

© МОРОЗОВ А. М., СЕРГЕЕВ А. Н., СЕРГЕЕВ Н. А., ДУБАТОЛОВ Г. А., РЫЖОВА Т. С., ПАХОМОВ М. А., ПЕЛЬТИХИНА О. В.

УДК 591.169.2

DOI: 10.20333/2500136-2020-3-54-60

Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран

А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев, Г. А. Дубатов, Т. С. Рыжова, М. А. Пахомов, О. В. Пельтихина

Тверской государственной медицинской университет, Тверь 170100, Российская Федерация

Резюме. Понимание особенностей механизмов раневого процесса создает фундаментальные предпосылки для разработки перспективных методов стимуляции регенерации ран, которые оказывают позитивное влияние на различные фазы раневого процесса, обладают системным, местным или комплексным действием. В данной статье затронуты основные методы каждой группы, а именно биологические методы с использованием коллагена, гиалуроновой кислоты, протеолитических ферментов и компонентов крови. Химические методы с использованием препаратов пиримидинового ряда, иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов, а также физические методы, основанные на действии электромагнитного поля, ультразвука, электрического тока, ультрафиолетового и лазерного излучения. Особый интерес представляет принципиально новый генно-терапевтический подход, основанный на использовании видоспецифичных генов белковых факторов.

Ключевые слова: заживление ран, стимуляция, регенерационный процесс, раны, раневой процесс.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Морозов АМ, Сергеев АН, Сергеев НА, Дубатов ГА, Рыжова ТС, Пахомов МА, Пельтихина ОВ. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):54-60. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-54-60

Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration

A. M. Morozov, A. N. Sergeev, N. A. Sergeev, G. A. Dubatolov, T. S. Ryzhova, M. A. Pakhomov, O. V. Peltikhina

Tver State Medical University, Tver 170100, Russian Federation

Abstract. Understanding the features of wound process mechanisms creates fundamental prerequisites for the development of promising methods of stimulating wounds regeneration that have positive effect at various phases of wound healing process and have systemic, local or complex effect. The present article touches on basic methods of each group, namely biological methods using collagen, hyaluronic acid, proteolytic enzymes and blood components. Chemical methods using pyrimidine drugs series, immunomodulating and antioxidant drugs, as well as physical methods based on the action of electromagnetic fields, ultrasounds, electric currents, ultraviolet and laser radiation are described. Fundamentally new gene-therapeutic approach based on the use of species-specific genes of protein factors is of particular interest.

Key words: wound healing, stimulation, regeneration process, wounds, wound process.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Morozov AM, Sergeev AN, Sergeev NA, Dubatolov GA, Ryzhova TS, Pakhomov MA, Peltikhina OV. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):54-60. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-54-60

Проблема лечения ран всегда занимала центральное место в хирургической практике и остается одной из наиболее актуальных в современной хирургии. Раны сопровождают человека в течении всей жизни, в быту и на производстве. В современных условиях, несмотря на строжайшее соблюдение правил асептики и антисептики, совершенствование хирургических и терапевтических методов, актуальность проблемы стремительно повышается, так как, в связи с неконтролируемой антибиотикотерапией, наблюдается прогрессирующее возрастание антибиотикоустойчивых микроорганизмов, а также на достаточно высоком уровне сохраняется частота послеоперационных осложнений [1,2,3,4]. Кроме того, неблагоприятное влияние на течение и исход заболевания может оказать неверно выбранная хирургическая тактика или хронизация процесса на фоне сниженной регенерации с формированием длительно заживающих ран, которые могут послужить воротами для инфекции [5].

Безусловно, проблема заживления ран имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение и тесно связана с понятием качества жизни пациентов, поскольку наличие длительно незаживающей раны вызывает дискомфорт и увеличивает время пребывания пациента в стационаре [2,6].

Рана – это вызванное механическим воздействием нарушение целостности кожных покровов, с возможным повреждением более глубоких тканей и органов [7]. Кожа – уникальный орган человеческого тела, несущий не менее важные функции, чем остальные органы, прежде всего это защитная функция. Она образует эффективный барьер, оберегающий организм от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [8]. Не меньшая роль в защите организма от внешних воздействий принадлежит слизистым оболочкам. При травматизации покровов организм запускает каскад защитных реакций, направленных на восстановление эффективности барьера и поддержание биологической индивидуальности [9,10,11].

По виду травмирующего агента можно выделить раны: резанные, колотые, рубленые, укушенные, ушибленные, рваные, размозженные, скальпированные, огнестрельные, ожоговые, отравленные и смешанные. Каждый вид раны обладает специфическими морфологическими признаками, что в конечном итоге влияет на скорость и полноту заживления [12].

Заживление тканевого дефекта — это многокомпонентный процесс. Для восстановления нормальной структуры в область раны необходима транспортировка клеточных эффекторов и медиаторов воспаления, цитокинов и хемокинов, молекул матрикса и питательных веществ с соответствующим увеличением метаболической потребности [13,14,15].

По одной из принятых классификаций, всего выделяют три фазы заживления раны: воспаления, регенерации, образования и реорганизации рубца. В фазу воспаления в рану мигрируют иммунные клетки, протекают процессы очищения раны от нежизнеспособных тканей, инородных тел и микроорганизмов. После очищения раны, наступает фаза регенерации, сопровождающаяся активным делением клеток, разрастанием соединительной и эпителиальной ткани. Порой в силу различных причин данные процессы замедляются, ухудшается срастание краев раны, уменьшается прочность вновь образованной соединительной ткани. Именно в этих случаях применяют методики и препараты стимулирующие процессы регенерации [3,15].

Несмотря на разнообразие методик и препаратов применяемых в современной медицине для стимуляции репарации тканей, интерес к данной проблеме не угасает. Существует ряд проблем, обусловленных малой эффективностью существующих средств, что порой требует нежелательного одновременного применения сразу нескольких препаратов, действующих на разные звенья патогенеза регенеративного процесса [3]. В связи с этим, следует сказать, что наибольшее внимание заслуживает комплексный подход, заключающийся в адекватном местном лечении ран, а также общеукрепляющей терапии, направленной на повышение защитных и регенераторных возможностей организма [2,3,5].

Цель исследования: произвести анализ современных методов стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран.

Компиляция современных российских и иностранных литературных источников, а также актуальных научных работ в области современной хирургии, содержащих информацию о регенерационном процессе, методах и средствах его стимуляции.

Среди большого количества предложенных методов стимуляции репаративной регенерации можно выделить методы с использованием химических и биологически активных веществ, а также методы,

основанные на различных физических явлениях, что позволяет их разделить на биологические, химические (или медикаментозные) и физические (в том числе оперативные) [16].

Биологические методы

Биологические методы стимуляции заживления ран представляют собой биологически активные вещества растительного или животного происхождения, которые проявляют антиоксидантные, антимикробные или противовоспалительные свойства [14].

Знания о роли коллагена в формировании соединительной ткани легли в основу создания препаратов на его основе. Широкое распространение получили такие материалы как комбутек, метуракол, коллахит, альгикол, колоцил и другие [13]. Эффективность применения данного фибриллярного белка обусловлена его способностью формировать в области раневого дефекта своеобразный каркас или матрицу, которая стимулирует местный иммунитет, пролиферацию и миграцию гранулоцитов, макрофагов, фибробластов, улучшает перенос факторов роста, а также инициирует ангиогенез. В процессе заживления биоматериал постепенно направленно замещается соединительной тканью организма и таким образом исключается беспорядочный рост грануляционной ткани, что в свою очередь способствует более быстрому заживлению раны и восстановлению нормальной структуры ткани. Имеются данные о роли коллагена в активизации процесса регенерации хронических ран [13,14,17].

Так же одним из ключевых участников регенерационного процесса тканей является естественный компонент межклеточного вещества тканей человека гиалуроновая кислота (ГК), которая обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. Материалы на основе ГК способствуют пролиферации, дифференцировке клеток и разрастанию сосудистой сети [17,18].

Для ускорения регенерации послеоперационных ран могут быть использованы весьма популярные в нашей стране в 70-80 годы прошлого века, выкристаллизованные трипсин и химотрипсин, которые выступают в качестве некролитического, противовоспалительного, фибринолитического, антиоксидантного и противомикробного агента, а также способствуют снижению антибиотикорезистентности и вирулентности микроорганизмов, стимулируют синтез коллагена и обладают обезболивающим действием [1,19]. Однако данная группа препаратов, как средств ускоряющих процесс заживления, не имеет широкого клинического применения, так как протеолитические ферменты активны лишь во влажной среде при фиксированном значении рН – 6 и расщепляют компоненты раневого экссудата, повреждают регенерирующий соединительнотканый матрикс [17].

Для стимуляции процесса регенерации ран также используют концентрированные суспензии тромбоцитов. При дегрануляции тромбоцитов происходит высвобождение ряда биологически активных веществ, которые являются основными регуляторами репаративных процессов. Так, тромбоциты выступают в качестве источника факторов роста, цитокинов и хемокинов, которые обеспечивают направленную миграцию прогениторных клеток в зону раневого дефекта, стимулируют их пролиферацию и дифференцировку, что оказывает благоприятный эффект на течение раневого процесса [13,20,21].

Разработаны средства для стимуляции репаративной регенерации кожных покровов, содержащие компоненты плазмы крови доноров с текущим процессом репаративного дермогенеза, которую предварительно фракционируют, подвергают диализу и лиофилизируют. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что заявленный способ оказывает стимулирующее воздействие на заживление кожной раны и способствует более быстрому восстановлению органотипичности кожного покрова [22].

Перспективным направлением в стимуляции процесса регенерации длительно незаживающих ран является метод, основанный на использовании культивированных *in vitro* аутогенных или аллогенных фибробластов [23]. Ведение культуры аллофибробластов в область раневого процесса сопровождается повышением количества пролиферирующих фибробластов, которые продуцируют основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани – кислые гликозаминогликаны, что закономерно сопровождается повышением интенсивности репаративных процессов [13,24].

Разработаны препараты местного действия, содержащие факторы роста, которые принимают участие во всех трех фазах раневого процесса и играют ключевую роль в координации функций клеток и регенерации тканей [25]. Так, инфильтрация тканей в области дефекта препаратами эпидермального фактора роста активизирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов, кератиноцитов и эндотелиальных клеток [13,17]. Однако, несмотря на то что факторы роста имели клинический успех, их потенциал в качестве терапевтических агентов, как правило, ограничивается особенностями нативной структуры. В частности, это связано с не стабильной структурой белка, коротким временем полужизни в кровотоке и локализованной тканевой активностью. Эти ограничения создают значительную потребность в новых инструментах и технологиях, которые сделают факторы роста более пригодными для терапевтического использования [26].

Еще одним новым и перспективным направлением в стимуляции заживления ран является использование нейропептидов, в частности, гипоталамического

нанопептида – окситоцина. Указанный гуморальный фактор выступает как стимулятор репаративных процессов, позитивно влияет на гистогенез различных тканей, усиливает процессы васкулогенеза, пролиферации эпителиоцитов и макрофагов, что, в свою очередь, приводит к эффективному очищению раны и формированию грануляционной ткани, восстановлению эпителиальных структур, в том числе по типу первичного натяжения [17].

В связи с тем, что в регуляции регенераторных процессов установлена роль иммунной системы, некоторые авторы для ускорения заживления ран используют иммуностимулирующие препараты, содержащие цитокины, хемокины и другие вещества, повышающие местную и общую резистентность организма [5].

Так же было выдвинуто предположение, что значительной иммуномодулирующей активностью могут обладать уникальные аминокислотные группы или пептиды, полученные из неденатурированных сывороточных белков после приема внутрь. Сывороточный белок содержит все незаменимые и заменимые аминокислоты, которые необходимы для роста клеток, синтеза коллагена и таким образом необходимы для ускорения заживления костей, кожи и мышечной ткани [20].

Химические методы

Отдельной группой средств для стимуляции регенерации являются препараты пиримидинового ряда, которые являются составной частью нуклеиновых кислот и оказывают на организм многообразное действие, а в частности, в зоне раны пиримидиновые основания ускоряют созревание грануляционной ткани и процесс эпителизации. Известны препараты пентоксил, метилурацил, оротат калия, оксиметацил, ксимедон, которые выступают в качестве эффективных неспецифических стимуляторов и оказывают влияние на различные системы, участвующие в регенерации тканей. Препараты данного ряда также обладают мембраностабилизирующим, антиоксидантными свойствами и активно используются для борьбы с послеоперационными осложнениями воспалительного характера [1,27,28].

Описано положительное влияние на репарацию тканей моно-оксида азота, который улучшает микроциркуляцию в зоне раны, в результате локального вазодилатирующего эффекта [1]. Применение NO-терапии способствует купированию перифокального воспаления, активизирует краевую эпителизацию ран и ангиогенез, ускоряет процессы созревания грануляционной ткани и ремоделирования рубца и, наконец, сокращает сроки ранозаживления [29].

Определенное место среди стимуляторов регенерации занимают антиоксиданты, что связано со значительной ролью свободнорадикальных реакций (СРР) перекисного окисления липидов (ПОЛ)

в течении раневого процесса [30,31]. Гидроксильные радикалы ОН-, в условиях снижения активности системы антиоксидантной защиты, запускают вторичные СРР не только в зоне раневого дефекта, но и в клетках перифокальной зоны. В результате наблюдается задержка развития последующих за воспалением фаз раневого процесса. Природным антиоксидантом является препарат дигидрохверцетин, который оказывает антиоксидантное, ангиопротекторное, дезинтоксикационное, анитоксическое, радиопротекторное и противоотечное действие, а также способствует процессам фибриллообразования и стабилизации фибрилл коллагена [5].

Также известно, что ключевой детерминантой на протяжении процесса заживления является значение рН. В частности, было установлено, что рН влияет на активность ряда тканевых ферментов, фибробластов, пролиферацию кератиноцитов и иммунологические реакции в ране. Кроме того, изменение рН в ране влияет на эффективность противомикробных препаратов [32,33].

Новым направлением в лечении ран является использование лекарственных препаратов, содержащих отрицательно заряженные инертные полистирольные микросферы [13]. Малый размер и поверхностные свойства микросфер способствуют созданию на ране дополнительной поверхности для прикрепления и миграции эпителиальных, эндотелиальных и воспалительных клеток. Предполагается, что микросферы активируют ферментные протеолитические комплексы, усиливают секрецию факторов роста, миграцию и пролиферацию клеток и, следовательно, способствует росту грануляционной ткани и восстановлению поврежденной кожи [13,34].

Физические методы

Развитие медицинской физики позволило внедрить в хирургическую практику ряд методов стимуляции регенерационного процесса, основанных на некоторых физических явлениях, таких как электромагнитное поле, ультразвук, ультрафиолетовое и лазерное излучения, электрический ток и другие [1].

Так, ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах оказывает антибактериальный эффект, стимулирует формирование грануляционной ткани, избирательно воздействует на иммунитет кожи и оказывает иммунорегуляторное действие, нормализуя баланс про- и противовоспалительных цитокинов в ране, что способствует более быстрому закрытию раневого дефекта [1,35].

Так же на течении раневого процесса благоприятно сказывается применение ультразвука в режиме умеренной мощности. Под действие звуковых волн в области раны происходит улучшение микроциркуляции крови и лимфы и повышение интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Кроме того,

данный физический фактор оказывает повреждающее действие на бактериальную мембрану, тем самым увеличивая чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам и антисептикам, что способствует снижению риска инфекционных осложнений в области послеоперационных ран [1].

Низкоинтенсивное лазерное облучение красного и инфракрасного диапазонов также способно оказывать положительное влияние на заживление дефектов кожи путем стимуляции местного иммунитета, улучшения микроциркуляции и уменьшения отека тканей [1]. Предполагается, что поглощение световой энергии вызывает изменение клеточного окислительно-восстановительного состояния, которое индуцирует активацию многочисленных внутриклеточных сигнальных путей и изменяет сродство транскрипционных факторов, связанных с пролиферацией и регенерацией тканей [36].

Эффективна для стимуляции регенерации кожных дефектов и энергия магнитных полей. Установлено, что магнитное поле улучшает микроциркуляцию, оказывает противовоспалительный, противоотечный, обезболивающий эффекты, может способствовать пролиферации эндотелиальных клеток сосудов и образованию коллагена кожи, увеличивая таким образом прочность послеоперационных рубцов и скорость заживления ран в целом [1,37].

Еще одним методом, ускоряющим заживление ран, является электростимуляция. Под действием электрического тока происходит активация нескольких клеточных сигнальных путей и внутриклеточных полиаминов, что способствует направленной миграции клеток (электротаксис), стимуляции обмена веществ, улучшению микроциркуляции, а также усилению пролиферации и дифференцировки фибробластов. В серии клинических испытаний было описано стимулирующее действие тока на репаративные процессы в послеоперационной ране в условиях сниженной регенерации на фоне сахарного диабета и иммуносупрессии. Данный метод является относительно безопасным, хорошо переносимым и эффективным. Однако, необходимы строгие клинические испытания для расчёта оптимальной дозы, определения сроков и типа электростимуляции [1,38].

Известен принципиально новый подход к стимуляции репаративного ангиогенеза и регенерации соединительной ткани посредством генно-терапевтического подхода, связанного с использованием видоспецифичных генов белковых факторов VEGF и FGF2. Сущностью указанного способа является генетическая конструкция на основе двухкассетной плазмиды pBudk-VEGF-FGF2, одновременно экспрессирующей комбинацию двух генов высокоактивных проангиогенных фактора роста [39,40]. Однако предложенный метод генной терапии

малоизучен и требует дополнительных исследований и изучения отдаленных результатов.

Так же не следует забывать, что кроме стимулирования регенерационных процессов, требуется создать оптимальные условия для заживления раны. С этой целью возможно применения раневых покрытий – особых изделий, главной задачей которых является создание благоприятных условий для заживления раны на всех этапах.

Для раневых покрытий выделяют целый ряд условий: во-первых, они должны обеспечивать благоприятное окружение для раны и хорошо выполнять дренажную функцию. Во-вторых, должны препятствовать инфицированию раны или сдерживать размножение уже проникших микроорганизмов [41]. В-третьих, сами покрытия не должны травмировать рану, оказывать раздражающее действие или аллергический эффект. Наиболее распространены и весьма часто применяются пленочные, гидроколлоидные, альгинатные, коллагеновые, гидроцеллюлярные и гидрогелевые раневые покрытия, а так же гидрофибры и другие сорбирующие покрытия [42]. Совместное применение раневых покрытий и методов стимуляции регенерации способствует более быстрому и качественному заживлению ран, что позволяет сократить сроки лечения и восстановления трудоспособности.

Заключение

Анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран показал, что на данный момент в хирургической практике существует достаточно большой арсенал методов, используемых с данной целью. Однако, интерес к этой проблеме не снижается, так как механизм стимуляции процесса регенерации неоднотипен, а многие используемые методы не всегда достаточно эффективны.

Кроме того, интенсивное развитие медицинских технологий и введение в хирургическую практику новых методик требует разработки и поиска современных эффективных методов и их комбинаций, оказывающих стимулирующее влияние на все фазы раневого процесса.

Литература / References

1. Паршиков ВВ, Логинов ВИ, Бабуринов АВ, Касимов РР. Полувековой путь развития профилактики инфекционных осложнений в послеоперационных ранах. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(1):82-93. [Parshikov VV, Loginov VI, Baburin AV, Kasimov RR. Half a century of development of prevention of infectious complications in postoperative wounds. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017. 12(1): 82-93. (In Russian)]
2. Тамразова ОБ. Репаративная терапия «малых» ран с позиции дерматолога и косметолога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 2(57): 4-12.

[Tamrazova OB. Reparative therapy of small wounds from the position of a dermatologist and cosmetologist. *Allergology and Immunology in Pediatrics* 2019; 2(57): 4-12. (In Russian)]

3. Андреев АА, Глухов АА, Остроушко АП, Карпильян АР, Чуян АО. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; (1): 64-71. [Andreev AA, Gluhov AA, Ostroushko AP, Karpil'yan AR, Chuyan AO. Influence of acidity on the dynamics of reparative processes in soft tissues. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017;(1):64-71. (In Russian)]

4. Баходуров ДТ, Ахмедов УУ. Инфицирование послеоперационных ран. *Научно-практический журнал ТИППМК*. 2014;(4):136-137. [Bahodurov DT, Ahmedov UU. Infection of postoperative wounds. *Science and Practical Journal TIPPMPK*. 2014; (4):136-137. (In Russian)]

5. Патент РФ на изобретение №2522214/10.07.2014. Олифирова ОС, Целуйко СС, Брегадзе АА, Лебедь АА, Алексеевнина ВВ, Штарберг МА. Способ стимуляции заживления ран различного генеза природным антиоксидантом дигидрокверцетином. Ссылка активна на 1.06.2020. [Patent RU №2522214/ July 07, 2014. Olifirova OS, Celujko SS, Bregadze AA, Lebed' AA, Alekseevnina VV, Shtarberg MA. A method of promoting the healing of wounds of various geneses with natural antioxidant dihydroquercetin. Accessed June 01, 2020 (In Russian)]. http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2522/2522214/patent-2522214.pdf

6. Фисталь ЭЯ, Роспопа ЯА, Фисталь НН, Гурьянов ВГ. Исследование качества жизни пациентов по системе EUROQOL-5D-5L после хирургического лечения обширных механических ран конечностей с дефектом кожных покровов. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013; 2(18):128-132. [Fistal' EYA, Rospopa YAA, Fistal' NN, Gur'yanov VG. Study of the quality of life of patients using the EUROQOL-5D-5L system after surgical treatment of extensive mechanical wounds of the extremities with a skin defect. *Medical and Social Problems of Family*. 2013;2(18):128-132. (In Russian)]

7. Ромодановский ПО, Баринев ЕХ, Спиридонов ВА. Судебная медицина. Руководство к практическим занятиям. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 208 с. [Romodanovskij PO, Barinov EH, Spiridonov VA. Forensic medicine. A guide to practical exercises. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 208 p. (In Russian)]

8. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*. 2015; 4(3): 119-136.

9. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules*. 2018; 23(9): 2392.

10. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(12): 2085.

11. Пузова АИ, Пругло ОА. Некоторые аспекты определения сроков давности телесных повреждений при освидетельствовании живых лиц. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016;(5): 52-56. [Puzova AI, Pruglo OA. Some aspects of determining the Statute of limitations for injuries during the examination of living persons. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016;(5): 52-56. (In Russian)]
12. Jabeen S, Clough ECS, Thomlinson AM, Chadwick SL, Ferguson MWJ, Shah M. Partial Thickness Wound: Does Mechanism of Injury Influence Healing? *Burns*. 2019;45(3):531-542. DOI: 10.1016/j.burns.2018.08.010
13. Глухов АА, Аралова МВ. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии*. 2015;(6): 673-679. [Gluhov AA, Aralova MV. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of wound stimulation. *News of Surgery*. 2015;(6):673-679. (In Russian)]
14. Vyas KS, Vasconez HC. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare (Basel)*. 2014; 2(3): 356–400.
15. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in Therapy*. 2017;34(3):599-610.
16. Сорокин ГВ, Боровков ВН, Еремин АВ, Орлов АА. Методы стимуляции репаративной регенерации при лечении переломов конечностей с применением новых биотехнологий. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2012;(2):36-40. [Sorokin GV, Borovkov VN, Eremin AV, Orlov AA. Methods of stimulating reparative regeneration in the treatment of limb fractures using new biotechnologies. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2012;(2):36-40. (In Russian)]
17. Третьяков АА, Неверов АН, Петров СВ, Гатиатуллин ИЗ. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей и длительно незаживающих ран (обзор литературы). *Оренбургский медицинский вестник*. 2016; 4(16): 62-68. [Tret'yakov AA, Neverov AN, Petrov SV, Gatiatullin IZ. Complex treatment of trophic ulcers of the lower extremities and long-term non-healing wounds (literature review). *Orenburg Medical Bulletin*. 2016; 4(16):62-68. (In Russian)]
18. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78-88.
19. Shah D, Mital K. The role of trypsin:chymotrypsin in tissue repair. *Advances in Therapy*. 2018; 35(1): 31–42.
20. Garraud O, Hozzein WN, Badr G. Wound healing: time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches? *BMC Immunology*. 2017; 18(1):23.
21. Feng G, Hao D F, Yao D, Zhang X J, Yang Y. Clinical Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel in the Repair of Chronic Wounds. *Chinese Journal of Burns*. 2019;35(6): 451-455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.010
22. Патент РФ на изобретение № 2463063/10.10.2012. Горбач ЕН, Гребнева ОЛ, Ковинька МА. Способ получения средства для стимуляции репаративной регенерации кожного покрова. Ссылка активна на 1.06.2020. [Patent RU № 2463063/ October 10, 2012. Gorbach EN, Grebneva OL, Kovin'ka MA. Method for obtaining a means for stimulating reparative regeneration of the skin. Accessed June 01, 2020. (In Russian)]. https://yandex.ru/patents/doc/RU2463063C1_20121010
23. Rezaie F, Momeni-Moghaddam M, Naderi-Meshkin H. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18(3):247-261. DOI: 10.1177/1534734619859214
24. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular Matrix Contribution to Skin Wound Re-Epithelialization. *Matrix biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*. 2019;(75-76):12-26. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.002
25. Ho J, Walsh C, Yue D, Dardik A, Cheema U. Current advancements and strategies in tissue engineering for wound healing: a comprehensive review. *Advances in wound care (New Rochelle)*. 2017; 6(6): 191–209.
26. Mitchell AC, Briquez PS, Hubbell JA, Cochran JR. Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomaterialia*. 2016; (30): 1–12.
27. Сборник тезисов докладов четвёртого междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике. Крым;2018. 205 с. [Collection of abstracts of the fourth interdisciplinary symposium on medical, organic and biological chemistry and pharmaceuticals. Крым;2018.205 p. (In Russian)]
28. Зобов ВВ, Назаров НГ, Выштакалюк ГБ, Галяметдинова ИВ, Семенов ГЭ, Резник ВС. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста плавание до отказа. *Экология человека*. 2015;(1):28-35. [Zobov VV, Nazarov NG, Vyshtakalyuk GB, Galyametdinova IV, Semenov GE, Reznik VS. Effectiveness of the effect of new pyrimidine derivatives on the physical performance of rats in the conditions of performing the test swimming to failure. *Human Ecology*. 2015;(1):28-35. (In Russian)]
29. Погодина МЛ, Абалмасов КГ, Быстров АВ, Шехтер ЛБ, Руденко ТГ. Экспериментальное обоснование применения экзогенного оксида азота в плазмодинамической терапии длительно незаживающих ран. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2007;(1):72-79. [Pogodina ML, Abalmasov KG, Bystrov AV, Shekhter LB, Rudenko TG. Experimental justification of the use of exogenous nitric oxide in plasmodynamic therapy of long-term non-healing wounds. *Annals of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;(1): 72-79. (In Russian)]

30. Плечева ДВ, Окроян ВП, Ибрагимов ТР, Галимов ОВ, Ханов ВО. Улучшение репаративной регенерации в хирургии. *Пермский медицинский журнал*. 2018;(3):32-38. [Plecheva DV, Okroyan VP, Ibragimov TR, Galimov OV, Hanov VO. Improvement of reparative regeneration in surgery. *Perm Medical Journal*. 2018.(3):32-38. (In Russian)]

31. Луцевич ОЭ, Толстых ПИ, Тамразова ОБ, Плешков АС, Воротилов ЮВ, Исмаилов ГИ, Шикунова АЮ. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. *Хирургия*. 2011;(5):72-77. [Lucevich OE, Tolstyh PI, Tamrazova OB, Pleshkov AS, Vorotilov YUV, Ismailov GIh Shikunova AYU. Modern view on pathophysiology and treatment of purulent wounds. *Hirurgiya*. 2011;(5):72-77. (In Russian)]

32. Percival SL, McCarty S, Hunt JA, Woods EJ. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair Regeneration*. 2014;22(2):174-86.

33. Wang Y, Li X, Zhao W, Gao ZZ, Zheng MJ, Pang YL, Chen ZY. Advances in the Research of Influence of pH Value on Healing of Chronic Wounds. *Chinese Journal of Burns*. 2019;35(6):474-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.016

34. Weissman O, Farber N, Remer E, Tessone A, Trivizki O, Bank J, Winkler E, Zilinsky I. Post-facelift flap necrosis treatment using charged polystyrene microspheres. *Canadian Journal of Plastic Surgery*. 2013; 21(1): 45-47.

35. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Витебск: ВГМУ; 2019. 600 с. [Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. Vitebsk: VGMU; 2019. 600p. (In Russian)]

36. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Medical Science*. 2018;33(1):173-180.

37. Zhao J, Li Yg, Deng Kq, Yun P, Gong T. Therapeutic effects of static magnetic field on wound healing in diabetic rats. *Journal of Diabetes Research*. 2017; (2017):6305370.

38. Tai G, Tai M, Zhao M. Electrically stimulated cell migration and its contribution to wound healing. *Burns Trauma*. 2018; (6):20.

39. Плотников МВ, Ризванов АА, Масгутов РФ, Мавликеев МО, Салафутдинов ИИ, Газизов ИМ, Романова ЮД, Шамсутдинова ИИ, Богов АА, Максимов АВ, Киясов АП. Первые результаты клинического применения прямой генной терапии VEGF и BFGF при лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Практическая медицина*. 2013;1-2 (69): 123-125. [Plotnikov MV, Rizvanov AA, Masgutov RF, Mavlikeev MO, Salafutdinov II, Gazizov IM, Romanova YuD, Shamsutdinova II, Bogov AA, Maksimov AV, Kiyasov AP. First results of clinical application of direct gene therapy VEGF and BFGF in the treatment of patients with chronic lower limb ischemia. *Practical Medicine*. 2013;1-2 (69):123-125. (In Russian)]

40. Li D, Kular L, Vij M, Herter EK, Li X, Wang A, Chu T, Toma M-A, Zhang L, Liapi E, Mota A, Blomqvist L,

Sérézal I G, Rollman O, Wikstrom J D, Bienko M, Berglund D, Stähle M, Sommar P, Jagodic M, Landén N X. Human Skin Long Noncoding RNA WAKMARI Regulates Wound Healing by Enhancing Keratinocyte Migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(19):9443-9452. DOI: 10.1073/pnas.1814097116

41. Унижаева АЮ, Мартынчик СА. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;6 (28):8. [Unizhaeva AYU, Martynchik SA. Medical and economic assessment of costs and quality of inpatient care for burn injuries. *Social Aspects of Population Health*. 2012;6(28):8. (In Russian)]

42. Андреев ДЮ, Парамонов БА, Мухтарова АМ. Современные раневые покрытия. Часть I. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2009;(3):98-102. [Andreev DYU, Paramonov BA, Mukhtarov MA. Modern wound coverings. Part I. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2009;(3):98-102. (In Russian)]

Сведения об авторах

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., ассистент, кафедра общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Сергеев Алексей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Сергеев Николай Александрович, д.м.н., проф. кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Дубатов Генадий Александрович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Рыжова Таисия Станиславовна, студентка 3 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79263052775; e-mail: Ryshova.taisia2000@yandex.ru

Пахомов Михаил Алексеевич, студент 4 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79660327723; e-mail: pakhomov-98@ya.ru

Пельтихина Ольга Владиславовна, студентка 5 курса, Тверской государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул Советская, д.4; тел.: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Author information

Artem M. Morozov, Cand. Med. Sci., assistant, Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Aleksey N. Sergeev, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Nikolay A. Sergeev, Dr. Med. Sci., prof. Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Gennady A. Dubatolov, Cand. Med. Sci., associate professor Department of General Surgery, Tver State Medical University; Address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Taisia S. Ryzhova, 3rd year student, Tver State Medical University; Address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79263052775; e-mail: Ryshova.taisia2000@yandex.ru

Mikhail A. Pakhomov, 4th year student, Tver State Medical University; Address: 401 Sovetskaya St., Russian Federation, 170100, Tver; Phone.: +79660327723; e-mail: pakhomov-98@ya.ru

Olga V. Peltikhina, 5th year student, Tver State Medical University, address: Russian Federation, 170100, Tver, Sovetskaya St., 4; Phone: +79040155118; e-mail: ammorozov@gmail.com

Дата поступления: 27.03.2020 г.

Дата рецензирования: 07.05.2020 г.

Принята к печати: 13.05.2020 г.

Received 27 March 2020

Revision Received 07 May 2020

Accepted 13 May 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.