etiologies]. Dermatovenerologija. Kosmetologija. 2016:188-98. Russian.

14. Konstantinova MV, Hajcev NV, Kravcova AA, Balashov LD. Osnovnye problemy zashivlenija ran i ispol'zovanie zamenitelej kozhi [The main problems of wound healing and the use of skin substitutes]. Pediatr. 2015;2:85-95. Russian.

15. Kostolomova EG, Suhovej JuG, Gol'cov SV, Unger IG, Akuneeca TV. Nekotorye immunnofiziologicheskie mehanizmy regeneracii ran v uslovijah primenenija ranozashivljajushhego sredstva «Cellgel» [Some immunophysiological mechanisms of wound regeneration in the conditions of application of the wound healing agent "Cellgel"]. Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal. 2016;3:289-91. Russian.

16. Kostolomova EG, Suhovej JuG, Unger IG, Akuneeca TV. Vzaimodejstvie immunocitov kozhi v processe reparativnoj regeneracii v rane [Interaction of skin immunocytes in the process of reparative regeneration in the wound]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2017;2:148-50. Russian.

17. Krylov KM, Krylov PK, Biktimirov EE. Jebermin v praktike lechenija postradavshih ozhogami [Ebermin in the practice of treating burn victims]. Skoraja medicinskaja pomoshh'. 2006;3:118-9. Russian.

18. Muhamadieva KM, Nemchaninova OB. Profilaktika i lechenie rubcov kozhi s uchjotom immunnyh pokazatelej [Prevention and treatment of skin scars taking into account immune indicators]. Vestnik Avicenny. 2011;4:85-9. Russian.

19. Lihacheva AG, Osikov MV, Telesheva LF. Vlijanie lokal'nogo primenenija jepidermal'nogo faktora rosta na pokazateli vrozhdennoho immuniteta pri jeksperimental'noj termichekoj travme [Influence of local application of epidermal growth factor on indicators of innate immunity in experimental terminological trauma]. Sovremennye vysokie tehnologii. 2012;9:48-50. Russian.

20. Ognjetov SJu, Kir'janov NA. Vlijanie jepidermal'nogo faktora rosta na processy regeneracii granuljacionnoj tkani v posleoperacionnoj polosti visochnoj kosti, poluchenoj v hode sanirujushhej operacii na srednem uhe po otkrytomu tipu [Influence of epidermal growth factor on the processes of granulation tissue regeneration in the postoperative cavity of the temporal bone obtained during the open-type sanitizing operation on the middle ear]. Zhurnal nauchnyh statej "Zdorov'e i obrazovanie". 2018;1:128-33. Russian.

21. Piskareva TN, Sekerina IJu. K voprosu o primenenii antimikrobnovykh serebrosoderzhashchih preparatov [On the use of antimicrobial silver-containing drugs]. Sbornik nauchnyh trudov po materialam Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj 83-letiju Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta; 2018. Russian.

22. Plahova VB, Shelyh TN, Podzorova SA, Kravcova VV. Jepidermal'nyj faktor rosta modeliruet potencialochuvstvitel'nost' medlennyh natrievykh kanalov [Epidermal growth factor models the potential sensitivity of slow sodium channels]. Doklady akademii nauk. 2013;450(2):237-9. Russian.
23. Ruksha TG, Aksenenko MB, Klimina GM, Novikova LV. Vnekletochnyj matriks kozhi: rol' v razvitanii dermatologicheskikh zabozevanij [Extracellular matrix of the skin: the role in the development of dermatological diseases]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;6:32-9. Russian.
24. Smoljaninov AB, Hrupina AS, Jurkevich JuV, Pirozhkov IA. Ispol'zovanie polimera gidroksijetilcellulozy v kachestve nositelja dlja allogennykh fibroblastov pri lechenii posledstvij termicheskikh ozhogov [The use of the polymer hydroxyethylcellulose as a carrier for allogeneic fibroblasts in the treatment of the consequences of thermal burns]. Original'nye issledovaniya. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. II. Mechnikova. 2013;4:7-12. Russian.
25. Stepin SG. Sredstvo dlja lechenija ozhogov, infekcij i povrezhdenij kozhi [A remedy for the treatment of burns, infections and skin injuries]. Dostizhenija fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii: materialy 69-j nauch. ses. sotr. un-ta, 29-30 janv. 2014 g. Vitebsk: VGMU; 2014. Russian.
26. Trulev AS, Kudrjavcev IV, Nazarov PG. Faktory ostroj fazy vospaleniya kak moduljatory vzaimodejstviya tuchnykh kletok i fibroblastov [Factors of acute phase of inflammation as modulators of the interaction between mast cells and fibroblasts]. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2012;3:319-22. Russian.
27. Faller Dzh, Shilds D. Molekuljarnaja biologija kletki. Rukovodstvo dlja vrachej [Molecular biology of the cell. A guide for doctors]. Moscow: BINOM-Press; 2003. Russian.
28. Filippova OV, Krasnogorskij IV, Baidurashvili AG, Afonichev KA. Funkcional'nye i kosmeticheskie rezul'taty lechenija ran: prichiny neudovletvoritel'nyh ishodov i puti ih profilaktiki [Functional and cosmetic results of treatment of wounds: causes of unsatisfactory outcomes and ways of their prevention]. Detskaja hirurgija. 2013;6:31-5. Russian.
29. Flaks GA. Kliniko-statisticheskij monitoring rubcovykh gipertrofij kozhi v uslovijah mnogoprofil'nykh klinik i razrabotka optimal'noj programmy vvodenija bol'nykh [Clinical-statistical monitoring of cicatricial hypertrophy of the skin in a multi-profile hospitals and development of an optimal program of introducing patients] [dissertation]. Novosibirsk; 2012. Russian.
30. Shvecova EV, Rogovaja OS, Tkachenko SB, Kiselev IV. Kontraktil'naja sposobnost' fib-roblastov razlichnogo proishozhdenija v modeli zhivogo jekvivalenta dermy [Contractile ability of fibroblasts of various origins in the model of the living equivalent of the dermis]. Izvestija RAN. Serija biologicheskaja. 2008;2:169-73. Russian.
31. Shmakova TV, Kananyhina EJu, Bol'shakova GB. Kletochnye mehanizmy bezrubcovogo zashivlenija kozhnykh ran mlekopitajushhih [Cellular mechanisms of non-scarring healing of mammalian skin wounds]. Kinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2019;8(8):5-11. Russian.
32. Shurygina IA, Shurygin MG, Ajushinova NI, Kanja OV. Fibroblasty i ih rol' v razvitanii soedimitel'noj tkani [Fibroblasts and their role in the development of connective tissue]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2012;3:8-12. Russian.
33. Jaglova NV, Jaglov VV. Biologija sekrecii tuchnykh kletok [Biology of mast cell secretion]. Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2012;4:5-10. Russian.
34. Jarmolinskaja MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matriksnye metalloproteinazy i inhibitory: klassifikacija, mehanizm dejstvija [Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2012;1:113-25. Russian.
35. Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLoS Med. 2007;4:234.
36. Brown NJ, Willoughby DA. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids. Am. J. pathology. 1996;5:441-7.
37. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA. Cutaneous scarring: basic science, current treatments and future directions. Advanced in wound care. 2018;1:29-45.
38. Martin P. Wound healing aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997;1:75-81.
39. Statis Pataridis, Adam Eckhardt, Katerina Mikulíková, Pavla Sedláková, Ivan Miksík Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS. J Sep Sci. 2008;20:83-8.
40. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. Immunity. 2016;1:450-62.

**Библиографическая ссылка:**

Образцова А.Е., Ноздреватых А.А. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-3.pdf> (дата обращения: 22.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3\*

**Bibliographic reference:**

Obraztsova AE, Nozdrevatykh AA. Morfofunkcional'nye osobennosti reparativnogo processa pri zashivlenii kozhnykh ran s uchetom vozmozhnykh rubcovykh deformacij (obzor literatury) [Morphofunctional features of the repair process in healing of skin wounds taking into account possible scar deformations (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 22];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>