

С.Г. Шаповалов<sup>1</sup>, А.В. Кчеусо<sup>1</sup>, Т.Е. Кошелев<sup>2</sup>, Д.К. Савченков<sup>2</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ КОЖИ В КОМБУСТИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41)

*Актуальность.* Несмотря на научно-технический прогресс и совершенствование методов лечения, оказание помощи при термических ожогах кожного покрова остается сложной многокомпонентной проблемой. Обширные глубокие ожоги не способны к самостоятельному заживлению, в связи с чем за последнее столетие стандартным методом лечения стала аутодермопластика. Однако дефицит здоровых тканей пациента часто не позволяет выполнить трансплантацию в полном объеме, что влечет за собой необходимость поиска вариантов замены аутоканей.

*Цель* – представить современные возможности и оценить проблемы применения биоинженерных заменителей кожи в комбустиологии.

*Методология.* Проведен поиск научных литературных источников, опубликованных в последние годы и представленных в базе PubMed и на платформе Научной электронной библиотеки (eLIBRARY.ru).

*Результаты и их анализ.* В настоящее время разработано множество заменителей кожи, начиная от однослойных тканевых эквивалентов до искусственной кожи и генетически модифицированных заменителей. Однако все они еще далеки от совершенства, имеют свои достоинства и недостатки, которые определяют особенности их применения и приводят к необходимости продолжения научного поиска.

*Заключение.* Разработка тканевых эквивалентов кожи позволила значительно улучшить результаты лечения пострадавших с глубокими ожогами и является перспективным направлением в развитии современной комбустиологии.

**Ключевые слова:** ожог, заменители кожи, тканевая инженерия, внеклеточный матрикс, кератиноциты, фибробласты.

### Введение

В процессе эволюции произошло формирование сложной структуры кожи человека. Передовым барьером против внешних физических и биологических факторов выступает верхний слой кожи – эпидермис, состоящий в основном из кератиноцитов. Другие клетки эпидермиса выполняют ряд специализированных функций – меланоциты обеспечивают пигментацию, а клетки Лангерганса участвуют в иммунной защите. Дерма представляет собой более толстый слой соединительной ткани, состоящий в основном из внеклеточного матрикса, коллагена и эластина, которые обеспечивают механическую прочность и эластичность кожи. Между эпидермисом

и дермой находится базальная мембрана, узкоспециализированная структура внеклеточного матрикса, которая разделяет два слоя, создавая диффузный барьер. В эпидермисе и дерме находятся различные придатки кожи, такие как волосяные фолликулы, потовые железы, сальные железы, наряду с кровеносными и лимфатическими сосудами и нервными окончаниями. Нет сомнений, что кожа среди всех органов человеческого тела наиболее подвержена различным повреждениям, таким как ушибы, ранения и термические ожоги. Повреждения кожи нарушают функционирование многогранной системы, снижают способность барьерной защиты от факторов внешней среды [15].

---

Шаповалов Сергей Георгиевич – д-р мед. наук доц., зав. отд-нием ожоговой травмы и пластич. хирургии, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0002-5630-5247, e-mail: shapovalov\_serg@mail.ru;

Кчеусо Александр Викторович – хирург-онколог, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0002-5889-3564, e-mail: kcheuso@mail.ru;

✉ Кошелев Тарас Евгеньевич – канд. мед. наук доц., каф. общ. хирургии, Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова (Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41), ORCID: 0000-0002-6399-6963, e-mail: kte@yandex.ru;

Савченков Дмитрий Константинович – канд. мед. наук, ассистент каф. общ. хирургии, Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова (Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41), ORCID: 0000-0003-4626-1639, e-mail: savchenkov.dmitrij@gmail.com

Несмотря на значительное снижение частоты ожогов в развитых странах, они остаются одной из самых распространенных форм травм, составляют значительную долю случаев в чрезвычайных ситуациях, являются причиной стационарного лечения, вызывают большой спектр осложнений, приводящих к смерти [27]. Термическое воздействие вызывает потерю тканей, служащих для регенерации кожи. Длительное течение раневого процесса осложняется инфицированием, что ухудшает как общую клиническую ситуацию, так и отдаленный прогноз [8]. Золотым стандартом лечебной тактики является хирургическая обработка некротизированных участков кожи с последующей аутопластикой перфорированным трансплантатом [3]. Но при обширных и глубоких ожогах возникает дефицит собственных тканей пациента, что требует поиска вариантов замещения.

**Цель** – представить современные возможности и оценить проблемы применения биоинженерных заменителей кожи в комбустиологии.

### Материал и методы

Провели поиск научных исследований, опубликованных в последние годы и представленных в библиографической базе данных PubMed и на платформе Научной электронной библиотеки (eLIBRARY.ru).

### Результаты и их анализ

**Исторические аспекты трансплантации кожи.** Научно-технический прогресс XIX века способствовал развитию трансплантации кожи. Одной из первых работ принято считать доклад 1869 г., в котором J.-L. Reverdin представил свой опыт лечения гранулирующих ран путем трансплантации кусочков кожи. В 1886 г. на XV конгрессе Ассоциации немецких хирургов С. Thiersch представил свой метод снятия эпидермиса с тонким слоем дермы, схожие работы L. Ollier 1872 г. на тот момент не были широко известны [16, 36].

1975 г. является особым годом для биоинженерии ткани кожи, так как в тот год были представлены новаторские работы двух коллективов исследователей [15]. J.G. Rheinwald и Н. Green сообщили об успешном серийном культивировании кератиноцитов человека *in vitro*, а затем сделали возможным распространение этих клеток, сохраняющих возможность к трансплантации [39]. Также в 1975 г. I.V. Yannas и J.F. Burke совместно с коллегами сообщили о своей первой работе по опреде-

лению *in vitro* и *in vivo* скорости деградации коллагена [50], что заложило основы к созданию искусственного биологического дермального заменителя. Результаты работы авторы опубликовали через 5 лет.

В начале 1981 г. N.E. O'Connor и соавт. сообщили о первом успешном опыте трансплантации листов культивированного эпителия на ожоговые раны у двух пациентов [22]. Несколько позже, но также в 1981 г., была опубликована работа J. Burke и соавт., в которой были представлены результаты успешного применения искусственной дермы при лечении обширных ожогов у 10 пациентов [14].

В СССР работы по реконструкции тканей и органов с использованием культур клеток начались в 1980-х годах. Первые успешные трансплантации клеток кожи были выполнены в ожоговом центре Института хирургии им. А.В. Вишневского в Москве с привлечением специалистов из Института медико-биологических проблем и Института биологической физики [9]. В 1988 г. ученые из Института биологической физики АН СССР опубликовали монографию, в которой описали свои фундаментальные работы по реконструкции кожи с использованием фибробластов, кератиноцитов и внеклеточного матрикса [2]. В 1989 г. коллектив авторов Института хирургии им. А.В. Вишневского представили ряд работ об использовании культивированного эпителия при лечении ожогов [46]. В 1990-х годах были опубликованы результаты успешного культивирования фибробластов [6]. В работе Е. Алпеева и соавт. методично и детализированно представлена как история данного вопроса, так и нынешние реалии [9].

**Классификация трансплантатов кожи.** Научные открытия и совершенствование технологий привели к рождению тканевой биоинженерии. По прошествии 40 лет произведен большой ассортимент заменителей кожи, начиная от однослойных тканевых эквивалентов до искусственной кожи или генетически модифицированных заменителей. Необходимость структурирования имеющихся продуктов послужила причиной создания классификаций заменителей кожи. В начале 2000-х годов была распространена классификация M. Balasubramani и соавт. [12], в которой эквиваленты кожи были разделены на три категории: 1) культивированные заменители эпидермиса; 2) компоненты дермы, полученные из кожи или компонентов внеклеточного матрикса; 3) заменители, содержащие компоненты дермы и/или эпидермы. Однако данная

классификация не позволяет дифференцировать клеточные и бесклеточные компоненты, не включает дермальные покрытия, изготовленные из синтетических полимеров или кожных заменителей, например, таких как Integra.

P. Kumar в 2008 г. предложил классификацию [30], которая широко используется в настоящее время [36]: материалы I класса – временные непроницаемые повязки, II – однослойные заменители кожи, III класса – композитные заменители кожи. Работы в рассматриваемой области продолжаются, создаются новые покрытия, что требует соответствующего динамичного пересмотра классификаций.

Временные заменители кожи используют как первичное покрытие при глубоких ожогах, тем самым снижая риски инфицирования и развития осложнений, последующих операций и затрат на лечение в целом. Данные покрытия позволяют коже регенерировать, в то время как окончательный заменитель еще не имплантирован [8]. W. Oualla-Bachiri и соавт. приводят наглядную классификацию временных покрытий (таблица) [36].

Традиционные биологические временные заменители кожи – это ксеногенная децеллюляризованная кожа и аллогенная трупная кожа человека. Свиные ксенотрансплантаты широко используют в качестве временных имплантатов, что обусловлено как анатомической схожестью с кожей человека, так и возможностью их хранения и доступностью [44]. Применение аллотрансплантатов и ксенотрансплантатов улучшает процесс заживления, предотвращает потерю воды и белково-содержащих жидкостей, снижает риски инфицирования, уменьшает боль при перевязках. Однако данные заменители могут вызвать иммунный ответ реципиента, вплоть до тяжелой реакции отторжения [4, 8]. Кроме того, данные временные покрытия могут явиться источником инфекции, а приживление в ткани реципиента затрудняет их удаление [7]. Существующие законодательные ограничения применения трупной кожи спо-

собствуют распространению коммерческих продуктов на основе свиной дермы.

В настоящее время врачу-комбустиологу предоставлен выбор из более чем 3000 видов различных перевязочных материалов. Разработанные материалы защищают ожоговую рану, способствуют восстановлению пораженных тканей, создавая устойчивую благоприятную регенераторную среду [1, 8]. Синтетические заменители изготавливают из полимеров, отсутствующих в тканях кожи человека, что негативно влияет на биосовместимость [4]. Стремясь оптимизировать эффект от применения раневых покрытий, предложено множество вариантов повязок с антимикробными свойствами. Однако значимым недостатком синтетических покрытий остается низкая регенераторная эффективность при обширных ранах [8].

Опыт применения природных заменителей кожи невелик. Представлены публикации с опытом применения в качестве временного покрытия ожоговых ран банановых листьев [21], картофельной кожуры [25] или кожи тилипии. Не имея возможности подробно остановиться на этом, отметим лишь работу Z. Hu и соавт., в которой коллагеновые пептиды, полученные из кожи нильской тилипии (*Oreochromis niloticus*), улучшили процесс заживления ожогов в экспериментах на кроликах [26].

**Коммерческие продукты – биоинженерные заменители кожи.** К разрабатываемым биоинженерным заменителям кожи предъявляют следующие требования [36, 47]:

- способность к барьерной функции и устойчивость к инфицированию и гипоксии;
- физиологическая идентичность (биосовместимость и биоразлагаемость, исключая рубцевание);
- способность предотвратить потерю влаги, белка и электролитов;
- необходимая адгезия (быстрая для постоянных трансплантатов и незначительная для временных раневых покрытий);

Классификация временных заменителей кожи по W. Oualla-Bachiri и соавт. [36]

Тип временного покрытия	Пример	Описание
Ксеногенная децеллюляризованная кожа Аллогенная трупная кожа человека Человеческий амнион	EZ-Derm Mölnlycke Euro Skin Bank EpiBurn Mimedx	Свиной ксенотрансплантат Аллотрансплантаты трупной кожи человека Обезвоженный аллотрансплантат амниона человека, который действует как защитный барьер и способствует заживлению
Синтетические покрытия Альтернативные покрытия	Повязки и гидрогели Банановые листья, картофельная кожура	Покрытия из синтетических материалов Натуральные покрытия, используемые в развивающихся странах

– низкая антигенность, отсутствие отторжения и воспалительной реакции при имплантации;

– физическая функциональность (гибкость и прочность с возможностью индивидуально-го позиционирования);

– доступное производство, возможность длительного хранения без специальных условий.

Научный и технологический прогресс в области биоматериалов реализуется производством множества коммерческих продуктов, однако, большинство из них не доступны для широкого применения и находятся на различных стадиях разработки. Наиболее распространенные коммерческие кожные заменители состоят из бесклеточного (ацеллюлярного) дермального матрикса (ADM), являются полимерными соединениями, могут быть разделены на две категории: децеллюляризованные и реконструированные матриксы. Сложность лицензирования эквивалентов кожи, содержащих клетки, обуславливает большее распространение бесклеточных дермальных заменителей [4].

Децеллюляризованные матриксы получают из неизменной физиологической соединительной ткани (кожа, мезотелий, ткань кишечника). Удаление клеточного материала значительно снижает иммунный ответ у пациентов, обеспечивает приживание покрытия к раневому ложу и прорастание сосудов с постепенным заполнением собственными клетками реципиента [47]. Наиболее часто используемыми для лечения ожогов коммерческими продуктами на основе децеллюляризованного матрикса являются: Alloderm, Dermacell, Dermamatrix, SureDerm, OASIS, Permacoll и EZ-Derm.

Alloderm представляет собой химически обработанную трупную кожу, является одной из старейших и наиболее используемых матриц [42]. Свежую трупную кожу обрабатывают солевым раствором для удаления эпидермального слоя и экстракции клеток, затем подвергают процедуре заморозки и высушивания. Применяют для лечения ожогов с 1992 г. Продукт хорошо приживается, заселяется собственными клетками пациента и снижает степень рубцевания. Используется при реконструктивных операциях на молочной железе и брюшной стенке, усиливает кровоснабжение в мягких тканях, применяется в лечении ожогов [36].

Alloderm, Dermacell, Dermamatrix и SureDerm – децеллюляризованная трупная кожа, не име-

ющая поперечных швов, которая может встраиваться в ложе раны. Как правило, такие системы сохраняют базальную мембрану после процесса децеллюляризации, но лишены эпидермального слоя. Бесклеточный матрикс обеспечивает хорошую естественную среду для поступления фибробластов и эндотелиальных клеток, что способствует образованию нового внеклеточного матрикса и сосудистой сети. Dermacell и Dermamatrix могут быть использованы для реконструкции мягких тканей (дефекты лица, носа, брюшная стенка и др.) [47].

OASIS, Permacoll и EZ-Derm представляют собой ацеллюлярный матрикс свиного происхождения. OASIS получают из подслизистого слоя стенки тонкой кишки. Permacoll и EZ-Derm представляют собой децеллюляризованную свиную дерму, которая дополнительно перекрестно сшита. EZ-Derm – ксенотрансплантат, одобренный в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения ожогов, венозных и диабетических ран, пролежней. Ретроспективное исследование J. Troy и соавт., включившее 157 пациентов с ожогами, продемонстрировало приемлемые результаты применения EZ-Derm – осложнения развились у 10,2% пациентов, включившие инфицирование – у 3%, частичную эпителизацию – у 2,2%, необходимость дополнительного иссечения и трансплантации – у 4,5%, гипертрофическое рубцевание – в 3,3% случаев [45].

К широко распространенным продуктам на основе реконструированного внеклеточного матрикса относятся Integra, Biobrane, Matriderm и Hyalomatrix. Бесклеточный материал получают *in vitro*, используя основные компоненты соединительной ткани (коллаген, эластин, гликозаминогликан и др.), которые извлекают из тканей животных, а затем реконструируют. После экстракции и очистки компоненты внеклеточного матрикса объединяют и обрабатывают для образования трехмерных пористых структур [47].

Integra включает пористую матрицу из поперечно-сшитого коровьего коллагена I типа, акульего хондроитин-6-сульфат-гликозаминогликана и силиконовой мембраны. Полупроницаемая силиконовая мембрана предотвращает потерю влаги, обеспечивает антибактериальную устойчивость и способствует повышению механической прочности заменителя. Биоразлагаемая матрица коллаген–гликозаминогликана обеспечивает основу

для клеточной имплантации и васкуляризации. После нанесения ингибируется инфильтрация фибробластов в каркасе, что приводит к образованию новой дермы. После завершения васкуляризации и формирования новой дермы (примерно через 15–20 дней) силиконовый слой отслаивается, и рана может быть окончательно закрыта с помощью эпителиальных трансплантатов [33, 42]. Integra характеризуется длительным сроком хранения, прост в обращении, удобен в работе на различных анатомических участках, обладает низким риском иммуногенного ответа и рубцевания. Данный материал можно применять для широкого спектра процедур, включая лечение глубоких ожогов. Integra разработан около 40 лет назад, широкое использование позволило накопить большой научный и клинический опыт, который подробно освещен S. Shahrokhi и соавт. [42].

Biobrane используют с 1970-х годов, состоит из полупроницаемой силиконовой пленки и нейлоновой сетки, которые встроены в коллаген, препятствует размножению бактерий за счет минимизации свободного пространства и потери влаги, обеспечивает плотное прилегание за счет своей гибкости. Широкому распространению препятствуют риск инфицирования, биосинтез из свиньи и высокая стоимость [19, 36]. В работе R.E. Austin и соавт. сравнивались результаты применения Biobrane и трупного аллотрансплантата при ожогах, авторы пришли к выводу, что Biobrane имеет преимущество за счет простоты применения данного продукта [10]. В другой работе J.E. Greenwood и соавт., основываясь на изучении опыта применения у 703 пациентов, пришли к выводу, что Biobrane относительно недорог, прост в хранении и применении [24].

Hyalomatrix представляет собой двухслойный матрикс гиалуроновой кислоты (HYAFF) с внешней силиконовой мембраной. Слой HYAFF представляет собой производное гиалуроновой кислоты длительного действия, создающий микросреду, подходящую для оптимального восстановления тканей и ускоренного заживления ран. Предназначен для лечения глубоких ожогов и ран, обеспечивает подготовку ран для имплантации аутологичных кожных трансплантатов [47].

MatriDerm был разработан как трехмерное образование, состоящее из матрицы, покрытой гидролизатом эластина из коровьего коллагена, аналогичной структуре дермы человека. Коллагеновая матрица действует как поддерживающая структура для роста живых

клеток и кровеносных сосудов. Наличие эластина обеспечивает стабильность регенерирующих тканей. В процессе регенерации фибробласты производят собственные внеклеточные матриксы, и каркас рассасывается. MatriDerm обладает более эластичными свойствами, чем натуральная кожа, и может применяться в одноэтапном процессе, что, в конечном итоге, уменьшает образование рубцов [40, 41]. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании K. Gardien и соавт. установили преимущество в результатах применения MatriDerm, покрытого кератиноцитами и меланоцитами, относительно группы с традиционной аутодермопластикой расщепленным лоскутом [20].

**Клеточные заменители кожи.** Клеточные заменители кожи можно разделить на три категории: 1) слои, образованные эпителиальными клетками, встроенными в полимерные мембраны или посеянными на них [CellSpray, MySkin, Epicel (EPIBASE, EpiDex), Laserskin (Vivoderm), Bioseed-S]; 2) эквиваленты дермы, состоящие из трехмерных (3D) пористых матриц или гидрогелей с фибробластами (Dermagraft, Transcyte и Hyalograft 3D); 3) полнослойные (или составные) эквиваленты кожи состоят из эквивалентов дермы и эпидермиса (Apligraf, OrCel) [47].

Epicel представляет собой раневое покрытие, состоящее из пролиферативных пластинок кератиноцитов пациента. Разрешено FDA к применению у взрослых и детей с глубокими ожогами кожи, превышающими 30% поверхности тела. Также его можно использовать в сочетании с аутодермотрансплантатами или без, когда аутодермопластика расщепленным кожным трансплантатом невозможна из-за площади поражения кожи. Epicel имеет толщину от 2 до 8 слоев клеток, достигает размера около 50 см<sup>2</sup> [18].

Keraheal выпускается в виде спрея, содержащего суспензию недифференцированных кератиноцитов. Применение аутологичных кератиноцитов показано при ожогах II степени более 30% поверхности тела и III степени более 10% [18]. Существуют работы с отслеженным отдаленным результатом применения Keraheal (через 39 мес после лечения), авторы приходят к мнению о приемлемом уровне рубцевания на фоне значимой роли в комплексе мероприятий по спасению жизней пострадавших [32].

ReCell также покрывает рану при распылении, в методике используется технология быстрого сбора, обработки и доставки ау-

тологических клеток. Для выделения кератиноцитов, фибробластов и меланоцитов получают небольшой образец кожи пациента [18]. G. Gravante и соавт. провели рандомизированное исследование, оценивающее результаты применения ReCell и классическую аутодермопластику при глубоких ожогах. Согласно полученным результатам, эпителизация при использовании ReCell наступала быстрее, а болевой синдром был менее выражен [23].

Derma-graft дает сопоставимые результаты с аллотрансплантатами в отношении инфицирования, времени заживления ран, его легче удалить, чем аллотрансплантат, и отмечается лучшая комплаентность у пациентов.

Hyalograft 3D состоит из волокон гиалуроновой кислоты, засеянных фибробластами и покрытых силиконовой мембраной. Сообщалось о его успешном использовании в лечении диабетических язв с преимуществом по сравнению с другими препаратами [47].

Transcyte представляет собой нейлоновую сетку, покрытую бычьим коллагеном и засеянную аллогенными фибробластами, которые пролиферируют и синтезируют факторы роста. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании было установлено превосходство данного эквивалента относительно трупного аллотрансплантата при временном закрытии ожоговых ран [31].

Apligraf состоит из двух слоев, имитирующих кожу человека. Нижний дермальный слой сочетает в себе коровий коллаген I типа и фибробласты человека, которые производят дополнительные белки матрикса. Верхний эпидермальный слой формируется за счет человеческих кератиноцитов. Apligraf не содержит меланоцитов, клеток Лангерганса, макрофагов, лимфоцитов или других структур, таких как кровеносные сосуды, волосяные фолликулы или потовые железы [18]. Добавление Apligraf к компрессионной терапии хронических венозных язв нижних конечностей удваивает количество заживших ран через 6 мес, при этом у 56% пациентов в группе с Apligraf полное заживление происходило к 12 нед по сравнению с 38% в контрольной группе [29]. Недостатками продукта являются неравномерная пигментация и риск контрактур, короткий срок хранения, передачи инфекции и высокая стоимость [17].

OrCel представляет собой двухслойный клеточный матрикс, аналогичный Apligraf. Донорские дермальные фибробласты культивируют в пористом коллагеновом матриксе

одновременно с кератиноцитами. Матрикс содержит цитокины и факторы роста, которые участвуют в миграции клеток реципиента и регенерации. Клинические испытания этого заменителя продемонстрировали более быстрое заживление и меньшее образование рубцов по сравнению с ацеллюлярной биоактивной раневой повязкой (Biobrane-L) [41].

**Сравнительный анализ кожных трансплантатов.** На сегодняшний день сложно провести сравнение эффективности различных коммерческих продуктов, являющихся заменителями кожи, что связано с отсутствием долгосрочных исследований с параллельным применением продуктов в сопоставимых группах. Хотя существуют некоторые клинические исследования для каждого заменителя кожи, но их объективное сравнение затруднительно. Так, к примеру, в различных исследованиях используются разные методы оценки успешности результатов лечения. Существуют разные шкалы для оценки рубца после имплантации: Ванкуверская шкала рубцевания, шкала Гамильтона для ожоговых рубцов, Манчестерская шкала и визуальная аналоговая шкала. Исследования проводят для разного типа ран (ожоги, язвы, травмы и т. д.). Нельзя не учитывать опыт хирурга, который взаимосвязан с успешностью применения аутодермотрансплантатов и кожных эквивалентов [47].

«Золотым стандартом» лечения ожогов является выполнение аутодермопластики расщепленными свободными кожными трансплантатами, однако, метод не лишен существенных недостатков: формирование раны на донорском участке и ограниченность методики при общей площади ожоговой поверхности более 25% [47]. Распространенность аутодермопластики обуславливает ее частое применение у пациентов контрольной группы в клинической фазе исследований искусственных заменителей кожи. Так, в недавнем обзоре W. Widjaja и соавт. анализировали рандомизированные контролируемые исследования эффективности дермальных продуктов относительно аутодермопластики расщепленными кожными трансплантатами [48]. Авторы пришли к выводу, что разработанные продукты могут быть полезной альтернативой аутодермопластики, однако, не выявили существенного отличия в рубцевании. В работах с первым опытом применения Integra отмечена меньшая частота инфицирования относительно контрольных групп, но более поздние исследования не выявили существенной

разницы [33, 47]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании применение MatriDerm также не привело к снижению частоты случаев инфицирования по сравнению с контрольной группой [13].

C. Philandrianos и соавт. сравнивали результаты применения пяти кожных заменителей (Integra, ProDerm, Renoskin, MatriDerm и Hyalomatrix) в экспериментах на свиньях [37]. Через полгода после имплантации не было выявлено различия в качестве рубцов по Ванкуверской шкале. Однако были обнаружены различия в процессе заживления. Так, при использовании Integra потребовалось больше времени для поступления фибробластов и реваскуляризации, части заменителя сохранились в виде фрагментированного матрикса в конце исследования. Препарат Hyalomatrix показал меньшую скорость разложения, чем MatriDerm, однако, достоверных различий в отдаленных результатах выявлено не было.

F. Wood и соавт. выполнили рандомизированное контролируемое исследование педиатрических пациентов с термическими ожогами кожи. Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: 1-я – местное стандартное лечение (повязки Intrasite, Acticoat и Duoderm каждые 2–3 дня) с хирургическим вмешательством через 10 дней; во 2-й группе применяли только Biobrane; в 3-й – к Biobrane добавили суспензию аутологичных клеток с использованием набора ReCell. Согласно результатам исследования, к 21-м суткам после ожога 100% пациентов, получавших Biobrane и ReCell, вылечились относительно 97,7% пациентов, получавших Biobrane, и 90,1% в группе стандартного лечения. По мнению авторов, лучшие результаты могут быть получены посредством применения Biobrane с или без ReCell на 4-е сутки после ожога, что позволяет сократить время заживления, требует меньшего количества перевязок и менее болезненно [49]. В настоящее время происходит накопление доказательной базы применения Biobrane с ReCell, что реализуется в различных исследованиях, так, в 2019 г. A. Bairagi и соавт. начали рандомизированное исследование BRACS [11], результаты которого будут интересно сопоставить с имеющимися данными.

J. Still и соавт. сравнили Biobrane с OrCel при лечении ожогов, установив, что заживление донорских ран проходит быстрее с OrCel на фоне меньшего рубцевания. Авторы трактовали полученный эффект наличием в OrCel цитокинов и факторов роста, продуцируемых

пролиферирующими кератиноцитами и фибробластами [43].

**Перспективы биоинженерии кожных трансплантатов.** Существуют множество исследований различных групп авторов, посвященных высокотехнологичным биоинженерным технологиям, позволяющим в перспективе реализоваться в виде полноценного трехслойного заменителя кожи, сопоставимого по основным физиологическим функциям. Однако большинство работ находятся на стадии экспериментов и доклинических исследований, нельзя убедительно прогнозировать их скорое повсеместное применение.

Более 10 лет назад были опубликованы работы, в которых проводилась разработка каркасов матрикса трансплантатов с использованием нановолоконной архитектуры. Прогнозируемым преимуществом методики являются легкость производства и хорошее соотношение площади поверхности и объема материи, проводятся доклинические исследования [28]. Альтернативный подход с использованием клеточных популяций без носителя или матрикса применяется в 3D-биопечати, которая предусматривает послойное нанесение биоматериалов (биоактивных молекул и живых клеток) на трехмерную управляемую платформу. Существуют работы, в которых с помощью 3D-биопечати была получена идентичная на молекулярном уровне ткань кожи [38].

Другим перспективным направлением является применение стволовых клеток. Исследования включают различные методы и варианты использования как эпидермальных, так и мезенхимальных клеток амниотической оболочки, пуповины, волосяных фолликулов и др. [15]. Не имея возможности подробно останавливаться на данном разделе, считаем необходимым указать, что одна из первых клинических работ в данном направлении принадлежит М.Ф. Расулову и соавт. [5]. E. Mansilla и соавт. сообщили о первом успешном опыте лечения пациента с ожогами 60% поверхности тела мезенхимальными стволовыми клетками трупного донорского костного мозга [34]. Однако поиск оптимального источника клеток, стандартизация обработки и применение в клинических условиях, а также точное регулирование ответа стволовых клеток *in situ* все еще подлежат рассмотрению [28].

### **Заключение**

На сегодняшний день, несмотря на существующие недостатки, тканевые эквиваленты кожи значительно улучшили возможности

лечения ожогов, что повышает выживаемость пациентов и качество их дальнейшей жизни. Большинство рассмотренных заменителей направлены только на временное покрытие поврежденной ткани и создание условий для ускорения процесса заживления ран. Биоинженерные продукты, замещающие утраченную кожу, используются на протяжении десятилетий, однако, накопленный опыт не позволяет полноценно решить сложную задачу восстановления кожного покрова у пострадавших с поражением более 50% поверхности тела.

Несмотря на наличие большого количества разработанных методов замещения кожи и имеющихся продуктов, поиск искусственной кожи, способной поддерживать терморегуляцию и потоотделение, защищающей от ультрафиолетового излучения, восстанавливающей осязание и косметический вид, все еще продолжается. Каждый из имеющихся биоинженерных подходов имеет свои собственные пробелы, которые можно преодолеть путем комбинирования доступных методов, чтобы разработать заменитель кожи, который сможет соответствовать поставленным требованиям.

### Литература / References

1. Богданов С.Б., Каракулев А.В., Поляков А.В. [и др.]. Совершенствование комплексного применения клеточной терапии и биологических раневых покрытий в лечении пациентов с дефектами кожных покровов // Пластич. хирургия и эстетич. медицина. 2019. № 4. С. 43–49.
1. Bogdanov S.B., Karakulev A.V., Poljakov A.V. [et al.]. Sovershenstvovanie kompleksnogo primeneniya kletочноj terapii i biologicheskikh ranevyh pokrytij v lechenii pacientov s defektami kozhnyh pokrovov [Cell therapy and biological wound coatings in the treatment of patients with skin defects]. *Plasticheskaja hirurgija i jesteticheskaja medicina* [Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine]. 2019; (4):43–49. (In Russ.)
2. Гаврилюк Б.К., Рочев Ю.А., Николаева Т.И. Культура клеток и реконструкция ткани: (на примере кожи). Пущино : Изд-во ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1988. 124 с.
2. Gavriljuk B.K., Rochev Ju.A., Nikolaeva T.I. Kul'tura kletok i rekonstrukcija tkani: (Na primere kozhi) [Cell culture and tissue reconstruction: (Using the example of skin)]. Pushchino. 1988. 124 p. (In Russ.)
3. Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А. [и др.]. Достижения клеточной терапии в комбустиологии // Инновац. медицина Кубани. 2017. Т. 6, № 2. С. 6–7.
3. Gilevich I.V., Fedorenko T.V., Kolomiitseva E.A. [et al.]. Dostizheniya kletочноj terapii v kombustiologii [Cell therapy advances in combustiology]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani* [Innovative medicine of Kuban]. 2017; 6(2):6–7. (In Russ.)
4. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Петерсен Е.В. Искусственная кожа: виды, области применения // Клинич. дерматология и венерология. 2017. № 6. С. 7–15.
4. Potekaev N.N., Frigo N.V., Petersen E.V. Iskusstvennaya kozha: vidy, oblasti primeneniya [Artificial skin: types and applications]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Russian journal of clinical dermatology and venereology]. 2017; (2):7–15. (In Russ.)
5. Расулов М.Ф., Васильченков А.В., Крашенинников М.Е. [и др.]. Трансплантация стволовых клеток костного мозга в лечении ожоговых ран // Тихоокеан. мед. журн. 2004. № 4. С. 32–33.
5. Rasulov M.F., Vasil'chenkov A.V., Krashenninnikov M.E. [et al.]. Transplantatsiya stvolovykh kletok kostnogo mozga v lechenii ozhogovykh ran [Bone marrow stem cell transplantation in the therapy of burn wounds]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* [Pacific medical journal]. 2004; (4):32–33. (In Russ.)
6. Саркисов Д.С., Алексеев А.А., Глушченко Е.В. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении целостности кожного покрова // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 1994. № 7. С. 6–11.
6. Sarkisov D.S., Alekseev A.A., Glushchenko E.V. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty ispol'zovaniya kultivirovannykh fibroblastov pri vosstanovlenii tselostnosti kozhnogo pokrova [Theoretical and practical aspects of the use of cultured fibroblasts in skin integrity regeneration]. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1994; (7):6–11. (In Russ.)
7. Сачков А.В., Боровкова Н.В., Жиркова Е.А. [и др.]. Использование трупной кожи в лечении ран // Трансплантология. 2018. Т. 4, № 10. С. 327–335. DOI: 10.23873/2074-0506-2018-10-4-327-335.
7. Sachkov A.V., Borovkova N.V., Zhirkova E.A. [et al.]. Ispol'zovanie trupnoi kozhi v lechenii ran [Use of cadaver skin in the treatment of wounds]. *Transplantologiya* [Transplantologiya. The Russian journal of transplantation]. 2018; 4(10):327–335. DOI: 10.23873/2074-0506-2018-10-4-327-335 (In Russ.)
8. Abdel-Sayed P., Hirt-Burri N., de Buys Roessingh A., Raffoul W., Applegate L.A. Evolution of Biological Bandages as First Cover for Burn Patients. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019; 8(11):555–564. DOI: 10.1089/wound.2019.1037.
9. Alpeeva, E., Sukhanov, Y., Vorotelyak, E. Almost 40 Years of Tissue Engineering in Russia: Where Are We Now? *Biomedicines*. 2020; 8(2):25.
10. Austin R.E., Merchant N., Shahrokhi S., Jeschke M.G. A comparison of Biobrane and cadaveric allograft for temporizing the acute burn wound: Cost and procedural time. *Burns*. 2015; 41(4):749–753. DOI: 10.1016/j.burns.2014.10.003.

11. Bairagi A., Griffin B., Tyack Z. [et al.]. Comparative effectiveness of Biobrane®, RECELL® Autologous skin Cell suspension and Silver dressings in partial thickness paediatric burns: BRACS randomised trial protocol. *Burns Trauma*. 2019; 31(7):33. DOI: 10.1186/s41038-019-0165-0.
12. Balasubramani M., Kumar T.R., Babu M. Skin substitutes: a review. *Burns*. 2001; 27(5):534–544. DOI: 10.1016/s0305-4179(01)00018-3.
13. Bloemen M.C., van der Wal M.B., Verhaegen P.D. [et al.]. Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2012; 20(6):797–805. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00845.x.
14. Burke J.F., Yannas I.V., Quinby WC Jr. [et al.]. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg*. 1981; 194(4):413–428. DOI: 10.1097/00000658-198110000-00005.
15. Chua A.W., Khoo Y.C., Tan B.K. [et al.]. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications. *Burns Trauma*. 2016; 4:3. DOI: 10.1186/s41038-016-0027-y.eCollection 2016.
16. Davis J.S. Address of the president: the story of plastic surgery. *Ann Surg*. 1941; 113(5): 641–656. DOI: 10.1097/00000658-194105000-00001.
17. Debels H., Hamdi M., Abberton K., Morrison W. Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: a critical review of current options. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015; 3(1):284. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000219.
18. Domaszewska-Szostek A.P., Krzyżanowska M.O., Czarnecka A.M., Siemionow M. Local Treatment of Burns with Cell-Based Therapies Tested in Clinical Studies. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3):396.
19. Fan C., Pek C.H., Por Y.C., Lim G.J.S. Biobrane dressing for paediatric burns in singapore: A retrospective review. *Singap. Med. J*. 2018; (59):360–365. DOI: 10.11622/smedj.2017116.
20. Gardien K.L., Marck R.E., Bloemen M.C. [et al.]. Dutch Outback Study Group 1. Outcome of Burns Treated With Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Inpatient Comparative Trial. *Cell Transplant*. 2016; 25(3):437–448. DOI: 10.3727/096368915X689569.
21. Gore M.A., Akolekar D. Evaluation of banana leaf dressing for partial thickness burn wounds. *Burns*. 2003; 29(5):487–492. DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00050-0.
22. O'Connor N.E., Mulliken J.B., Banks-Schlegel S., Kehinde O., Green H. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*. 1981; 1(8211):75–78.
23. Gravante G., Di Fede M.C., Araco A. [et al.]. A randomized trial comparing ReCell system of epidermal cells delivery versus classic skin grafts for the treatment of deep partial thickness burns. *Burns*. 2007; 33(8):966–972. DOI: 10.1016/j.burns.2007.04.011.
24. Greenwood J.E., Clausen J., Kavanagh S. Experience with biobrane: uses and caveats for success. *Eplasty*. 2009; 9:(e25).
25. Halim A.S., Khoo T.L., Mohd Yusof S.J. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J. Plast Surg*. 2010; 43 (Suppl): 23–28. DOI: 10.4103/0970-0358.70712.
26. Hu Z., Yang P., Zhou C. [et al.]. Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation. *Mar Drugs*. 2017; 15(4):102. DOI: 10.3390/md15040102.
27. Kaddoura I., Abu-Sittah G., Ibrahim A. [et al.]. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Annals of burns and fire disasters*. 2017; 30(2): 95–102.
28. Kaur A., Midha S., Giri S., Mohanty S. Functional Skin Grafts: Where Biomaterials Meet Stem Cells. *Stem cells international*. 2019; 2019:1–21.
29. Kirsner R.S., Sabolinski M.L., Parsons N.B. [et al.]. Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen*. 2015; 23:737–744. DOI: 10.1111/wrr.12332.
30. Kumar P. Classification of skin substitutes. *Burns*. 2008; 34(1):148–149. DOI: 10.1016/j.burns.2007.04.016.
31. Kumar R.J., Kimble R.M., Boots R., Pegg S.P. Treatment of partial thickness burns: A prospective, randomized trial using Transcyte. *ANZ J. Surg*. 2004; 74(8):622–626. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03106.x.
32. Lee H. Outcomes of sprayed cultured epithelial autografts for full-thickness wounds: a single-centre experience. *Burns*. 2012; 38(6):931–936. DOI: 10.1016/j.burns.2012.01.014.
33. Lagus H., Sarlomo-Rikala M., Böhling T., Vuola J. Prospective study on burns treated with Integra®, a cellulose sponge and split thickness skin graft: Comparative clinical and histological study—Randomized controlled trial. *Burns*. 2013; 39:1577–1587. DOI: 10.1016/j.burns.2013.04.023.
34. Mansilla E., Marhn G.H., Berges M. [et al.]. Cadaveric bone marrow mesenchymal stem cells: first experience treating a patient with large severe burns. *Burns Trauma*. 2015; 18(3):17. DOI: 10.1186/s41038-015-0018-4.
35. Oualla-Bachiri W., Fernández-González A., Quiñones-Vico M.I., Arias-Santiago S. From Grafts to Human Bioengineered Vascularized Skin Substitutes. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(21):8197. DOI: 10.3390/ijms21218197.
36. Philandrianos C., Andrac-Meyer L., Mordon S. [et al.]. Comparison of five dermal substitutes in full-thickness skin wound healing in a porcine model. *Burns*. 2012; 38(6):820–829. DOI: 10.1016/j.burns.2012.02.008.

37. Pouchet L.J., Thepot A., Albouy M. [et al.]. Human Skin 3D Bioprinting Using Scaffold-Free Approach. *Adv Healthc Mater.* 2017; 6(4):38. DOI: 10.1002/adhm.201601101
38. Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell.* 1975; 6(3):331–343. DOI: 10.1016/s0092-8674(75)80001-8.
39. Ryssel H., Gazyakan E., Germann G., Ohlbauer M. The use of MatriDerm in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns – a pilot study. *Burns.* 2008; 34(1):93–97. DOI: 10.1016/j.burns.2007.01.018.
40. Savoji H., Godau B., Hassani M.S., Akbari M. Skin Tissue Substitutes and Biomaterial Risk Assessment and Testing. *Frontiers in bioengineering and biotechnology.* 2018; 6:86. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00086.
41. Shahrokhi S., Arno A., Jeschke M.G. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair Regen.* 2014; 22(1):14–22. DOI: 10.1111/wrr.12119.
42. Still J., Glat P., Silverstein P. [et al.]. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns.* 2003; 29(8):837–841. DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00164-5.
43. Sullivan T.P., Eaglstein W.H., Davis S.C., Mertz P. Sullivan The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen.* 2001; 9(2):66–76. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2001.00066.x.
44. Troy J., Karlinski R., Downes K. [et al.]. The Use of EZ Derm® in Partial-Thickness Burns: An Institutional Review of 157 Patients. *Eplasty.* 2013; 13:e14.
45. Tumanov V.P., Pal'tsyn A.A., Sarkisov D.S. Plastic operations of burns using cultured epithelium. *Acta Chir. Plast.* 1989; 31(1):15–21.
46. Urciuolo F., Casale C., Imperato G., Netti P.A. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *Journal of clinical medicine.* 2019; 8(12):2083. DOI: 10.3390/jcm8122083.
47. Widjaja W., Tan J., Maitz P.K.M. Efficacy of dermal substitute on deep dermal to full thickness burn injury: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2017; 87(6):446–452. DOI: 10.1111/ans.13920.
48. Wood F., Martin L., Lewis D. [et al.]. A prospective randomised clinical pilot study to compare the effectiveness of Biobrane® synthetic wound dressing, with or without autologous cell suspension, to the local standard treatment regimen in paediatric scald injuries. *Burns.* 2012; 38(6):830–839. DOI: 10.1016/j.burns.2011.12.020.
49. Yannas I.V., Burke J.F., Huang C., Gordon P.L. Correlation of in vivo collagen degradation rate with in vitro measurements. *J. Biomed Mater Res.* 1975; 9(6):623–628. DOI: 10.1002/jbm.820090608.

Поступила 29.03.2022 г.

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

**Участие авторов:** С.Г. Шаповалов – разработка концепции и дизайна исследования; сбор, анализ, интерпретация данных, написание статьи и ее редактирование; А.В. Кчеусо – вклад в разработку концепции и дизайна исследования, консультирование при интерпретации данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; Т.Е. Кошелев – сбор и анализ данных, участие в написании раздела первого варианта статьи; Д.К. Савченков – сбор и анализ данных, участие в написании раздела «Результаты и их анализ».

**Для цитирования.** Шаповалов С.Г., Кчеусо А.В., Кошелев Т.Е., Савченков Д.К. Возможности применения биоинженерных заменителей кожи в комбустиологии (обзор литературы) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2022. № 2. С. 82–92. DOI: 10.25016/2541-7487-2022-0-1-82-92.

## The possibilities of using bioengineered skin substitutes in combustiology (literature review)

Shapovalov S.G.<sup>1</sup>, Kcheuso A.V.<sup>1</sup>, Koshelev T.E.<sup>2</sup>, Savchenkov D.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine  
(4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia);

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (41, Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015, Russia)

Sergey Georgievich Shapovalov – Dr. Med. Sci. Associate Prof., Head of the Department of Burn Trauma and Plastic Surgery, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5630-5247>, e-mail: shapovalov\_serg@mail.ru;

Aleksandr Victorovich Kcheuso – surgeon-oncologist, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5889-3564>, e-mail: kcheuso@mail.ru;

✉ Taras Evgenyevich Koshelev – PhD Med. Sci., Associate Prof. of the Department of General surgery, North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov (41, Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>, e-mail: kte@yandex.ru;

Dmitry Konstantinovich Savchenkov – PhD Med. Sci., lecturer, the Department of General surgery, North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov (41, Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4626-1639>, e-mail: savchenkov.dmitrij@gmail.com

#### Abstract

*Relevance.* Despite scientific and technological progress and improvement of treatment methods, providing assistance for thermal burns of the skin remains a complex multicomponent problem. Extensive deep burns are not capable of self-healing, and therefore, over the past century, autodermoplasty has become the standard method of treatment. However, the shortage of healthy tissues of the patient often does not allow the transplantation to be performed in full, which entails the need to search for options for replacing auto-tissues.

*Intention.* To present modern possibilities and evaluate the problems of using bioengineered skin substitutes in kombustiology.

*Methodology.* Scientific literary sources published in recent years were searched for using the PubMed database and the platform of Scientific Electronic Library (eLIBRARY.ru).

*Results and Discussion.* Currently, many skin substitutes have been developed, ranging from single-layer tissue equivalents to artificial leather and genetically modified substitutes. However, all of them are still far from perfect, they have their advantages and disadvantages, which determine the features of their application and necessitate further research.

*Conclusion.* The development of tissue equivalents of the skin has significantly improved the results of treatment of victims with deep burns and is a promising direction in the development of modern kombustiology.

**Keywords:** burns, skin substitutes, tissue engineering, extracellular matrix, keratinocytes, fibroblasts.

Received 29.03.2022

**For citing:** Shapovalov S.G., Kcheuso A.V., Koshelev T.E., Savchenkov D.K. Vozможности primeneniya bioinzhenernykh zamenitelei kozhi v kombustiologii (obzor literatury) *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2022; (2):82–92. **(In Russ.)**

Shapovalov S.G., Kcheuso A.V., Koshelev T.E., Savchenkov D.K. The possibilities of using bioengineered skin substitutes in kombustiology (literature review). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2022; (2):82–92. DOI 10.25016/2541-7487-2022-0-2-82-92