

А.Ю. Еськова¹, С.С. Дыдыкин¹, Е.П. Голубинская², Е.Ю. Бессалова², И.И. Фомочкина²

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА МИКРОБНОЙ ТРАНСГЛЮТАМИНАЗЫ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ОЖГОВЫХ РАН III СТЕПЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва

² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

A.Yu. Yeskova¹, S.S. Dydykin¹, L.P. Golubinskaya², Ye.Yu. Bessalova², I.I. Fomochkina²

IMMUNOHISTOCHEMICAL ESTIMATION OF EFFECTIVENESS OF MICROBIAL TRANSGLUTAMINASE IN BURN'S WOUND HEALING EXPERIMENT

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University Medical Academy named after S.I. Georgievsky,
Simferopol, Russian Federation

Цель исследования: изучить особенности морфогенеза регенераторных процессов кожи при моделировании ожоговых ран III степени в условиях местной терапии микробной транsgлyтаминазой (МТГ) со вспомогательной экспериментальной субстанцией авторской фитомаси.

Проведенное гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи крыс с маркерами Ki-67, CD68 и CD138 в процессе заживления ожоговых ран позволило установить морфогенетические характеристики регенераторного процесса, динамически изменяющиеся в зависимости от вида местной терапии ран. Интенсификация процессов очищения раневой поверхности происходит в группе с местной аппликацией микробной транsgлyтаминазы 0,03% (пиковые значения на 3-и сут CD68+ $42,1 \pm 0,3$, $p < 0,05$), вследствие чего наблюдается повышение реактивности стромального компонента с последующим ускоренным формированием и ремоделированием соединительнотканного рубца (диффузная стромальная и цитоплазматическая реакция маркера синдекан-1/CD138 при негативной мембранной экспрессии) и полной эпителизацией уже к 10-м сут эксперимента (Ki-67+ $3,3 \pm 0,3$, $p < 0,05$). Использование субстанции МТГ 0,1% оправдано в первые трое суток для профилактики вторичной бактериальной контаминации раневой поверхности (в качестве биологически интактного средства изоляции очага повреждения).

Ключевые слова: морфология, регенерация, иммуногистохимия, ожог, местная терапия.

The aim was to study peculiarities of morphogenesis of skin regeneration processes in modeling of III-degree burn wounds under conditions of local therapy by microbial transglutaminase (MTG) with auxiliary experimental substation – authors' phyto-ointment.

The histologic and immunohistochemical examination of rat skin with Ki-67, CD68, and CD138 markers in the process of healing of burn wounds has allowed us to reveal morphological characteristics of the regeneration process varying dynamically for different types of local therapy of wounds. The cleansing of a wound surface intensifies in the group with local application of microbial transglutaminase 0.03% (peak values at the third day CD68+ 42.1 ± 0.3 , $p < 0.05$). As a result, the reactivity of the stromal component increases with the following accelerated formation and remodeling of the connective-tissue scar (diffuse stromal and cytoplasmatic reaction of syndecan-1/CD138 marker at negative membrane expression) and complete epitelization already at the 10-th day of the experiment (Ki-67+ 3.3 ± 0.3 , $p < 0.05$). The use of MTG 0.1% substance is justified at the first three days for avoiding the secondary bacterial contamination of the wound surface (as a biologically intact material for isolation of wound).

Key words: morphology, regeneration, immunohistochemistry, burn, local therapy.

УДК 616-001.17-085.28-097-076:57.089.6
doi 10.17223/1814147/64/04

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, термические поражения занимают третье место среди прочих травм; в Российской Федерации на их долю приходится 10–11% [1, 2]. Несмотря на достижения репаративной медицины, вопрос полноценного заживления ожоговых ран в максимально быстрые сроки остается актуальным. Одной из основных причин в структуре летальности при глубоких ожогах служит развитие вторичной бактериальной инфекции, вызывающей гибель до 75% пациентов [3]. Немаловажным аспектом также является эстетическая сторона проблемы, а именно рубцовые осложнения, которые существенно снижают качество жизни пациентов, особенно при ожогах открытых частей тела, прежде всего лица [1]. Такие ожоги, по данным различных авторов, составляют от 25 до 50% [2, 3]. Следует отметить и высокую стоимость реабилитационного периода [1–3].

Сложность медикаментозного контроля процессов заживления связана с тем, что это комплексный динамический процесс, состоящий из четырех непрерывных, перекрывающихся и строго запрограммированных фаз: быстрого гемостаза, собственно воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей [4]. События каждой фазы должны происходить точным и регламентированным образом. Прерывания, абerrации или пролонгация процесса могут привести к задержке репарации с последующим рубцеванием или к хроническим незаживающим повреждениям [5]. Поэтому поиск новых, недорогих в производстве биотехнологических лекарственных средств, предназначенных для коррекции раневого процесса и лечения ран, представляется актуальным и своевременным [6–10]. Одним из перспективных направлений является использование транскляминаз – ферментов, образующих прочные химические связи, в клетках и в молекулах межклеточного вещества. Транскляминазы микробного происхождения (МТГ) представляют наибольший практический интерес для расширения возможностей хирургии и комбустологии [11].

Цель исследования: изучить особенности морфогенеза регенераторных процессов кожи при моделировании ожоговых ран III степени в условиях местной терапии микробной транскляминазой с вспомогательной экспериментальной субстанцией авторской фитомазы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основании биофармацевтических и биологических исследований предложен состав

инновационного препарата, содержащего комплекс фитосоединений в качестве основы авторской фитомазы и МТГ в концентрациях 0,1 и 0,03%. В составе мази – экстракты трав, обладающих ранозаживляющим, противовоспалительным и ангиопротекторным действием: зверобоя продырявленного, вероники лекарственной, лопуха, чернокорня лекарственного. Эти активные компоненты введены в масляную основу, включающую яичное масло, масло виноградных косточек в комбинации с животными жирами. Мазь использовали как самостоятельное средство и базу для МТГ из порошка для пищевой промышленности «ЭлайТ-актив 100» в концентрациях 0,1 и 0,03%. МТГ в составе мази делает ее структуру схожей с гелем, что позволяет использование на всех этапах ранозаживления. «ЭлайТ-актив 100» произведен ЗАО «Компания Милорд» (Московская обл.), ТУ 9199-049-48470548-07 с изм. № 1–4.

Экспериментальные исследования выполняли в два этапа.

1. Изучали гистологические и гистохимические аспекты регенерации кожных ран на 150 белых беспородных мышях, у которых моделировали ожоги кожи III степени. Для этого животных предварительно наркотизировали, выбривали шерсть. Ожог моделировали в межлопаточной области путем прикладывания к ограниченному участку кожи раскаленного цилиндра размером 1,0 × 1,0 см на 30 с.

2. Исследовали иммунофенотип клеточных элементов эпителиального и соединительнотканного компонентов кожного регенерата на 96 белых беспородных крысах; моделирование ожоговых ран проводили вышеописанным способом.

Необходимость второго этапа эксперимента обусловлена недостоверностью данных, полученных в ходе анализа результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования вследствие гомологичности антител к тканям мышей, а также с целью воспроизведения результатов первого этапа эксперимента на других биологических объектах.

При проведении экспериментальных исследований соблюдали принципы и положения Руководства по уходу и использованию лабораторных животных (US NIH, № 85-23), международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (2009) с учетом Конвенции Совета Европы о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). На проведение работы было получено разрешение комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь) (протокол № 2 от 11 сентября 2015 г.).

Характеристика экспериментальных групп лабораторных животных

Название серии	Сокращенное название	Характер проводимого лечения	Сроки взятия материала, сут	Количество
<i>Лабораторные белые мыши – общая гистология</i>				
Ожог III степени	ОК	Без лечения	3, 5, 7, 10, 21	6
	ОС	Солкосерил	3, 5, 7, 10, 21	6
	ОМ	Фитомазь	3, 5, 7, 10, 21	6
	ОФ1	Мазь + фермент МТГ 0,1%	3, 5, 7, 10, 21	6
	ОФ2	Мазь + фермент МТГ 0,03%	3, 5, 7, 10, 21	6
<i>Лабораторные белые крысы – ИГХ-исследование</i>				
Интактные	К	–	–	6
Ожог III степени	ОК	Без лечения	3, 10, 21	6
	ОС	Солкосерил	3, 10, 21	6
	ОМ	Фитомазь	3, 10, 21	6
	ОФ1	Мазь + фермент МТГ 0,1%	3, 10, 21	6
	ОФ2	Мазь + фермент МТГ 0,03%	3, 10, 21	6

Все животные были разделены на группы в зависимости от применяемого в качестве терапии препарата (таблица). Лекарственные препараты наносили ежедневно на раневую поверхность, раны вели открыто, без использования перевязочных материалов.

Фрагменты кожи для морфологических исследований у мышей брали на 3-и, 5, 7, 10 и 21-е сут, а у крыс – на 3-и, 10, 21-е сут после декапитации под изофлурановым наркозом.

Для изучения эффективности действия исследуемых лекарственных средств использовали комплекс морфологических методов: стандартное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином и ИГХ-метод. ИГХ-исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином (Menzel-Glaser, Германия), система визуализации En vision. Ядра докрашивали гематоксилином. Тепловую демаскировку антигенов проводили в микроволновой печи Samsung M 1915 NR при фиксированной мощности 800 Вт в течение 2 мин. С целью контроля метода проведена серия исследований с использованием позитивных и негативных образцов, которые служили эталонами [12].

Морфометрическое исследование включало измерение количества позитивных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (в поле зрения при увеличении $\times 200$) с помощью программы Software DP-SOFT.

Пролиферативную активность изучали с помощью моноклональных антител Ki-67 (клон SP-6). Клетки гистиоцитарной природы визуализировали с использованием моноклональных антител к CD68 (Clone PG-M1), а оценку реактивности стромы с определением мембранной

экспрессии проводили с маркером синдекан-1/CD138 (Clone M15) [12].

Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Полученные результаты подвергали математической обработке с помощью компьютерной программы Statistica 10. При анализе данных для проверки статистической значимости использовался парный двухвыборочный *t*-тест для средних и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$ [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В интактной коже крыс определялась позитивная очаговая ядерная экспрессия Ki-67 ($3,1 \pm 0,03$), преимущественно в базальном слое многослойного плоского эпителия (МПЭ). Позитивная цитоплазматическая реакция с маркером CD68+ выявила $2,7 \pm 1,5$ макрофагов, локализованных в верхних отделах дермы либо в области волосяных фолликулов. При этом ИГХ-реакция с маркером CD138 во всех наблюдениях в очагах неповрежденной кожи негативная, как в клеточных элементах, так и в стромальном компоненте. Очаговая слабовыраженная позитивная цитоплазматическая экспрессия обнаружена в клетках МПЭ.

Межгрупповые отличия репаративных процессов определяются уже на 3-и сут эксперимента. При анализе ИГХ-реакций во всех фрагментах кожи установлена отрицательная экспрессия Ki-67. Минимальное количество CD68+ клеток ($32,50 \pm 1,33$) визуализируется в ОК

группе, что в комплексе с данными гистологического исследования (прогрессия некробиотических процессов в окружающие ткани с формированием микроабсцессов в жировой клетчатке и мышечных волокнах, лейкоцитарно-макрофагальное соотношение – 2 : 1) отражает продолжающуюся интенсификацию воспалительной фазы регенераторного процесса, возможно, за счет бактериальной контаминации раневой поверхности.

Морфологические проявления заживления ожоговых ран в остальных экспериментальных группах характеризуются наличием плотного струпа на поверхности раны, спаянного с подлежащими тканями (особенно в коже крыс группы ОФ1) и начальными признаками пролиферативной активности клеток базального и мальпигиевого слоев в прилежащем краевом эпидермисе ($1,40 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Важной особенностью кожи крыс данной группы является гомогенизация образующихся коллагеновых волокон в области раневого канала, которые выглядят утолщенными и более эозинофильными (рис. 1).

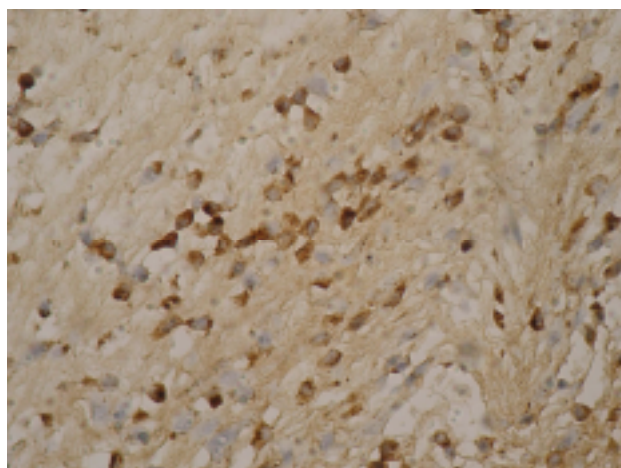


Рис. 1. Группа ОФ1. Дерма кожи. 3-и сут. Цитоплазматическая экспрессия CD68 в макрофагах воспалительного инфильтрата. Визуализация в системе Envision. Ув. 400. ИГХ

В большинстве наблюдений групп ОФ2 и ОМ струп очагами истончен, либо происходит его десквамация с поверхности, а под него подрастает краевой эпителий. Экспрессия Ki-67 в данных группах статистически значимо выше не только по отношению к контролю, но и к группам ОС и ОМ ($1,10 \pm 0,14$, $p < 0,05$). Лейкоцитарно-макрофагальное соотношение – 1 : 2. Максимальное количество CD68+ макрофагов выявлено в группе ОФ1 ($42,40 \pm 0,92$), однако было сопоставимо с аналогичными показателями других экспериментальных групп. Увеличение числа клеток гистиоцитарного происхождения на фоне пролиферативной активности

герминативного слоя МПЭ свидетельствует об интенсификации процессов очищения в раневом канале и последовательной смене экссудативной фазы заживления на пролиферативную, характеризующуюся заполнением раневого дефекта грануляционной тканью. Кроме того, возрастающая интенсивность стромальной экспрессии синдекан-1 является следствием воздействия кателицина активированных лейкоцитов, по-видимому, в рамках механизма обратной связи на дермальные фибробласты для активации многочисленных факторов роста (в том числе фактора роста эндотелия сосудов и эпидермального фактора роста).

Помимо экспрессии клетками фибробластического ряда, CD138 маркер может проявлять цитоплазматическую («dott-like») экспрессию у клеток гистиоцитарного происхождения, вследствие повышения синдекан-1-активности также для ремоделирования внеклеточного матрикса [15, 16]. Эти данные подтверждены в ходе нашего исследования. Однако, поскольку эти клетки не могли быть точно идентифицированы как макрофаги или какие-либо другие клеточные элементы с достаточным уровнем достоверности, математический анализ этих данных не проводили. Важно подчеркнуть, что существенных межгрупповых отличий интенсивности экспрессии синдекан-1 клетками стромы, эндотелия и макрофагальными элементами в наших исследованиях не выявлено ни в одном из сроков наблюдений.

Пятые сутки после начала эксперимента характеризуются снижением воспалительной инфильтрации во всех наблюдениях и повышением пролиферативной активности эпителиоцитов с увеличением площади новообразованного МПЭ за счет разрастания его к центру ожоговых ран. Струп, покрывающий раневую поверхность, истончается с очаговым отделением от сформированной грануляционной ткани. Поверхность кожи мышей группы ОФ1 все еще покрыта плотным эозинофильным конгломератом с многочисленными «замурованными» в нем лейкоцитами. Лейкоцитарно-макрофагальное соотношение – 2 : 2. Показатели пролиферативной активности по-прежнему остаются на высоком уровне ($1,9 \pm 0,3$), в то же время количество CD68+ макрофагов практически неизменно в сравнении с предыдущим сроком наблюдений ($38,7 \pm 1,6$) позитивно окрашенных клеток). Помимо увеличения числа клеток гистиоцитарного происхождения, в воспалительном инфильтрате отмечается появление ($0,9 \pm 0,2$) клеток мембранно-экспрессирующих CD138 маркер плазмоцитов, что в сравнении с другими экспериментальными группами может иметь двойственную интерпретацию. С одной стороны,

достоверно низкий показатель плазмоцитарной активности может свидетельствовать о минимальной антигенной нагрузке, в том числе инфицированности раневой поверхности, а с другой – может являться показателем недостаточности гуморального иммунного ответа за счет нарушения сосудистой проницаемости вследствие ремоделирования и гомогенизации грануляционной ткани и компонентов базальных мембран вновь образованных сосудов. Учитывая увеличение пула полиморфноядерных лейкоцитов, наличие слабовыраженной экспрессии CD138 является показателем негативного патоморфоза регенераторных процессов в исследуемых участках.

Наиболее выраженная позитивная динамика репаративных процессов наблюдается в группах ОФ2 и ОС, что подтверждено данными ИГХ исследования. Так, показатели эпителизации раневой поверхности имеют тенденцию к росту с максимальными значениями на 7-е сут исследования – $3,8 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 1,3$ соответственно (рис. 2).

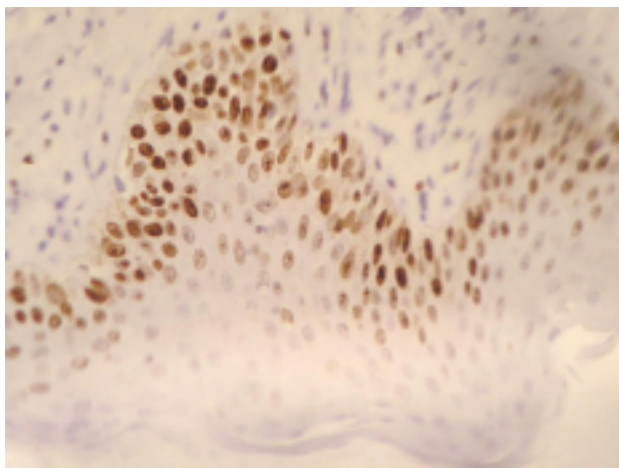


Рис. 2. Группа ОФ2 с местной аппликацией МТГ-0,03%. 7-е сут. Эпидермис и дерма кожи. Экспрессия Ki-67. Визуализация в системе Envision. Ув. 400. ИГХ

Количество CD68+ макрофагов также динамически уменьшается (почти в 2 раза) в сравнении с предыдущим сроком наблюдений и составляет $19,9 \pm 1,8$ в ОС и $21,3 \pm 1,8$ в ОФ2 группах на 5-е сут эксперимента и $10,0 \pm 1,5$ и $11,1 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) соответственно на 10-е сут. Уровень статистической значимости различий количества позитивно окрашенных гистиоцитов в ОМ группе не отличается от данных экспериментальных групп и составляет $24,2 \pm 1,5$ клеток на 5-й день и $13,3 \pm 1,8$ – на 10-й.

Клетки с позитивной мембранной экспрессией синдекан-1 локализуются преимущественно в периваскулярных пространствах в виде единичных элементов без тенденции к формированию клеточных агрегатов, что также свидетельствует об их миграционной активности либо в ответ на

слабое антигенное воздействие экспериментальных средств, либо о хемотаксисе клеток-памяти гуморального иммунитета в ответ на проникновение немногочисленных микробных агентов.

При изучении кожи крыс на 10-е сут эксперимента в группах ОФ2, ОС и ОМ отмечено завершение репаративных процессов в виде сформированного соединительнотканного рубца с полной эпителизацией раневой поверхности (рис. 3). МПЭ с наличием очаговых акантотических выростов и единичными интраэпителиальными и субэпителиальными скоплениями CD68+ клеток.

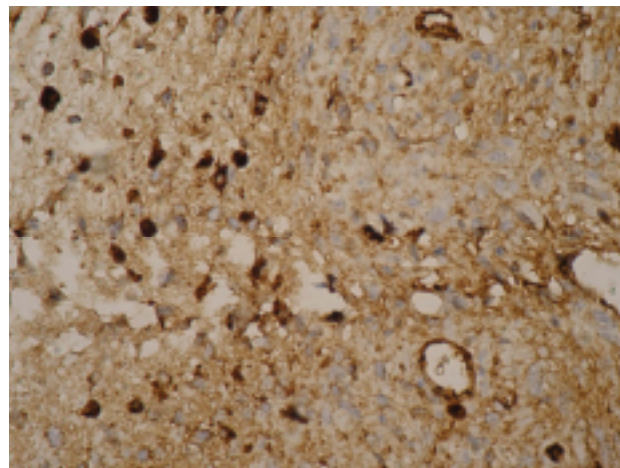


Рис. 3. ОК группа. 10-е сут. Дерма кожи. Мембранная экспрессия CD138 в плазмocyтaх воспалительного инфильтрата. Цитоплазматическая экспрессия синдекан-1 в макрофагах. Стойкая стромальная экспрессия синдекан-1 в соединительнотканном компоненте и эндотелии сосудов. Визуализация в системе Envision. Ув. 400. ИГХ

Следует отметить, что в группе ОК в указанные сроки начинаются процессы активной пролиферации эпидермоцитов с одновременным отделением истонченного эозинофильного струпа. Лейкоцитарно-макрофагальное соотношение изменяется и составляет 1:2 со значительным превалированием в воспалительном инфильтрате гистиоцитарных клеток, что характеризует процесс активного очищения ожоговой раны.

В группе с использованием в качестве местной терапии МТГ 0,1% наблюдается превалирование экссудативных процессов и вторичной альтерации, по-видимому, связанное со значительным уплотнением соединительнотканного компонента, нарушением сосудистой проницаемости. Гомогенизация и уплотнение струпа приводит к нарушению аэрации раны, накоплению отечной жидкости, усугублению некротических изменений и изъязвлению раневой поверхности с последующей вторичной бактериальной контаминацией. Иммуногистохимически пролиферативная активность эпидермоцитов

остается достаточно высокой – $(2,3 \pm 0,2)$. Лейкоцитарно-макрофагальное соотношение $1,5 : 1$ на фоне уменьшения количества клеток, экспрессирующих маркер CD68 ($25,7 \pm 2,9$) и увеличения содержания CD138+ клеток в воспалительном инфильтрате до $6,9 \pm 0,4$.

Стабильное повышение числа иммунофенотипически идентифицированных клеток плазмочитарного происхождения определяется в кожи крыс контрольной группы без применения местной терапии ($7,2 \pm 0,6$) и свидетельствует, по нашему мнению, о пролонгации репаративных процессов вследствие выраженности специфического иммунного ответа на воздействие флоготенных факторов биологической природы.

Количество клеток, экспрессирующих CD68, при этом прогрессивно уменьшается до $16,9 \pm 1,3$, гистологически отмечается превалирование процессов ремоделирования грануляционной ткани.

Оценка ИГХ реакций на 21-е сут после начала эксперимента свидетельствует о полном завершении регенераторных процессов во всех исследуемых группах с небольшой вариабельностью пострегенераторных изменений. Так, в группах ОФ2, ОС и ОМ определяется наличие соединительнотканного рубца, покрытого многослойным плоским эпителием с явлениями гипер- и паракератоза и четким послойным распределением базального, шиповатого, зернистого и кератинового слоев. В толще рубцовой ткани определяется большое количество сформированных волосных фолликулов и формирующихся сальных желез.

Однако, если заживление происходит через нагноение (в группах ОК и ОФ1), в области рубца определяются очаговые круглоклеточные инфильтраты в виде лимфоидных фолликулов с единичными мембранно-окрашенными плазмочитами ($2,1 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в указанных группах отмечается наличие позитивно окрашенных макрофагов в виде очагов интраэпителиальной и субэпителиальной инфильтрации в области рубцовой измененной ткани, что также является показателем незавершенности регенераторных процессов (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное гистологическое и ИГХ исследование кожи крыс с маркерами Ki-67, CD68 и CD138 в процессе заживления ожоговых ран позволило установить морфогенетические характеристики регенерации, динамически изменяющиеся в зависимости от вида местной терапии. Интенсификация процессов очищения раневой поверхности происходит в группе с местной

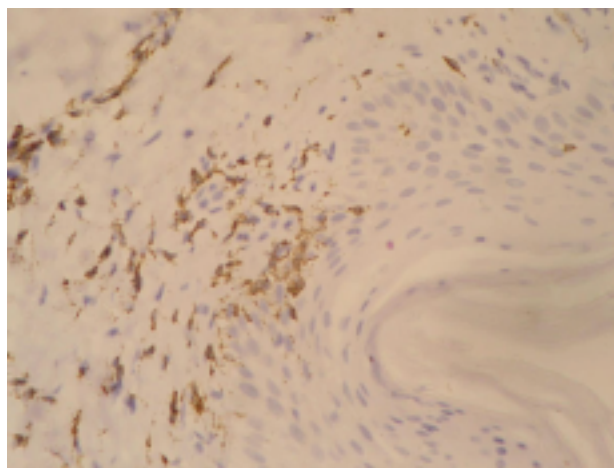


Рис. 4. 21-е сутки. Эпидермис и дерма кожи. РФ1 группа с местной аппликацией мази МТГ0, 1%. Экспрессия CD68. Визуализация в системе Envision. Ув. 400. ИГХ

аппликацией фитомаси с МТГ в концентрации 0,03% (пиковые значения на 3-и сут CD68+ $42,1 \pm 0,3$, $p < 0,05$), вследствие чего происходит повышение реактивности стромального компонента с последующим ускоренным формированием и ремоделированием соединительнотканного рубца (диффузная стромальная и цитоплазматическая реакция маркера синдекан-1/CD138 при негативной мембранной экспрессии) и полной эпителизацией уже к 10-м сут эксперимента ($Ki67+ -3,3 \pm 0,3$, $p < 0,05$).

Использование МТГ 0,1% оправдано в первые трое суток для профилактики вторичной бактериальной контаминации раневой поверхности (в качестве биологически интактного средства закрытия очага повреждения). Последующее его применение в качестве местной терапии ожоговых ран приводит к активации процессов вторичной альтерации (нарастающей гомогенизации межклеточного вещества, включая, по-видимому, компоненты базальных мембран микроциркуляторного русла), прогрессирующему динамическому нарушению сосудистой проницаемости и, как следствие, изменению взаимодействия клеточных и неклеточных элементов системы местного иммунитета как специфического, так и неспецифического.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследования выполнены в рамках научного проекта № 17-415-92011, поддержанного Советом министров Республики Крым и РФФИ, по теме «Патогенетические механизмы реэпителизации и ремоделирования ожоговых ран и оптимизация процессов репарации посредством потенцирования противовоспалительных эффектов наночастиц серебра и аprotинина», код конкурса «р_а».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев А.А., Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации. В кн.: Материалы II съезда комбустиологов России 2–5 июня 2008 года. М.; 2008:3–4. [Alekseyev A.A., Lavrov V.A. Actual problems in organization and condition of health care provided to burn victims in the Russian Federation. In: *Proceedings of the 2nd Russian National Congress*. Moscow; 2008:3–4 (in Russ.)].
2. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистические показатели ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год. [Интернет] URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=4335> (дата обращения: 03 октября 2017 г.). [Alekseyev A.A., Tyurnikov Yu.I. *Statistical indicators of burn hospitals in the Russian Federation in 2009* (in Russ.). URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=4335> (accessed 03 October 2017)].
3. ВОЗ. Ожоги. Информационный бюллетень. 2012. № 365. [Интернет]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/index.html> (дата обращения: 03 октября 2017 г.). [WHO. *Burns. Information Bulletin* 2012. No. 365 (in Russ.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/index.html> (accessed 03 October 2017)].
4. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. Новости хирургии. 2011;19(3):101–110. [Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Drobushevskaya A.I., Teplyakova O.V., Pogilenkova E.A., Kotikov A.R. *Osobennosti patogeneza dlytelno nezagivayushih ran. Novosti khirurgii – Surgery news*. 2011;19(3):101–110 (in Russ.)].
5. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. *Consilium medicum. Хирургия*. 2007;1; прил. № 1:9–16. [Blatun L.A. *Mestnoye medicamentoznoye lecheniye ran. Problemy i novyye vozmozhnosti ih resheniya. Consilium medicum. Surgery*. 2007;1(1):9–16 (in Russ.)].
6. Wagner H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*. 2009;16(2–3):97–110.
7. Богоявленский А.П., Алексюк П.Г., Турмагамбетова А.С., Березин В.Э. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства. Фундаментальные исследования. 2013;6(5):1184–1187. [Bogoyavlenskiy A.P., Aleksyuk P.G., Turmagambetova A.S., Berezyn V.E. *Actualniye problem standartizacii fitopreparatov i rastitelnogo sirya dlya ih proizvodstva. Fundamental research*. 2013;6(5):1184–1187 (in Russ.)].
8. Нино М., Калабро Г., Сантониани П. Неинвазивная трансдермальная доставка активных веществ: практическое применение и перспективные разработки (обзор). Косметика и медицина. 2010;4:8–15. [Nino M., Calabro G., Santoniani P. *Neinvasivnaya transdermalnaya dostavka aktivnih veshestv: prakticheskoye primeneniye i perspectivniye rasrabotki (obzor). Kosmetika i medicina*. 2010;4:8–15 (in Russ.)].
9. Бубенчикова В.Н., Малытина А.Ю., Новикова Л.С., Григорьян А.Ю., Затолокина М.А., Жилиева Л.В. Ранозаживляющая активность геля на основе густого экстракта травы Прозанника крапчатого. Фундаментальные исследования. 2013;8(1):123–127. [Bubenchikova V.N., Malyutina A.Yu., Novikova L.S., Grigoryan A.Yu., Zatolokina M.A., Zhilyaeva L.V. *Ranozagivlyayushaya aktivnost gelya na osnove gustogo extracta travy Prosannika crapchatogo. Fundamental research*. 2013;8(1):123–127 (in Russ.)].
10. Володина Т.А., Пеньевская Н.А., Викторов С.И., Огай М.А., Майорова А.В. Исследование репаративных свойств фитогеля, содержащего экстракты чабреца и солодки. Фундаментальные исследования. 2012;11(2):472–477. [Volodina T.A., Penyavskaya N.A., Victorov S.I., Ogai M.A., Mayorova A.V. *Issledovaniye reparativnykh svoystv fitogelya, sodergashego extracti chabreca i solodki. Fundamental research*. 2012;11(2):472–477 (in Russ.)].
11. Akimov S.S., Belkin A.M. Cell surface tissue transglutaminase is involved in adhesion and migration of monocytic cells on fibronectin. *Blood*. 2001;98:1567–1576.
12. Загоруйко А.К., Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Давыдова А.А., Биркун А.А., Нестеров Е.Н. и др. Пroliferативная активность эпидермоцитов в процессе заживления при химическом ожоге IIIA степени в эксперименте. Патология. 2012;(3):26–27. [Zagorulko A.K., Golubinskaya L.P., Filonenko T.G., Davydova A.A., Birkun A.A., Nesterov E.N. et al. *Proliferativnaya aktivnost epidermocytov v processe zagivleniya pri chimicheskom ojoge IIIA stepeni v experimente. Pathology*. 2012;(3):26–27 (in Russ.)].
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях. Киев: Морион; 2000:319 с. [Laapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh*. Kiev: Morion; 2000:319 p. (in Russ.)].
14. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann. Intern. Med.* 1997;(126):36–47.
15. Palaiologou M., Delladetsima I., Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol. Histopathol.* 2014;29(2):177–189. doi: 10.14670/HH-29.177. Epub 2013. Oct 23.
16. Dorwal P., Thakur R., Rawat S. CD138 expression in plasma cells is volatile and time-lag dependent. *Egypt. J. Haematol.* 2014;39:258–259.

Поступила в редакцию 21.12.2017

Утверждена к печати 27.02.2018

Авторы:

Еськова А.Ю. – клинический ординатор кафедры пластической хирургии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва).

Дыдыкин С.С. – д-р мед. наук, кафедра пластической хирургии и кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва).

Голубинская Е.П. – канд. мед. наук, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедры патологической физиологии и патологической анатомии с секционным курсом, центральная научно-исследовательская лаборатория (г. Симферополь).

Бессалова Е.Ю. – д-р мед. наук, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра патологической физиологии и патологической анатомии с секционным курсом, центральная научно-исследовательская лаборатория (г. Симферополь).

Фомочкина И.И. – д-р мед. наук, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра патологической физиологии и патологической анатомии с секционным курсом, Центральная научно-исследовательская лаборатория (г. Симферополь).

Контакты:

Еськова Александра Юрьевна

e-mail: 2502aleksandrina.es@gmail.com

Information about authors:

Yeskova A.Yu., clinical resident of the Department of Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Dydykin S.S., PhD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of plastical surgery, Department of Operative Surgery and Surgical Anatomy, Moscow, Russian Federation

Golubinskaya L.P., PhD, V.I. Vernadsky Crimean Federal University Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of pathological physiology, Department of pathological anatomy with sectional course, Central research laboratory, Simferopol, Russian Federation

Bessalova Ye.Yu., PhD V.I. Vernadsky Crimean Federal University Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of pathological physiology, Department of pathological anatomy with sectional course, Central research laboratory, Simferopol, Russian Federation

Fomochkina I.I., PhD, V.I. Vernadsky Crimean Federal University Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of pathological physiology, Department of pathological anatomy with sectional course, Central research laboratory, Simferopol, Russian Federation

Corresponding author:

Yeskova Alexandrina Yu.

e-mail: 2502aleksandrina.es@gmail.com