



**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦОВОЙ
ТКАНИ В ХРОНОДИНАМИКЕ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН
(обзор литературы)**

Н.В. ПАРХОМЕНКО, З.А. ВОРОНЦОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Взаимосвязи клеточных реакций в репаративных процессах, сопряженные с ремоделированием структур регенерата, изучаются на протяжении длительного времени. С развитием новых методов и внедрения иммуногистохимических маркеров открылись новые возможности в понимании молекулярных механизмов. Репарация ран – это этапный процесс, характеризующийся каскадом сигнальных процессов и клеточных взаимодействий. Результатом выделения факторов роста, ингибирования или активации специфических белков, активации сигнальных путей является закрытие полнослойных кожных повреждений. Однако до конца непонятны механизмы ремоделирования регенерационного матрикса, обеспечивающего не только базовое закрытие травмированной области, но и качество репаративных процессов с восстановлением кожных придатков. Благодаря современным технологиям и инновационным достижениям молекулярного анализа ученые постепенно расшифровывают основные факторы, влияющие на успешность течения регенерационных процессов. Поиски объяснений тех или иных механизмов, участвующих в активации иммунного ответа, миграции фибробластов, синтеза факторов роста, интерлейкинов, цитокинов и иных активных компонентов позволяет понять межвидовые различия течения репаративных процессов, а также определить разницу регенерационного потенциала в эмбриональном и постнатальном периодах. Несмотря на обилие исследований, посвященных этой теме, существует потребность в более глубоком понимании морфо-клинических изменений, происходящих в коже в ответ на травму. Изучение вопросов клеточной регуляции регенеративного процесса и расшифровка всех этапов заживления ран позволит более эффективно подходить к контролю лечения травм. В данной статье будет проведен обзор литературы, в котором проанализированы существующие данные о влиянии популяций стволовых клеток в волосяном фолликуле на заживление ран, так как понимание этого процесса является актуальным и перспективным в связи с возможностью управления сопутствующими репаративными реакциями.

Ключевые слова: репарация ран, факторы роста, заживление ран, волосяные фолликулы, стволовые клетки.

**DIAGNOSTIC CRITERIA AND PREREQUISITES FOR SCAR TISSUE FORMATION IN THE
CHRONODYNAMICS OF SKIN WOUND HEALING PROCESSES
(literature review)**

N.V. PARKHOMEKO, Z.A. VORONTSOVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, e-mail: sviridovroll29@mail.ru

Abstract. The interrelationships of cellular reactions in reparative processes associated with remodeling of regenerate structures have been studied for a long time. With the development of new methods and the introduction of immunohistochemical markers, new opportunities in understanding molecular mechanisms have opened up. Wound repair is a stage process characterized by a cascade of signaling processes and cellular interactions. The release of growth factors, inhibition or activation of specific proteins, and activation of signaling pathways result in the closure of full-thickness skin lesions. However, the mechanisms of regenerative matrix remodeling, providing not only basic closure of the injured area, but also the quality of reparative processes with restoration of skin appendages, are not fully understood. Thanks to modern technologies and innovative achievements of molecular analysis, scientists are gradually deciphering the main factors influencing the success of regeneration processes. The search for explanations of certain mechanisms involved in the activation of immune response, fibroblast migration, synthesis of growth factors, interleukins, cytokines and other active components allows to understand interspecies differences in the course of reparative processes, as well as to determine the difference of regenerative potential in embryonic and postnatal periods. Despite the abundance of research devoted to this topic, there is a need for a better understanding of the morpho-clinical changes that occur

in the skin in response to trauma. Studying the cellular regulation of the regenerative process and deciphering all stages of wound healing will allow for a more effective approach to controlling trauma treatment. This article will review the literature to analyze the existing data on the influence of stem cell populations in the hair follicle on wound healing, as understanding this process is relevant and promising due to the possibility of managing the associated reparative responses.

Keywords: wound repair, growth factors, wound healing, hair follicles, stem cells.

Обширные экспериментальные и клинические наблюдения показывают важность исследований процессов физиологической и репаративной регенерации, выбор методов исследования, позволяющих получить адекватные диагностические критерии, характеризующие маркеры восстановительных процессов при заживлении ран. Восстановление утраченных структурных компонентов представляет результат местных преобразований тканей в области повреждения и может иметь определяющее значение для характера репаративного процесса. С этой целью эффективность заживления ран необходимо исследовать в хронодинамике, начиная с восстановительных реакций, в период развития новых тканей и при эпителизации раневой поверхности.

Восстановительные процессы дермы происходят одновременно с реэпителизацией за счет миграции и пролиферации фибробластов. Работа фибробластов в процессе репарации ран определяет исход восстановления мягких тканей. В ответ на нарушение целостности кожных покровов макрофаги и фибробласты синтезируют факторы роста, приводящие к дальнейшей миграции и пролиферации фибробластов в области повреждения [3, 11]. Выделение ими воспалительных цитокинов стимулирует иммунный ответ для защиты от инфекционных агентов в ране. А коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, способствуют восстановлению повреждения. Коллаген и внеклеточный матрикс необходимы для эффективного закрытия травмы, однако при гиперпродукции они способны стимулировать фиброз, который негативно влияет на рубцевание кожи. Недавние научные работы выявили важную роль внутрикожных адипоцитов в активации и миграции фибробластов [2, 8, 10]. Авторы полагают, что несколько типов клеток дермы активизируют пролиферацию и миграцию фибробластов, необходимых для восстановления дермального слоя. Недавно с помощью трансплантации и иммуногистохимических меток были выявлены две различные дермальные линии, дающие начало верхнему и нижнему слоям дермы соответственно. После ранения оба типа клеток дермы мигрируют в поврежденную область. Одна клеточная линия дермы, формирующая нижнюю ее часть, активируется в ответ на повреждение. Вторая – мигрирует в фазу реэпителизации, давая условия для образования новых волосяных фолликулов [1, 11]. В одной из фундаментальных статей сообщалось, что у плодов кролика раны могут заживать без образования рубцов [3, 15]. Подобные реакции были зафиксированы и у других млекопитающих, включая овец, мышей, крыс и людей [1, 4, 16]. В исследовании на модели новорожденных кроликов или эмбрионов (14-25 дней после беременности) *Somasundaram* и *Prathap* [3, 13, 17] иссекали участок кожи круглой формы диаметром 25 мм. У новорожденных особей тракция раны и образование струпа наблюдалось к шестому дню после ранения, с развитием грануляционной ткани и формированием рубца. В отличие от них, поверхность эмбриональной раны изначально была покрыта компактным слоем веретенообразных клеток. Не было никаких видимых признаков сокращения раны, последующего развития грануляционной ткани или формирования рубцового элемента.

Ключевым отличием, выявленным при заживлении ран у плода, являлась низкая воспалительная реакция на фоне несформированной иммунной системы. При формировании рубцовых ран клеточные компоненты дермы (нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки) отличались размерами и степенью зрелости относительно зарубцованных ран [14, 16]. Зависимость иммунной системы и потенциала к репарации иллюстрирует, что воспалительная реакция нарушает регенерацию, активируя процессы формирования фиброза. Воспаление первым активизируется в коже взрослого млекопитающего на повреждение, поэтому инфильтрация поврежденного участка иммунными клетками и их активация имеет ключевую роль в рубцевании. Макрофаги и иммунные клетки, мигрируя в место ранения, инактивируют патогены, а также синтезируют различные факторы роста (*FGFs* и *TGF- β*), которые стимулируют направленность эпителиального закрытия раны, репопуляцию фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса. Это позволяет определить весомую роль цитокинов или факторов роста в процессах избыточного фиброобразования регенерата. Однако аналогичный набор факторов роста, достаточный для формирования рубца, может также обеспечиваться резидентными клетками кожи даже в отсутствие активности иммунной системы. Фундаментальная работа *Barbul* и др., показывала, что у взрослых иммунодефицитных мышей с нулевым показателем белка *Foxn1* и *T*-лимфоцитов, раны закрывались без формирования рубцов [5, 14, 17]. Однако последующие исследования на других иммунодефицитных моделях мышей констатировали обратное. В работах на *Rag1*-дефицитных мышах и особях с *SCID* (тяжелый комбинированный иммунодефицит), у которых отсутствуют как *B*-, так и *T*-лимфоциты, было продемонстрировано, что заживление ран у этих мышей сопровождается образованием фиброза [12, 19]. У мышей, лишенных тимуса, и получавших иммунодепрессанты, раны также заживали с образованием рубцов [9, 14]. Эти результаты позво-

ляют предположить, что формирование рубца зависело не только от степени опосредованного лимфоцитарного воспалительного ответа на рану. При анализе *матриксных металлопротеиназ* (ММП) и их ингибитора *TIMPs* в группах крыс эмбрионов после формирования полнослойных ран на спине, особи были разделены на две группы: E16 (репарация без рубцов) и E19 (репарация с рубцами). Было проведено сравнение экспрессии генов ММП и *TIMPs* через 24, 48 и 72 часа после нанесения раны и обнаружили, что в ранах без рубца экспрессия ММП выше, чем экспрессия *TIMPs* в ранах, заживающих с рубцом. Позднее Colwell и др. наносили раны на спине эмбриональных мышей (группа E17) и трехнедельных постнатальных мышей (группа E18). Они сравнили профили экспрессии генов в безрубцовых ранах плода и в рубцовых постнатальных ранах с помощью меток через 1, 12 и 24 часа. Быстрее всего в ответ на повреждение в ранах плода обнаруживалось повышение регуляции генов, которые участвуют в транскрипции и репарации ДНК, гомеостазе белков, внутриклеточной сигнализации и регуляции клеточного цикла [4, 12, 20]. При сравнении ран плода (без рубца) и взрослого человека (с рубцом) было выявлена характерная разница в высокой экспрессии белка *TGF- β 3* у плода мыши и крысы [7, 20]. В исследовании Shah и др. показано, что после введения экзогенного *TGF- β 3* в дерму по краям полнослойных кожных ран наблюдается уменьшение количества макрофагов и моноцитов уже спустя третьи сутки. Это приводило к уменьшению образования фиброзной ткани и снижению отложения фибронектина и коллагена типов I и III на ранних стадиях репарации [5, 19]. Полученные результаты иллюстрируют, что повышение уровня *TGF- β 3* является, возможно, основополагающим фактором в безрубцовом заживлении ран. Клинические испытания подтвердили, что введение рекомбинантного человеческого *TGF- β 3* после повреждения или хирургического удаления рубцовой ткани значительно снижает риски формирования рубцов [6, 18, 20]. Несмотря на это, до сих пор не сформировано лечение, полностью предотвращающее образование рубцов и вызывающее качественную регенерацию производных кожи, включая волосные фолликулы.

За последние несколько лет было определено несколько молекулярных и клеточных преобразований, которые способствуют заживлению ран у млекопитающих. Однако до сих пор не существует терапевтических протоколов, которые привели бы к безрубцовой регенерации кожи у взрослых включая производные. Исследования, направленные на регулирование процессов репарации ран с целью содействия полноценному заживлению, требуют экспериментальных моделей, в которых можно эффективно изучать молекулярные и клеточные взаимодействия. Предыдущие исследования показали, что в области раны формируются волосные фолликулы *de novo*, повторяя развитие эмбриональных волосных фолликулов, что иллюстрирует потенциальную способность взрослой кожи к регенерации [15, 18]. Закладка волосных фолликулов обычно происходит только во время эмбрионального развития в условиях гомеостаза. В период эмбрионального развития взаимодействия между мезенхимальными и эпителиальными клетками приводят к образованию волосной плакаты и дермального сосочка. Для этого процесса необходима скоординированная активация нескольких ключевых сигнальных путей, включая регуляторы *Wnt/ β -catenin* и *BMP* [13, 15, 19]. Благодаря взаимодействию эпителиальных стволовых клеток луковицы волосного фолликула/вторичной зоне зародыша волоса и клеток дермальных сосочков, после образования волосного фолликула волосы формируются циклически в течение жизни [1, 16, 18]. На мышинных моделях с небольшими перфорационными ранами (6 мм) заживление происходит в основном за счет тракции краев раны, а волосные фолликулы не восстанавливаются в месте раны [14, 17]. Напротив, после нанесения большой раны на кожу спины (1 см² в возрасте трех недель или 2,25 см² в семинедельном возрасте) сокращение прекращается до полного закрытия раны, оставляя заметную площадь рубца. Закрытие больших ран эпителием происходит примерно через две недели после формирования повреждения у взрослых мышей. Несмотря на отсутствие волосных фолликулов в области раны к моменту завершения реэпителизации, они обнаруживались в этой области через два-три дня после полного закрытия раны. Во время неогенеза волосных фолликулов наблюдалась экспрессия нескольких генов, необходимых для эмбрионального развития волосных фолликулов, таких как *Wnt10b*, *Lef1* и *Shh*. Было отмечено, что эпителиальные клетки трансгенных мышей, синтезирующие ингибиторы *Wnt*, *Dkk1*, никак не влияют на заживление раны, но образование волосных фолликулов снижено. Похожие эффекты были и у другой трансгенной мыши в отсутствие экспрессии эпителиального *Wntless* (*Wls*) [3, 11, 19]. Однако, у трансгенных мышей, активно экспрессирующих *Wnt7a* в эпидермисе, количество регенерированных волосных зародышей значительно возросло. Эти результаты показывают, что выделение лигандов *Wnt* из эпидермиса способствует неогенезу волосных фолликулов у взрослых мышей. Более поздний эксперимент Gay и др. (2013) показал роль *FGF-9*, секретируемого из *gd-T* клеток, и запуска *Wnt*-сигнализации в дермальных фибробластах для неогенеза волосных фолликулов. Было установлено, что в больших полнослойных ранах иммунные клетки *gd-T* накапливаются в месте повреждения и выделяют *FGF-9* до начала реэпителизации. Впоследствии *FGF-9* индуцирует экспрессию *Wnt2* в дермальных фибробластах, что приводит к активированию *Wnt*-сигнализации в дермальных фибробластах аутокринным механизмом и индуцирует экспрессию *FGF-9* в активированных *Wnt* дермальных фибробластах. У мышей с отсутствием *gd-T* клеток (мыши *Tcrb2/2*) или экспрессией *FGF-9* в Т-клетках (мыши *Lck-Cre:Fgf9^{fl/fl}*), заживле-

ние раны происходило нормально, но *Wnt*-сигнализация в дермальных фибробластах была подавлена, что приводило к ингибированию неогенеза волос. Таким образом, взаимодействие между иммунными клетками и фибробластами кожи, активирует молекулярные механизмы, способствующие регенерации волосяных фолликулов. Другой эксперимент показал, что введение *простагландина (PGD2)* подавляло неогенез волосяных фолликулов, однако образование новых волос усиливалось у мышей при отсутствии рецепторов для *PGD2* и *GPR44* [11, 18]. Эти результаты позволяют предположить, что медиаторы воспаления, участвующие в заживлении ран, способны модулировать регенерацию волосяных фолликулов в области раны. Волосяные фолликулы, образовавшиеся в ране, имели функционирующие эпителиальные стволовые клетки, обладающие способностью к стимуляции циклического роста новых фолликулов, однако большинство новообразованных волос были депигментированы [2, 4, 17]. Полагают, что образование непигментированного волоса вызвано отсутствием меланоцитов в области раны. В неповрежденной коже стволовые клетки меланоцитов (*McSCs*), расположены в луковице волосяного фолликула и вторичной нише волосяного зародыша вместе с эпителиальными стволовыми клетками [17]. Скоординированная работа этих двух популяций стволовых клеток при помощи *Wnt*-сигнализации приводит к появлению пигментированных волос [17, 19]. *McSCs* в волосяных фолликулах, окружающих рану, мигрируют вверх и заселяют раневую эпидермис [20]. Также было обнаружено, что распределение эпидермальных меланоцитов ограничено периферией раны, а эпидермальные меланоциты изредка встречаются в центре раны, где происходит неогенез волос. Когда меланоциты способны мигрировать к центру, эпидермальные меланоциты участвуют в неогенезе волос. В ходе неогенеза волосяных фолликулов *McSCs* восстанавливаются в новообразованной луковице, благодаря чему формируются пигментированные волосы. Результаты иллюстрируют способность меланоцитов при правильном взаимодействии с эпидермальными и дермальными клетками к участию в неогенезе волосяных фолликулов после ранения. Имеющиеся исследования позволяют предположить, что новообразование волосяных фолликулов может происходить эффективнее, когда процесс заживления ран схож с таковым у плода.

Предыдущие исследования внесли большой вклад в понимание роли придатков кожи в заживление ран. Как ранение кожных покровов активирует стволовые клетки для реэпителизации, до конца не ясно. Дальнейшее исследование молекулярных созависимых механизмов необходимо для понимания алгоритмов использования стволовых клеток в целях улучшения качества репарации тканей во время заживления ран. Теперь ясно, что раневые стимулы могут запускать в коже эмбрионально-заложенные программы регенерации волосяных фолликулов у взрослых мышей. Связь между заживлением без рубцов и способностью к регенерации эпидермальных придатков в месте ранения в настоящее время остается неясной. Формирование рубца, вызванное раной, и регенерация эпидермальных придатков, вероятно, имеют общие сигналы или механизмы. Однако неизвестно, как синхронизируются механизмы, приводящие к этим двум различным последствиям заживления ран. Например, до сих пор неясно, является ли предотвращение образования рубцов необходимым условием для регенерации придатков кожи или добавление морфогенетических сигналов в присутствии образования рубцов может способствовать формированию эпидермальных придатков. Для внедрения в практику полученные данные, важно понять, как молекулярные сигналы, активирующиеся в каждом этапе процесса заживления кожных повреждений, влияют на работу каждого типа клеток кожи и как эти механизмы способствуют рубцеванию и/или регенерации придатков. Известно, что регенерация эпидермальных придатков также влияет на окружающие клетки. Это подтверждает исследование, показавшее, что эпителиальная стабилизация белка *b*-катенина, запускающего формирование волосяных фолликулов *de novo*, придает эмбриональные характеристики окружающим дермальным клеткам [15, 18]. Эти наблюдения позволяют предположить, что формирование эпидермальных придатков является не просто результатом регенеративного заживления, но может способствовать регенеративному заживлению окружающих дермальных клеток. Важно отметить, что при ампутации кончика пальца у мыши регенерация мезенхимальной кости происходит только в сочетании с регенерацией ногтя [13]. Заживление ран после ампутации пальцев рук проксимальнее видимой ногтевой пластины не сопровождается регенерацией ногтя и заканчивается рубцеванием. Эти исследования подчеркивают возможность того, что эпидермальные придатки выделяют множество морфогенов, которые передают сигналы другим типам клеток паракринным образом.

Дальнейшая расшифровка молекулярных механизмов и разработка инновационных подходов для использования общего понимания сигналов, управляющих регенерацией эпидермальных придатков и заживлением ран, позволят внедрить в клиническую практику способы управляемой регенерации без избыточного рубцевания.

Литература

1. Волчкова И. Е., Дунаева М. П. Кожная регенерация при воздействии плазмы богатой тромбоцитами // Медицинский академический журнал. 2018. Т. 18, № 4. С. 24-28.

2. Горячкина А. В., Бахмутова Е. П., Марченко С. В. Современные методы лечения ран и язв нижних конечностей у больных с сахарным диабетом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. № 4 (76). С. 37-43.
3. Земсков М. А., Токмаков А. И., Новосельцева Т. Д., Усачева Т. И. Исследование дифференцированной иммунокоррекции гнойных инфекций мягких тканей // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008. № 31. С. 31-34.
4. Козина Г. В., Тисличенко В. М., Тодур И. Н. Оценка эффективности применения диода с узким спектром воздействия на кожную регенерацию // Эпигенетика и цитогенетика. 2022. Т. 29, № 4. С. 74-81.
5. Лебедева О. В., Барашева О. Л., Коломеец Н. В. Перспективы применения кератиноцитов в регенеративной медицине // Технология живых тканей. 2018. № 3 (12).- С. 28-35.
6. Лысенко Л. А., Рыжкова Т.В., Харитонов Ю. С. Стволовые клетки и их роль в регенерации кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23, № 2. С. 57-63.
7. Лысенко Л. А., Рыжкова Т.В., Харитонов Ю. С. Стволовые клетки и их роль в регенерации кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23, № 2. С. 57-63.
8. Мудрик Б. В., Душаев И. О., Осенова Е. К. Медикаментозное лечение и регенерация кожи при ожогах // Российская педиатрическая дерматология и венерология. 2020. Т. 23, № 1. С. 57-64.
9. Руцкая О. М., Чурилов Л. П., Гусев Е. В. Оценка кожной регенерации при применении магнитной терапии // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2021. Т. 1, № 5. С. 26-31.
10. Сергеева А. А., Ермаков В. А., Хмельнова О. В. Эффективность применения плацентарных препаратов в кожной регенерации // Дерматовенерология: наука и практика. 2022. Т. 30, № 3. С. 111-118.
11. Тарасенко О. С., Ковалев В. В., Счастлев А. В. Особенности местного лечения ран у детей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2023. Т. 182, № 1. - С. 57-62.
12. Altman A. M., Abdul Khalek F. J., Alt E. Stem cells in wound healing: the future of regenerative design // Wound Repair and Regeneration. 2016. Vol. 24, iss. 4. P. 626-634.
13. Avila Rodriguez M. I., El-Hafidi M. Effect of 5-methylthioadenosine on tissue regeneration // PLoS One. 2024.- Vol. 19, iss. 1. P. e0223791.
14. Clausen A., Maida E., Edsman K. A novel degradable polycarbonate membrane for guided bone and tissue regeneration // Clinical Oral Implants Research. 2023. Vol. 34, iss. 5. P. 579-584.
15. El-Domyati M., Hosny K., Barakat M. et al. Influence of platelet-rich plasma on the healing of cutaneous defects: The effect on oxidative and inflammatory markers // International Wound Journal. 2023. Vol. 20, iss. 3. P. 271-277.
16. Kim B. J., Palmer S. M., Djohan R. Application of a Stem Cell Therapy Treatment for Wound Healing // Plastic and Reconstructive Surgery. 2021. Vol. 145, iss. 2. P. 197-213.
17. Marques J. C., Vieira Campos C., Singer P. Future trends in wound healing: from collagen scaffold to biomimetic dressings // Acta Biomaterialia. 2019. Vol. 44. P. 15-30.
18. Schindewolf K., Rudolph M., Ozer N. Regeneration of human skin with functional epidermis using autologous skin cells and acellular dermal matrix // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2019. Vol. 13, iss. 6. P. 1026-1035.
19. Siqi L., Junji D., Mingjiao C. et al. Hydrolyzed fish collagen accelerates skin wound healing via TGF- β /Smad signaling pathway // Drug Design, Development and Therapy. 2020. Vol. 14. P. 235-243.
20. Tenna S., Codianni P., Silengo L. et al. Management of complex wounds with acellular dermal matrices: a single center experience // Annals of Plastic Surgery. 2022. Vol. 88, iss. 1. P. 44-49.
21. Toole E. A. Extracellular matrix and keratinocyte migration // Clinical and Experimental Dermatology. 2018. Vol. 43, iss. 5. P. 539-547.
22. Zhang Y., Huang J., Sun Z. Therapeutic potential of stem cells in cutaneous wound healing // Stem Cells International. 2019. Vol. 2019. P. 3208615.

References

1. Volchkova I , Dunaeva MP. Kozhnaya regeneraciya pri vozdeystvii plazmy bogatoj trombocitami [Skin regeneration under the influence of platelet-rich plasma]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2018;18(4):24-28. Russian.
2. Goryachkina AV, Bahmutova EP, Marchenko SV. Sovremennye metody lecheniya ran i yavz nizhnih konechnostej u bol'nyh s saharnym diabetom [Modern methods of treatment of wounds and ulcers of the lower extremities in patients with diabetes mellitus]. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2019;4(76):37-43. Russian.
3. Zemskov MA, Tokmakov AI, Novoseltseva TD, Usacheva TI Study of differentiated immunocorrection of purulent infections of soft tissues // Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region. 2008;31: 31-34. Russian.

4. Kozina G V, Tislichenko V M, Todur I N. Ocenka effektivnosti primeneniya dioda s uzkim spektrom vozdejstviya na kozhnyuyu regeneraciyu [Evaluation of the effectiveness of using a diode with a narrow spectrum of effects on skin regeneration]. *Epigenetika i citogenetika*. 2022;29(4):74-81. Russian.
5. Lebedeva O V, Barasheva O L, Kolomeec N V. Perspektivy primeneniya keratinocitov v regenerativnoj medicine [Prospects for the use of keratinocytes in regenerative medicine]. *Tekhnologiya zhivyyh tkanej*. 2018; 3 (12):28-35. Russian.
6. Lysenko L A, Ryzhkova TV, Haritonova Yu S. Stvolovye kletki i ih rol' v regeneracii kozhi. [Stem cells and their role in skin regeneration] *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2020; 23(2):57-63. Russian.
7. Lysenko L A, Ryzhkova TV, Haritonova Yu S. Stvolovye kletki i ih rol' v regeneracii kozhi [stem cells and their role in skin regeneration]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2020;23(2):57-63. Russian.
8. Mudrik B V, Dushaev I O, Osenova E K. Medikamentoznoe lechenie i regeneraciya kozhi pri ozhogah [Drug treatment and skin regeneration in burns]. *Rossiyskaya pediatricheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020; 23(1):57-64. Russian.
9. Ruckaya O M, Churilov L P, Gusev E V. Ocenka kozhnoj regeneracii pri primenenii magnitnoj terapii [Assessment of skin regeneration in the use of magnetic therapy]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2021;1(5): 26-31. Russian.
10. Sergeeva A A, Ermakov V A, Hmel'nova OV. Effektivnost' primeneniya placentarnyh preparatov v kozhnoj regeneracii [Efficacy of placental preparations in skin regeneration]. *Dermatovenerologiya: nauka i raktika*. 2022;30(3):111-118. Russian.
11. Tarasenko O S, Kovalev V V, Schastlev A V. Osobennosti mestnogo lecheniya ran u detej. [Features of local wound treatment in children] *Vestnik hirurgii im. I. I. Grekova*. 2023;182(1):57-62. Russian.
12. Altman A M, Abdul Khalek F, Alt E. Stem cells in wound healing: the future of regenerative de sign. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(4):626-634.
13. Avila Rodriguez M I, El-Hafidi M. Effect of 5-methylthioadenosine on tissue regeneration. *PLoS One*. 2024;19(1):e0223791.
14. Clausen A, Maida E, Edsman K. A novel degradable polycarbonate membrane for guided bone and tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research*. 2023;34(5):579-584.
15. El-Domyati M, Hosny K, Barakat M. Influence of platelet-rich plasma on the healing of cutaneous defects: The effect on oxidative and inflammatory markers. *International Wound Journal*. 2023;20(3):271-277.
16. Kim B J, Palmer S M, Djohan R. Application of a Stem Cell Therapy Treatment for Wound Heal ing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;145(2):197-213.
17. Marques J C, Vieira Campos C, Singer P. Future trends in wound healing: from collagen scaffold to biomimetic dressings. *Acta Biomaterialia*. 2019;44:15-30.
18. Schindewolf K, Rudolph M, Ozer N. Regeneration of human skin with functional epidermis using autologous skin cells and acellular dermal matrix. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;13(6):1026-1035.
19. Siqi L, Junji D, Mingjiao C. Hydrolyzed fish collagen accelerates skin wound healing via TGF β/Smad signaling pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:235-243.
20. Tenna S, Codianni P, Silengo L. Management of complex wounds with acellular dermal matrices: a single center experience. *Annals of Plastic Surgery*. 2022; 88(1):44-49.
21. Toole E A. Extracellular matrix and keratinocyte migration. *Clinical and Experimental Dermatolo gy*. 2018;43(5):539-547.

Библиографическая ссылка:

Пархоменко Н.В., Воронцова З.А. Диагностические критерии и предпосылки формирования рубцовой ткани в хронодинамике процессов заживления кожных ран (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №3. Публикация 1-5. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/1-5.pdf> (дата обращения: 14.05.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-1-5. EDN UYJBFO*

Bibliographic reference:

Parkhomeko NV, Vorontsova ZA. Diagnosticheskie kriterii i predposylki formirovaniya rubcovoij tkani v hronodinamike processov zazhivleniya kozhnyh ran (obzor literatury) [Diagnostic criteria and prerequisites for scar tissue formation in the chronodynamics of skin wound healing processes (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2025 [cited 2025 May 14];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-1-5. EDN UYJBFO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/e2025-3.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY