

© Коллектив авторов, 2021

УДК 591.169.2

Пономарев И.Н., Макаров М.С., Боровкова Н.В., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Будаев А.А.

## Особенности раневого процесса при лечении поверхностных ожогов с помощью коллагеновых раневых покрытий, насыщенных тромбоцитами (экспериментальное исследование)

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, 111218, Москва, Россия, Большая Сухаревская пл., д. 3

**Введение.** При поверхностных ожогах процесс репарации происходит благодаря активности стволовых клеток и клеток-предшественников, сохранившихся в ране. Стимуляция миграционной, пролиферативной и секреторной активности этих клеток может быть инициирована с помощью компонентов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Значительно повысить сохранность тромбоцитарных гранул можно путем предварительной стабилизации тромбоцитов с помощью наночастиц серебра.

**Цель исследования** – изучение репаративного эффекта коллагеновых повязок, насыщенных тромбоцитами, при лечении мышей с поверхностными ожогами.

**Методика.** В работе использовались 3 типа раневых покрытий: коллагеновая повязка без тромбоцитов (контроль); повязка с нативными тромбоцитами (1-я опытная группа); повязка с тромбоцитами, предварительно стабилизированными 2,5 мкМ наносеребра (2-я опытная группа). Тромбоциты выделяли из венозной крови доноров-добровольцев, консервированной на ЭДТА. Для стабилизации тромбоцитов в исходную суспензию с тромбоцитами предварительно добавляли раствор наносеребра до достижения концентрации 2,5 мкМ и инкубировали при 22 °С в течение 1 ч. Во всех опытах общее количество тромбоцитов с гранулами (биологически полноценные тромбоциты) в повязках составило 30-31 млн. После нанесения тромбоцитов раневые покрытия экспонировали в течение 30 мин при 37 °С, затем удаляли всю жидкую фракцию с неадгезировавшими тромбоцитами. Готовые повязки хранили при -40 °С и размораживали непосредственно перед экспериментом.

**Результаты.** Через 3 сут у животных контрольной группы наблюдалась выраженная воспалительная реакция и значительная деформация коллагеновых волокон дермы, в опытных группах эти процессы были менее выражены. Использование коллагеновых повязок с тромбоцитами существенно усиливало миграцию эпителиальных клеток из дериватов кожи, а также миграцию фибробластов из глубоких слоев дермы. Через 5 сут эпителизация раны в контроле была частичной, тогда как у опытных животных эпителий был непрерывным по всей площади раны. В опытных группах сохранялась высокая миграционная активность эпителиальных клеток и фибробластов. Структурно деформированные волокна коллагена не выявлялись в опытных группах. Декомпрессия и отечность волокон в контрольной группе наблюдалась по всей глубине дермы, тогда как в опыте отежные волокна присутствовали только в сетчатом слое дермы.

**Заключение.** Использование коллагеновых повязок с тромбоцитами ускоряло процессы эпителизации и восстановления волокон дермы на фоне сохранения локальной инфильтрация раны воспалительными клетками.

**Ключевые слова:** коллагеновые повязки; тромбоциты; миграция клеток; эпителизация; автофлуоресценция коллагена

**Для цитирования:** Пономарев И.Н., Макаров М.С., Боровкова Н.В., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Будаев А.А. Особенности раневого процесса при лечении поверхностных ожогов с помощью коллагеновых раневых покрытий, насыщенных тромбоцитами (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(2): 85-93.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.85-93

**Для корреспонденции:** Макаров Максим Сергеевич, e-mail: mcsimm@yandex.ru

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Боровкова Н.В., Пономарев И.Н.; сбор и обработка материала – Пономарев И.Н., Макаров М.С., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Будаев А.А.; подготовка иллюстративного материала – Макаров М.С., Боровкова Н.В.; статистическая обработка – Макаров М.С., Сторожева Н.В., Андреев Ю.В.; написание текста – Макаров М.С., Боровкова Н.В.; редактирование – Макаров М.С.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.04.2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Ponomarev I.N., Makarov M.S., Borovkova N.V., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Budaev A.A.

**Reparative process in superficial burns treated with wound cover, including collagen bands and platelets (experimental study)**N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad 3, Moscow 111218, Russian Federation

Activity of stem cells and primordial cells is the main reparative factor in healing of superficial burns. Components of platelet granules could stimulate cell migration, proliferation, and secretion. Survival of platelet granules can be enhanced by prior platelet stabilization with silver nanoparticles. **The aim** of this work was to study reparative effect of collagen bands, saturated with platelets, on mice with superficial burns.

**Methods.** Three types of wound coatings were used: 1) collagen bands without platelets (control); 2) collagen bands with native platelets (1st experimental group); 3) collagen bands with platelets, prestabilized with 2.5  $\mu\text{M}$  nanosilver (2nd experimental group). Platelets were harvested from venous blood of volunteer donors preserved in EDTA. Platelet were stabilized by incubation with 2.5  $\mu\text{M}$  nanosilver at 22°C for 1 hr. In all experiments, the collagen bands contained 30-31 million platelets with granules, i.e., biologically normal platelets. Collagen bands were incubated with platelets at 37°C for 30 min, and then all solution with unadhered platelets was eliminated. Experimental bands were stored at -40°C and defrosted immediately before experimental treatment.

**Results.** After three days of treatment, the control group had a pronounced inflammatory reaction and significant deformation of dermal collagen fibers. In the experimental groups, these processes were less pronounced. Collagen bands with platelets significantly increased migration of epithelial cells from the skin derivatives and migration of fibroblasts from the deep dermal layers. After five days, the epithelization of wounds in the control group was partial, while in experimental groups, epithelium covered all areas of the wound. Experimental groups maintained high migration activity of epithelial cells and fibroblasts. Structurally deformed collagen fibers were detected sporadically in the control group and were not detected in the experimental groups. Decompactization and swelling of fibers in the control group were observed throughout the depth of the derma, while in the experiment groups, swollen fibers were present only in the deep dermal layer.

**Conclusion.** The use of collagen bands with platelets accelerated the processes of epithelization and collagen remodeling associated with preserved local infiltration of the wound with inflammatory cells.

**Keywords:** collagen band; platelets; cell migration; epithelization; collagen autofluorescence

**For citation:** Ponomarev I.N., Makarov M.S., Borovkova N.V., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Budaev A.A. Reparative process in superficial burns, treated with wound cover, including collagen bands and platelets (experimental study). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): 85-93. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.85-93

**For correspondence:** Maksim S. Makarov, Candidate of Biological Sciences, Principal Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, Russia

**Contribution:** study concept and design – Borovkova N.V., Ponomarev I.N.; collection and treatment of materials – Ponomarev I.N., Makarov M.S., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Budaev A.A.; statistics – Makarov M.S., Andreev Yu.V., Storozheva M.V.; preparation of illustrative material – Makarov M.S., Borovkova N.V.; text writing – Makarov M.S., Borovkova N.V.; editing – Makarov M.S.

**Information about the authors:**Ponomarev I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2523-6939>**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 30.04.2020

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

**Введение**

Сокращение сроков эпителизации ран после поверхностного ожога (2 степень по МКБ-10) остаётся актуальной задачей. Она обусловлена выраженным болевым синдромом в зоне поражения, потерей плазмы крови, утратой кожей барьерной функции, выражающейся в увеличении проницаемости для патогенных агентов [1-5]. При этом эффективная эпи-

телизация должна сопровождаться восстановлением нормальной структуры подлежащих слоев дермы. Процесс репарации при поверхностном ожоге во многом происходит благодаря активности стволовых клеток и клеток-предшественников, сохранившихся в ране [3, 5] поэтому стимуляция миграционной, пролиферативной и секреторной активности этих кле-

ток очень важна для запуска репаративных процессов. Неоднократно показано биокондуктивное действие коллагеновых матриц при лечении ран [2, 4]. Репаративный эффект коллагена дополнительно повышается при насыщении его факторами роста клеток. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского получен положительный опыт клинического применения раневых повязок на основе коллагена I типа с тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB) при лечении поверхностных ожоговых ран. При этом сокращение сроков эпителизации ран и госпитализации происходит вне зависимости от площади поражения [5, 6]. В настоящий момент актуальным является подбор эффективных источников факторов роста клеток для комбинирования с коллагеновыми покрытиями. Известно, что тромбоциты человека содержат большой объем PDGF, а также широкий спектр других ростовых факторов [7, 8]. В норме эти компоненты содержатся в составе тромбоцитарных гранул и выделяются в процессе активации тромбоцита, в том числе — при контакте с коллагеновыми матриксами. В итоге существенная доля рост-стимулирующих факторов может быть утрачена. С целью предотвращения потери потенциала роста разработана методика стабилизации тромбоцитов, способствующая сохранению (стабилизации) гранул внутри клеток при их адгезии на биологическом носителе [9]. В исследовании *in vitro* выявлено увеличение пролиферативной активности фибробластов при культивировании на коллагеновых повязках с тромбоцитами, стабилизированными наносеребром [10]. С учётом полученных данных следующим шагом стало настоящее исследование, целью которого явилось изучение особенностей эпителизации поверхностных ожогов при использовании стабилизированных или нестабилизированных тромбоцитов на коллагеновом раневом покрытии.

### Методика

Экспериментальное исследование репарации поверхностной раны эквивалентной ожогу II степени (по МКБ 10) проводили на линии беспородных белых мышей массой 25–30 г, возраст 3–5 мес. При проведении эксперимента руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях № 123 от 18.03.1986 г. и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1975 г. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением кетамина (20 мкл/1 г массы мыши). Животным наносили ожог стальной печаткой диаметром 12 мм, которую предварительно нагревали до 100 °С в кипящей воде. Через 5–10 мин после нанесе-

ния ожога эпидермис механически отслаивали от подлежащей дермы. Для предотвращения контракции раны у всех животных по краю раны подшивали полихлорвиниловое кольцо диаметром 12 мм. После этого на рану укладывали раневые покрытия и фиксировали их марлевыми тампонами. Контрольную группу составили животные, у которых в качестве раневого покрытия использовалась повязка на основе коллагена I-го типа без тромбоцитов. В 1-й опытной группе использовали повязки с нативными (нестабилизированными) тромбоцитами, во 2-й тромбоциты перед нанесением на повязки предварительно инкубировали с наночастицами серебра (повязки со стабилизированными тромбоцитами). Сверху укладывали стерильные марлевые тампоны, которые фиксировали к кольцу швами.

Животных из эксперимента выводили летальной дозой кетамина на 3-и и 5-е сут после операции по 5 мышей на срок. Макроскопически оценивали размер раны, наличие и выраженность признаков воспаления, наличие и выраженность признаков эпителизации, восстановление волосяного покрова. Ткани области раны иссекали для гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Для микроскопии использовали Nikon Eclipse 80i, совмещенный с флуоресцентной лампой. В проходящем свете оценивали интенсивность воспалительной инфильтрации тканей, островковую и краевую эпителизацию, миграцию фибробластов в область раны. Дополнительно оценивали уровень автофлуоресценции коллагеновых волокон ( $\lambda$  возбуждения — 510–560 нм,  $\lambda$  эмиссии — от 575 нм, время экспозиции — 1 с). Автофлуоресценция коллагена позволяет оценить топографию межклеточного матрикса, его целостность, наличие измененных или поврежденных структур [11]. В норме интенсивность автофлуоресценции коллагеновых волокон кожи составляет 30–60 фут-кандел. Значение данного показателя ниже 30 фут-кандел свидетельствует о диссоциации волокон, превышение выше 60 фут-кандел — об их коагуляции вследствие химического или термического повреждения. В незрелых коллагеновых волокнах уровень автофлуоресценции заметно снижен по сравнению с нормой. Насыщение покрытий на основе коллагена I типа стабилизированными или нестабилизированными тромбоцитами проводили заблаговременно до эксперимента. Тромбоциты выделяли из венозной крови доноров-добровольцев, консервированной ЭДТА, путём двухэтапного центрифугирования при 300 и 700 g. В конечной суспензии концентрация тромбоцитов составляла не менее  $1000 \cdot 10^9$ /л. Для стабилизации тромбоцитов наночастицами серебра в исходную суспензию с тром-

боцитами предварительно добавляли раствор наносеребра «Ag-Бион 2» («Наноиндустрия», Россия) до достижения концентрации 2,5 мкМ и инкубировали при 22 °С в течение 1 ч. Во всех опытах общий объем суспензии тромбоцитов, нанесенных на покрытия, составлял 150 мкл, количество тромбоцитов с гранулами (биологически полноценные тромбоциты) в повязках составило 30–31 млн. После нанесения тромбоцитов раневые покрытия экспонировали в течение 30 мин при 37 °С, затем удаляли всю жидкую фракцию с неадгезировавшими тромбоцитами. Готовые повязки хранили при -40 °С и размораживали непосредственно перед экспериментом.

### Результаты

На 3-и сут после операции у животных всех групп марлевый тампон легко отделялся от раневого покрытия, которое было плотно фиксировано к ране. У животных как в опытах, так и в контроле местные признаки воспаления были выражены слабо, отечность мягких тканей отмечена лишь на небольших участках, гиперемия кожи вокруг раны отсутствовала.

При гистологическом исследовании у всех животных контрольной и опытных групп на большей части раны эпителий был заметно поврежден или отсутствовал. У животных контрольной группы во многих участках дермы отмечено заметное изменение структуры волокон межклеточного матрикса. Интенсивность автофлуоресценции отдельных коллагеновых волокон в дерме могла быть как повышенной (60–65 фут-кандел), так и сниженной (менее 30 фут-кандел). Волокна с уровнем автофлуоресценции выше 60 фут-кандел (признак выраженного повреждения коллагена) встречались как на поверхности раны, так и в более глубоких слоях, в том числе в сетчатом слое дермы рядом с подкожно-жировой клетчаткой. Волокна со сниженным уровнем автофлуоресценции имели характерный отечный вид и выявлялись по всей глубине дермы в области дна раны (**рис. 1**).

У всех обследованных животных отмечена интенсивная инфильтрация дна раны и краевой части раны клетками воспаления, при этом воспалительный инфильтрат имел смешанный состав. Интенсивная инфильтрация отмечалась также в подлежащих тканях. В опытных группах повреждение межклеточных волокон дермы было выражено слабее, чем в контроле. Волокна с уровнем автофлуоресценции выше 60 фут-кандел выявлялись лишь на поверхности раны или вообще не выявлялись, число отечных волокон было также более низким, по сравнению с контролем (**рис. 1**). У 4 животных из 5 в группе лечения повязкой с не-

стабилизированными тромбоцитами (1-я группа) уровень инфильтрации клетками воспаления был невысоким как в дерме, так и в подлежащих тканях, отмечалась выраженная миграция гистиоцитов, полнокровие сосудов. Отмечены как рост краевого эпителия, так и участки островковой эпителизации из волосяных фолликулов (**рис. 2**).

У животных в группе лечения повязкой со стабилизированными тромбоцитами отмечена высокая инфильтрация подлежащих тканей клетками воспаления, миграция макрофагов (**рис. 2, Б**) менее выражена, чем у животных 1-й группы. Также как и в 1-й группе отмечена интенсивная миграция эпителиальных клеток из волосяных фолликулов в сторону поверхности раны. При микроскопическом исследовании можно было видеть большое количество фибробластоподобных клеток со слабо компактизированным хроматином (признак активных ядер), расположенных в подлежащих тканях, а также в самой дерме. Таким образом, через 3 сут в опытных группах репаративные процессы происходили активнее по сравнению с контролем.

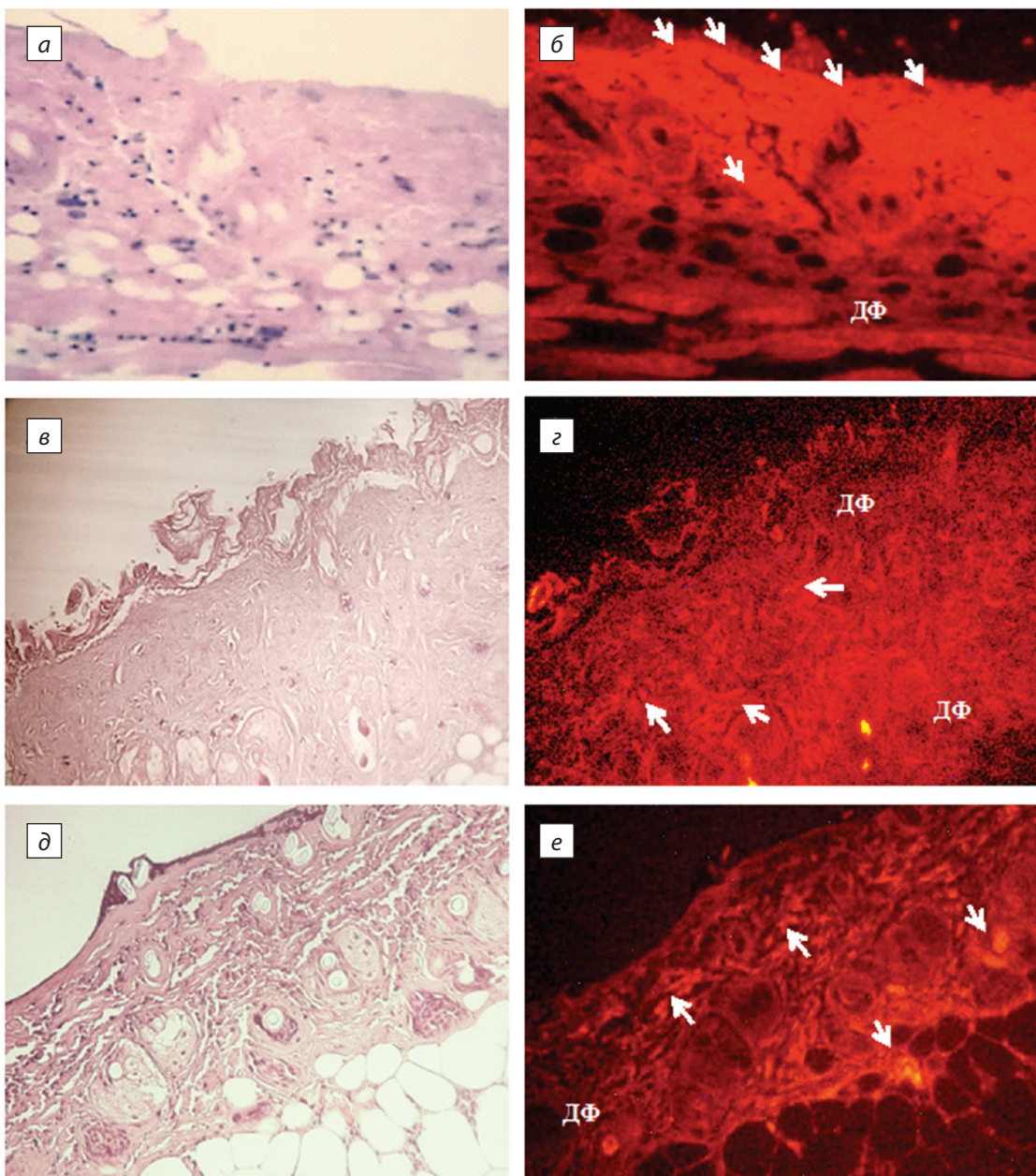
Через 5 сут отмечали полное в опытных группах и частичное в контрольной группе восстановление эпителиального покрова. При гистологическом исследовании в контрольной группе значительная область раны была покрыта однорядным неэпителием, локально наблюдалось формирование многорядного эпителиального слоя (**рис. 3, а**). В опытных группах эпителий на большей площади содержал 2–3 слоя клеток с крупными светлыми ядрами, (**рис. 3, б, в**), что указывает на низкую компактизацию хроматина и его активность. Стоит отметить, что в обеих опытных группах выявлялись участки, где эпидермис был рыхло связан с подлежащими тканями и легко травмировался. Инфильтрация клетками воспаления была неравномерной – во всех группах в области дна раны можно было выявить зоны как с низким, так и с высоким уровнем инфильтрации (**рис. 3, рис. 4, а, в, д**). Как и на 3-и сут, воспалительный инфильтрат имел смешанный клеточный состав. В обеих группах в дерме отмечалась высокая миграционная активность фибробластов.

У животных контрольной группы доля поврежденных волокон в дерме заметно снижалась, при этом многие волокна сохраняли отечность и были декомпактизированы, особенно в глубоких слоях дермы (**рис. 4, а, б**).

Топография большинства волокон соответствовала норме, однако по всей глубине раны выявлялись волокна с интенсивностью автофлуоресценции ниже 30 фут-кандел, что указывает на их незрелость. Вместе с тем, в обеих группах в дерме можно было видеть во-

локна с нормальной яркостью, которые не имели нормальной продольной ориентации и пересекали другие коллагеновые волокна. В группе лечения повязкой с нестабилизированными тромбоцитами волокна с поперечной ориентацией выявлялись как в сосочковом,

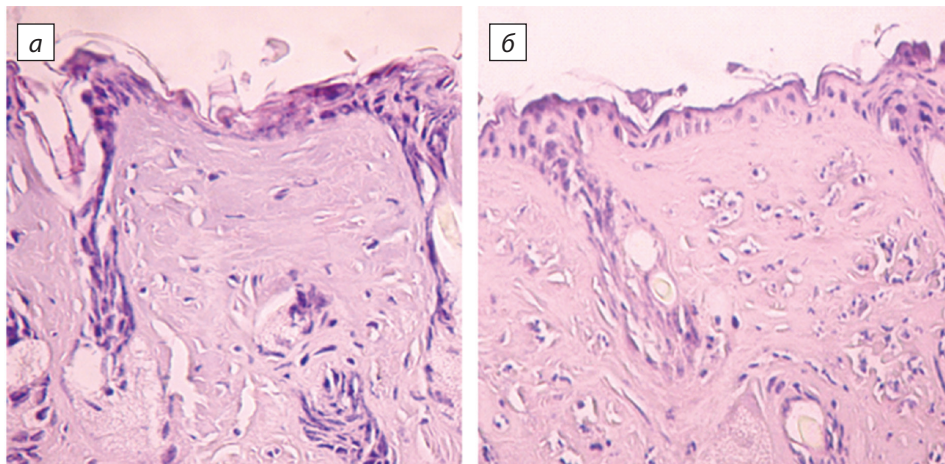
так и в сетчатом слое дермы (рис. 4, з). В группе, где использовались повязки со стабилизированными тромбоцитами, число поперечно ориентированных волокон было заметно ниже по сравнению с 1-й опытной группой. Как и на 3-и сут, в обеих группах можно бы-



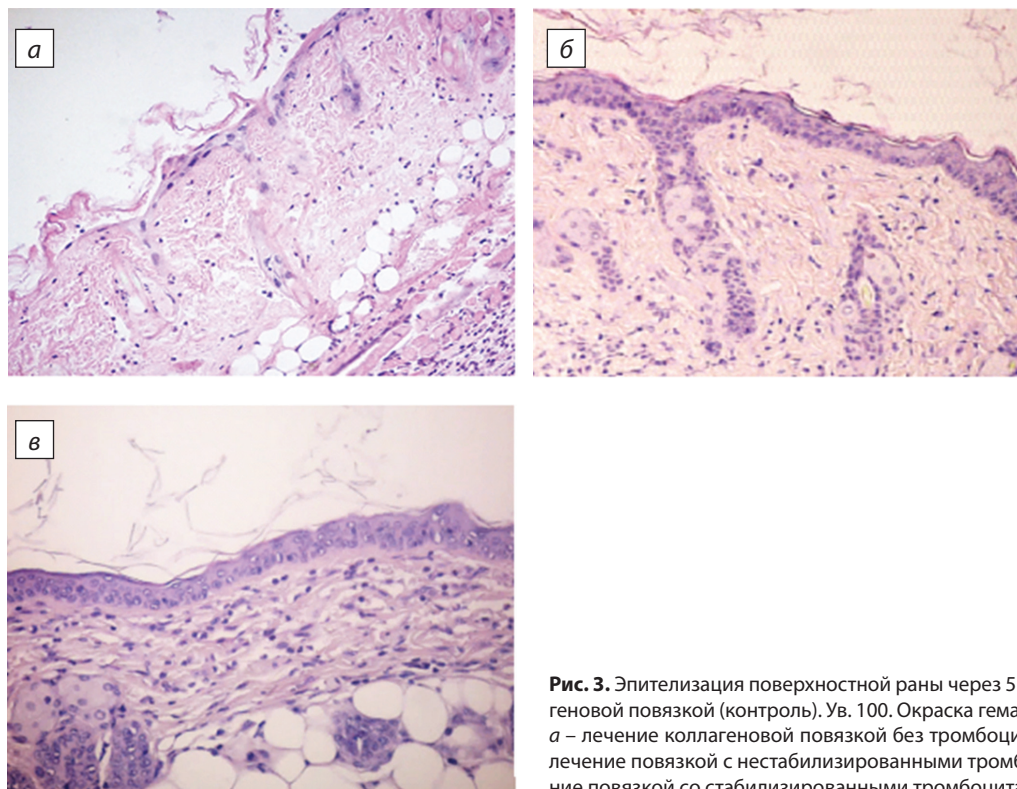
**Рис. 1.** Дно раны при лечении коллагеновой повязкой через 3 сут эксперимента. Ув. 100. Слева – окраска гематоксилином-эозином (а) и по Ван Гизону (в, д); справа – автофлуоресценция коллагеновых волокон. а, б – контроль (коллагеновая повязка без тромбоцитов); в, з – лечение повязкой с нестабилизированными тромбоцитами; д, е – лечение повязкой с тромбоцитами, предварительно стабилизированными 2,5 мкМ наносеребра. Стрелками показаны участки с яркостью коллагена выше 60 фут-кандел (химически деформированные волокна), ДФ – деконденсированные фибриллы (волокна с нарушенной компактизацией коллагена и отечные волокна)

ло выявить участки с отечными волокнами, однако в отличие от контроля, декомпактизированные волокна располагались только в сетчатом слое дермы (рис. 4, е). В целом, через 5 сут лечения топография коллагеновых волокон в опытных группах была заметно ближе к норме по сравнению с контролем, однако полно-

го восстановления коллагенового матрикса не наблюдалось. Можно заключить, что через 5 сут лечения в опытных группах репаративные процессы были более выраженными, чем в контроле. В то же время, процесс репарации не был полностью завершен, сохранялась локальная инфильтрация раны клетками воспаления.



**Рис. 2.** Миграция эпителиальных клеток на поверхность раны через 3 сут лечения коллагеновой повязкой с нестабилизированными (а) и стабилизированными тромбоцитами (б). Ув. 200. Окраска гематоксилин-эозином.

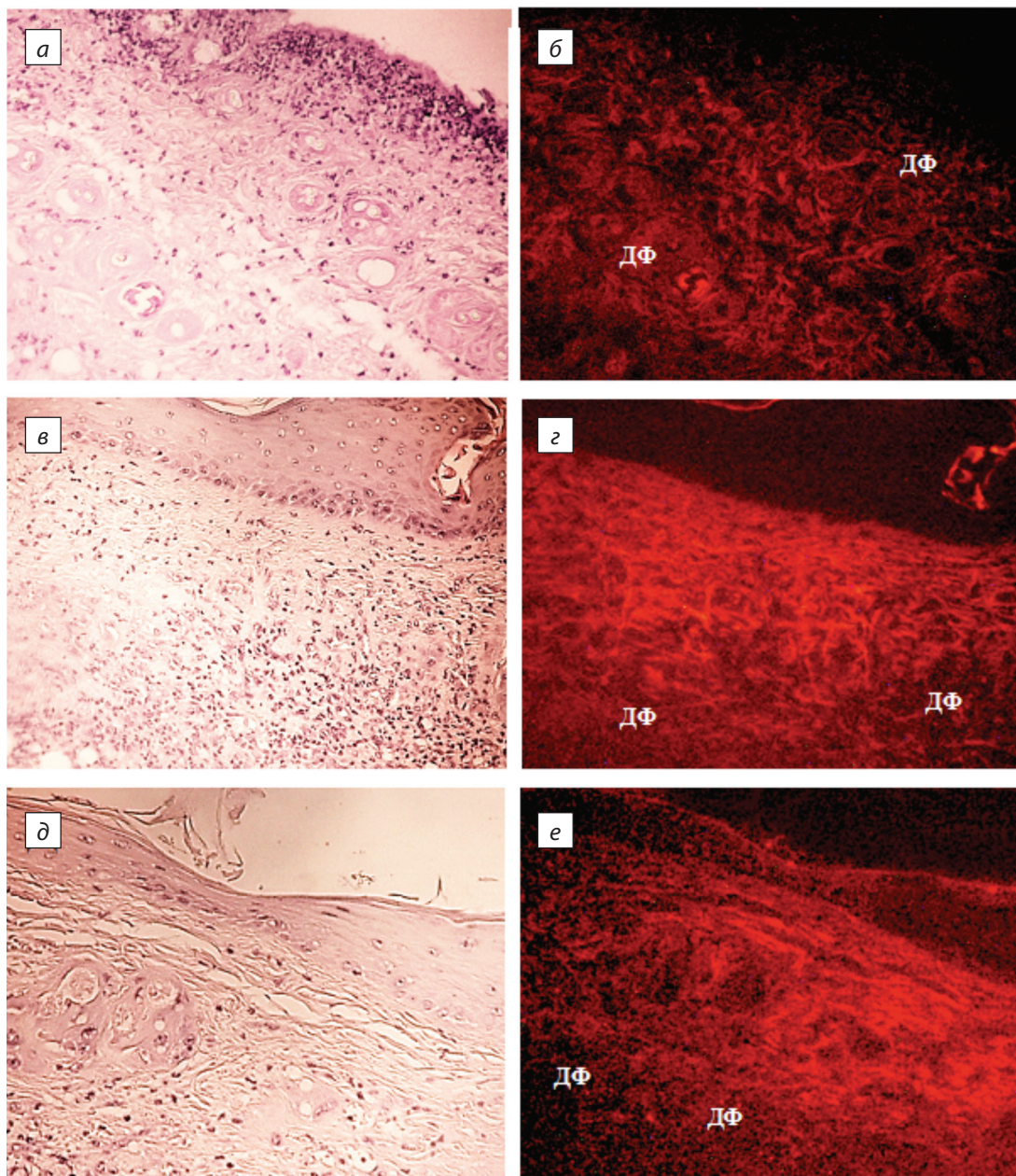


**Рис. 3.** Эпителизация поверхностной раны через 5 сут лечения коллагеновой повязкой (контроль). Ув. 100. Окраска гематоксилин-эозином. а – лечение коллагеновой повязкой без тромбоцитов (контроль); б – лечение повязкой с нестабилизированными тромбоцитами; в – лечение повязкой со стабилизированными тромбоцитами.

**Обсуждение**

Идея использования тромбоцитов для ускорения регенерации тканей давно привлекает специалистов. Введение клеток в состав раневых покрытий позволя-

ет зафиксировать их в ране, не прибегая к инъекциям. При этом предпочтение отдают носителям, в составе которых присутствует коллаген [5, 6]. Это обусловлено тем, что коллаген способствует миграции клеток и используется ими в процессе восстановления повреж-



**Рис. 4.** Дно раны при лечении коллагеновой повязкой через 5 сут эксперимента. Ув. 100. Слева – окраска по Ван Гизону, справа – автофлуоресценция коллагеновых волокон. *a, б* – контроль (коллагеновая повязка без тромбоцитов); *в, з* – лечение повязкой с нестабилизированными тромбоцитами; *д, е* – лечение повязкой с тромбоцитами, предварительно стабилизированными 2,5 мкМ наносеребра. Стрелками показаны участки с яркостью коллагена выше 60 фут-кандел (химически деформированные волокна), ДФ – деконденсированные фибриллы (волокна с нарушенной компактизацией коллагена и отечные волокна).

денных тканей [2]. С другой стороны, коллаген является естественным активатором тромбоцитов, что обуславливает их дегрануляцию при адгезии, и повышает риск их потери. Предварительная стабилизация тромбоцитов наносеребром значительно сокращает выброс гранул при последующей адгезии, что, как мы ожидали, положительно отразится на клинической эффективности.

Проведенное нами исследование показало, что интенсивность эпителизации ран после поверхностных ожогов при применении коллагеновых раневых покрытий со стабилизированными или нестабилизированными тромбоцитами существенно не различалась между группами. При этом она значительно превосходила данные контрольной группы, в которой лечение проводили покрытием без клеток. Присутствие тромбоцитов в раневых покрытиях значительно увеличивало миграцию фибробластов в область раны, стимулировало краевой и островковый рост эпителия и восстановление волокон дермы. Это может быть обусловлено тем, что даже без стабилизации часть тромбоцитарных компонентов выделяется в составе цельных микровезикул, которые, как и сами тромбоциты, способны закрепляться на коллагене [8]. Следует также отметить, что применение стандартных методик окрашивания гистологических срезов не позволяет в полной мере оценить степень повреждения коллагеновых волокон. Используемый в нашей работе анализ автофлуоресценции волокон позволил детально оценить их топографию, а также структурную целостность. Такой подход представляется весьма перспективным как для исследования репаративных процессов в дерме, так и для гистологического исследования архитектуры коллагена в целом. С другой стороны, автофлуоресценция коллагена не отражает топографию других компонентов межклеточного матрикса, что следует учитывать при выборе методов оценки морфологических особенностей течения раневого процесса.

**Выводы:**

Использование коллагеновых повязок, насыщенных тромбоцитами, в лечении поверхностных ожогов сопровождается заметным ускорением пролиферативной и миграционной активности эпителиальных клеток и фибробластов в дерме, что приводит к сокращению сроков эпителизации ран.

Использование тромбоцитов в составе коллагеновых повязок ускоряет восстановление структуры коллагеновых волокон дермы и их трехмерной организации.

При оценке раневого процесса не выявлено значимых различий при использовании повязок с нативными или стабилизированными тромбоцитами.

Оценка автофлуоресценции коллагена позволяет оценить топографию коллагеновых волокон и их структурную целостность.

**Литература**

**(п.п. 1-4; 7; 8 см. References)**

5. Смирнов С.В., Жиркова Е.А., Сычевский М.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2011; 1: 32-5.
6. Колокольчикова Е.Г., Жиркова Е.А., Головатенко-Абрамов П.К., Платонов Е.С., Бочарова В.С., Хватов В.Б. Морфофункциональная оценка влияния биологической повязки на основе коллагена I-го типа на регенерацию кожи после ожоговой травмы у мышей двух генетических линий. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2010; 1: 47-54.
9. Макаров М.С., Боровкова Н.В., Сторожева М.В. Морфофункциональные свойства тромбоцитов человека в условиях контакта с наночастицами серебра. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2017; 3: 148-54.
10. Макаров М.С., Сторожева М.В., Боровкова Н.В., Пономарев И.Н. Ростстимулирующие свойства тромбоцитов человека, стабилизированных наночастицами серебра. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 166 (8): 221-5.
11. Макаров М.С., Сторожева М.В., Боровкова Н.В. Значение автофлуоресценции коллагеновых волокон для оценки биологических свойств тканевых трансплантатов. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9(2): 83-90.

**References**

1. Pastar I., Stojadinovic O., Yin N.C., Ramirez H., Nusbaum A.G., Sawaya A. et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care*. 2014; 3:445-64.
2. Sheridan R., Tompkins R. Skin substitutes in burns. *Burns*. 1999; 25: 97-103.
3. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 998-1008.
4. Pham C., Greenwood J., Cleland H., Woodruff P., Maddern G. Bio-engineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review. *Burns*. 2007; 33: 946-57.
5. Smirnov S.V., Zhirkova E.A., Sychevskij M.V. Biotechnologies in burn wound treatment: problem and perspectives (review). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo*. 2011; 1: 32-5 (in Russian)
6. Kolokolchikova E.G., Zhirkova E.A., Golovatenko-Abramov P.K., Platonov E.S., Botcharova V.S., Khvatov V.B. Morphofunctional evaluation of the effect of collagen-I-based dressing on skin regeneration after burn trauma in mice of two genetic strains. *Byull Exp Biol Med*. 2010; 149(1): 154-60.
7. Nurden A.T., Nurden P., Sanchez M., Andia I., Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers in Bioscience*. 2008; 13(9): 3532-48.
8. Golebiewska E.M., Poole A.W. Secrets of platelet exocytosis – what do we really know about platelet secretion mechanisms? *Br. J. Haematol*. 2014; 165(2): 204-16.
9. Makarov M.S., Borovkova N.V., Storozheva M.V. Morphofunctional properties of human platelets treated with silver nanoparticles. *Byull Exp Biol Med*. 2017; 164(2): 241-6.



10. Makarov M.S., Storozheva M.V., Borovkova N.V., Ponomarev I.N. Growth-stimulating effect of human platelets stabilized with silver nanoparticles. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 166(2): 260- 3.
11. Makarov M.S., Storozheva M.V., Borovkova N.V. Collagen fiber auto-fluorescence level in evaluating the biological properties of tissue grafts. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9(2): 83–90 (in Russian)

**Сведения об авторах:**

**Боровкова Наталья Валерьевна**, доктор мед. наук, зав. отд-нием биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы;

**Макаров Максим Сергеевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы;

**Пonomarev Иван Николаевич**, канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы;

**Андреев Юлий Вадимович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы;

**Сторожева Майя Викторовна**, науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы;

**Будаев Антон Аркадьевич**, науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы.