

В.В. БЕСЧАСТНОВ, В.В. АНТОШИНА,
Н.Ю. ОРЛИНСКАЯ, А.А. ТУЛУПОВ, И.Е. ПОГОДИН, М.Г. РЯБКОВ



МИКРОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОЖИ УСКОРЯЕТ ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН ЗА СЧЕТ УСИЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,
Российская Федерация

Цель. Сравнение регенеративных процессов в ткани раны при ее закрытии сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом и микроаутодермотрансплантатами предложенным способом.

Материал и методы. Исследование выполнено на 15 животных (крысах). В области спины каждому животному моделировали две ожоговые раны III степени, одну из которых закрывали микроаутодермотрансплантатами (основная группа), а другую – сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом (контрольная группа). На 7-е, 14-е, 21-е сутки выполняли планиметрические исследования, затем ткани раны иссекали с последующим выполнением гистологического и иммуногистохимического (Ki-67, CD31) исследований.

Результаты. При микроаутодермотрансплантации контракция и эпителизация ран происходят быстрее. При микроаутодермотрансплантации происходит стимуляция процессов ангиогенеза и пролиферации вновь образованной эпителиальной ткани в области раневого дефекта. Новообразованная покровная ткань при микроаутодермотрансплантации более приближена по своей структуре к интактной коже по сравнению с пластическим закрытием сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом.

Заключение. Предложенный способ переноса микроаутодермотрансплантатов на реципиентную рану при помощи гидрогелевого покрытия обеспечивает сохранение их регенераторных свойств. Микроаутодермотрансплантация является эффективной методикой закрытия полнослойных дефектов кожи и может повысить скорость и качество восстановления эпителиальной ткани.

Ключевые слова: ожоговые раны, пластическое закрытие, свободная кожная пластика, расщепленный аутодермотрансплантат, микроаутодермотрансплантация, гидрогель.

Objective. Comparison of regenerative processes in wound tissue in the cases when it is closed with a split-thickness skin graft and split-thickness skin micrograft by the proposed method.

Methods. The study was performed on 15 animals (rats). In the back area of each animal, two grade III burn wounds were simulated, one of which was covered with split-thickness skin micrograft (main group), and the other with a solid split-thickness skin graft (control group). On the 7th, 14th, and 21st days, planimetric studies were performed, then the wound tissues were excised, followed by histological and immunohistochemical (Ki-67, CD31) studies.

Results. Split-thickness skin grafts are versatile adjuncts to wound closure in burns. During split-thickness skin micrograft, the processes of angiogenesis and proliferation of newly formed epithelial tissue in the area of the wound defect are stimulated. The newly formed integumentary tissue during split-thickness skin micrograft is more similar in structure to intact skin compared to plastic closure with a solid split autodermotransplant.

Conclusion. The hydrogel coating ensures the preservation of their regenerative properties. Split-thickness skin grafts are versatile adjuncts to wound closure in burns, trauma, reconstruction, and other large wounds. Split-thickness skin micrograft is considered to be an effective technique for closing full-layer skin defects and may increase wound repair quality. The proposed method of grafting split-thickness skin to the recipient wound improves its survival. Skin transplantation using split thickness skin grafts (STSGs) is the treatment of choice in large wounds

Keywords: burn wounds, plastic closure, free skin graft, split-thickness skin graft, split-thickness skin micrograft, hydro-gel



Введение

Кожа является барьером, отделяющим организм от внешней среды, и выполняет жизненно важную физиологическую функцию [1, 2]. Нарушения целостности кожи, вызванные ожогами и травмами, могут привести к проникновению патогенной микрофлоры во внутреннюю среду организма с развитием инфекционного процесса, нарушению регуляции температуры тела, потере жидкости и другим серьезным последствиям, угрожающим жизни [3, 4].

Поэтому восстановление целостности кожи принципиально важно для спасения жизни пациента [5]. Золотым стандартом лечения ран кожи, особенно в результате ожоговых травм, в настоящее время является свободная кожная пластика расщепленным аутодермотрансплантатом [6, 7]. Однако при длительно существующих ранах регенераторный потенциал тканей снижается, что приводит к лизису трансплантатов [8, 9]. Разрабатывается несколько направлений решения этой проблемы, одно из самых перспективных – микроаутодермотрансплантация [10–13]. При этом способе кожа измельчается на микротрансплантаты размерами от 4x4 мм и менее с последующим их распределением на раневой поверхности [14, 15]. Одна из нерешенных технических задач – перенос микроаутодермотрансплантатов на раневую поверхность [16, 17]. Мы разработали технологию переноса микроаутодермотрансплантатов на гидрогелевом раневом покрытии и для того, чтобы изучить морфологические особенности раневого процесса при использовании микроаутодермотрансплантатов, интегрированных в гель на основе поливинилового спирта, выполнили экспериментальное исследование на модели ожоговой раны крысы.

Цель исследования: сравнение регенеративных процессов в ткани раны при ее закрытии методом микроаутодермотрансплантации и сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом.

Гипотеза исследования: при использовании микроаутодермотрансплантатов увеличится скорость эпителизации раны и качество вновь образованной дермы за счет усиления процессов ангиогенеза и пролиферативной активности тканей. Для проверки гипотезы выполнялась макроскопическая оценка скорости контракции и скорости эпителизации раны; кроме того, выполнялись гистологические и иммуногистохимические исследования тканей трансплантата и раневой поверхности.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с руководством ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилами работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕСС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [18].

Протокол экспериментального исследования с участием животных одобрен и утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 14 от 17.07.2019).

Исследование выполнено на 15 животных (крысах). Каждый этап экспериментального исследования выполнен после предварительной наркотизации животных путем внутримышечного введения растворов 3,5% тилетамина гидрохлорида и 2% ксилазина гидрохлорида из расчета на массу животного с учетом предполагаемой продолжительности и травматичности предстоящей манипуляции.

Каждому животному наносили ожог на 20% поверхности тела в области спины. Ожог наносили при помощи металлической пластины, нагретой до 150 °С, за счет прижатия ее к коже на 10 секунд. Через трое суток после нанесения ожога выполняли частичную некрэктомию с формированием двух округлых участков струпа ножницами, формируя две одинаковые раны. Затем к внутреннему краю ран для предотвращения раневой ретракции подшивали стерильное металлическое кольцо диаметром 20 мм.

Всем животным закрывали раневые дефекты методом свободной аутодермопластики. Аутодермотрансплантаты толщиной 0,35 мм забирали с боковой поверхности живота электродерматомом (рис. 1, а). Полученный расщепленный аутодермотрансплантат разделяли на два фрагмента одинаковой площади (рис. 2, б), один из которых использовали для получения микротрансплантатов. Для разделения расщепленного фрагмента кожи на микротрансплантаты использовали медицинский перфоратор Aescular BA720R (B. Braun, Германия) и предварительно подготовленную пластину-подложку для формирования микротрансплантатов. Для получения необходимой пластины-подложки от стандартной подложки перфоратора, которая представляет собой пластиковую пластину размером 79×222 мм, ножницами отрезали квадрат со стороной 74 мм, для того чтобы она смогла пройти через канал перфоратора при поворачивании ее на 90°.

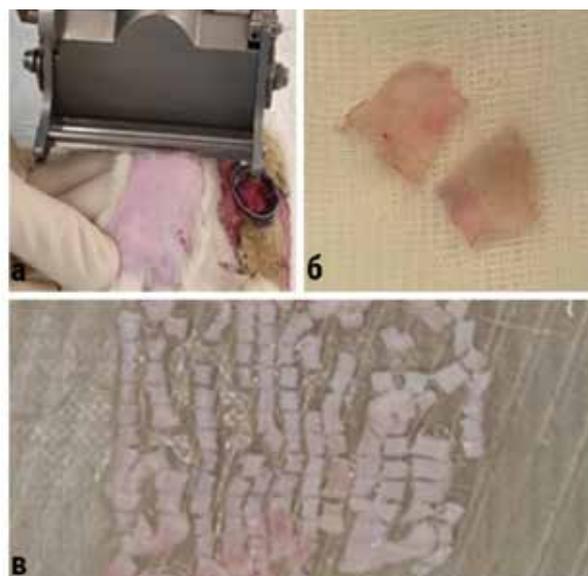


Рис. 1. Получение микротрансплантатов кожи: а – взятие расщепленного аутодермотрансплантата при помощи электродерматома; б – аутодермотрансплантат разделен на два фрагмента одинаковой площади; в – микротрансплантаты кожи на пластине-подложке.

Расщепленный аутодермотрансплантат помещали на гладкую сторону пластины-подложки и пропускали через перфоратор, после чего пластину-подложку поворачивали на 90° и пропускали через перфоратор еще раз. В перфораторах указанного типа имеется 50°-дисковых ножей с расстоянием между ними 1,5 мм. После первого прохода трансплантат разрезался на полосы шириной 1,5 мм, после второго прохода получали микроаутодермотрансплантаты – квадраты кожи со стороной 1,5 мм (рис. 1, в).

Далее при помощи раневого покрытия «Полипран» (ООО «Новые перевязочные материалы», Россия) микротрансплантаты переносили на раневую поверхность с сохранением их пространственной ориентации – эпителиальной стороной вверх. У каждого животного были сформированы две раны: контрольная, которую закрывали сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом, и основная, на которую укладывали подготовленные микроаутодермотрансплантаты (рис. 2).

Макроскопическая оценка раневого процесса

Контрольную рану укрывали раневым покрытием «Полипран». В качестве вторичной повязки сверху «Полипрана» накладывали раневое покрытие «Cosmopor» (HARTMANN, Великобритания). Перевязки выполняли каждые трое суток. На 14-е сутки после выполнения кожной пластики убирали металлические кольца.

В ходе эксперимента на 7, 14 и 21-й день после операции производили измерение площади раны. Для оценки площади раны использовали программное обеспечение ImageJ

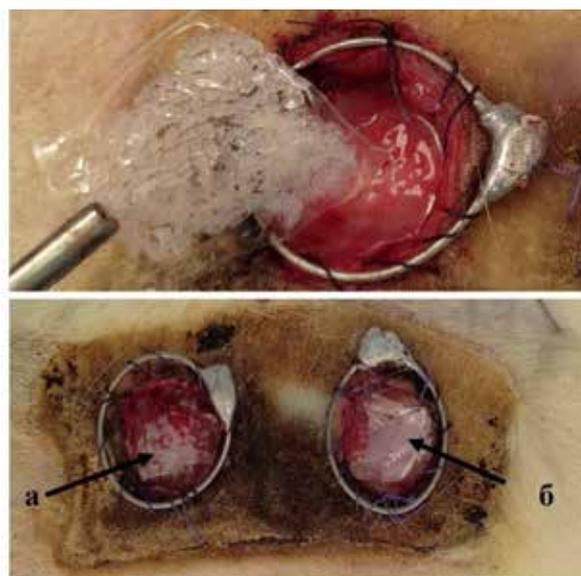


Рис. 2. Экспериментальные раны, закрытые разными способами: а – основная, закрытая микротрансплантатами, б – контрольная, закрытая сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом.

– программу с открытым исходным кодом для анализа и обработки изображений. Скорость эпителизации раны рассчитывали в процентном эквиваленте как

Морфологическая оценка раневого процесса

В ходе последовательного выведения животных из эксперимента на 7, 14 и 21-е сутки от начала операции забирали материал для морфологического исследования – участки ткани раневой области 1×1 см, закрытые сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом или микроаутодермотрансплантатами. Кроме того, для сравнения забирали участок интактной кожи той же области.

Полученный материал фиксировали в растворе нейтрального забуференного 10% формалина в течение 24 часов. Стандартную гистологическую проводку осуществляли на аппарате Excelsior ES (Thermo Scientific, США). После проводки изготавливали парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 3–4 мкм получали на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США). Полученные стекла окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике при помощи станции для окраски Gemini AS (Thermo Scientific, USA).

Иммуногистохимическое окрашивание проводили автоматически на иммуногистостейнере «Bond-Max» (Leica Biosystems, Великобритания), с применением системы визуализации Bond Polymer Refine Detection (протокол F). Протокол окрашивания включал предварительную депарафинизацию срезов и демаскировку

в течение 20 минут в BOND Epitope Retrieval Solution 1 (буфер на основе цитрата с pH=6) или BOND Epitope Retrieval Solution 2 (буфер на основе ЭДТА с pH=9) при температуре 98–99 °С, в зависимости от протокола конкретного антитела. Далее проводили инкубацию срезов с первичными антителами в течение 15 минут. Были использованы: моноклональные мышинные антитела к Ki-67 clon MIB1 (Dako, Дания), моноклональные кроличьи антитела к CD31 clon EPR17259 (abcam, США), моноклональные мышинные антитела к Actin clon 1A4 (Dako, Дания), моноклональные мышинные антитела к Podoplanin clon D2-40 (Dako, Дания). Сигнал регистрировали по реакции с диаминобензидином в течение 10 мин, срезы контрастировали гематоксилином, дегидратировали и закрывали покровным стеклом.

Морфометрическая обработка и создание видеоархива полученного материала проведены с помощью микроскопа Leica 2500 (Leica Biosystems, UK). Препараты изучали при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ с помощью цифровой камеры и программного обеспечения VideoZavt Standard (Россия).

Относительный уровень экспрессии белков Ki-67 и CD31 определяли при увеличении $\times 400$ путем подсчета иммунопозитивных ядер клеток и кровеносных сосудов в поле зрения, которое составило 282600 мкм².

Статистика

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу Statistica 10.0. Описательная статистика включала: Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, минимум (min) и максимум (max) – минимальное и максимальное значения переменной. Для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку для двух связанных групп был рассчитан критерий Вилкоксона, при множественном сравнении групп использовали поправку Бонферонни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

При визуальной оценке раневого процесса у животных явных признаков активного воспаления не наблюдали в случае применения как сплошного, так и микротрансплантатов. В течение 14-дневного послеоперационного периода площадь открытого раневого дефекта в обеих группах прогрессивно уменьшалась за

счет эпителизации. На 14-е сутки после выполнения аутодермопластики отмечено, что площадь эпителизации ран была выше в группе микроаутодермотрансплантации по сравнению с группой, где выполнялась пластика сплошным аутодермотрансплантатом (рис. 3, а). На 14-е сутки после операции металлическое кольцо, используемое для предотвращения ретракции раны, было удалено. Еще через 7 суток, то есть на 21-е сутки послеоперационного периода, было отмечено сокращение площади раны в обеих группах за счет контракции, однако этот процесс был более выражен в случае выполнения пластического закрытия микроаутодермотрансплантатами (рис. 3, б).

Сокращение площади раны в основной группе составило 71 [66,5; 78,5] %, а в контрольной группе – 52 [47; 58] % ($p < 0,001$).

Результаты морфологической оценки раневого процесса при разных видах кожной пластики

Во всех препаратах основной группы отмечалась правильная пространственная ориентация микротрансплантатов – эпителием вверх, дермальной стороной – к раневому ложу. На 7-е сутки после свободной кожной пластики в препаратах ран контрольной группы эпидермис центральной части раны имел отчетливо выраженные слои (рис. 4, а). Выявлено небольшое утолщение эпидермиса за счет увеличения

Рис. 3. Общий вид экспериментальных ран после снятия фиксирующих колец. Рана слева на фото – после выполнения свободной кожной пластики микротрансплантатами, справа – сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом: а – на 14-е сутки после выполнения свободной кожной пластики, б – на 21-е сутки после выполнения свободной кожной пластики.



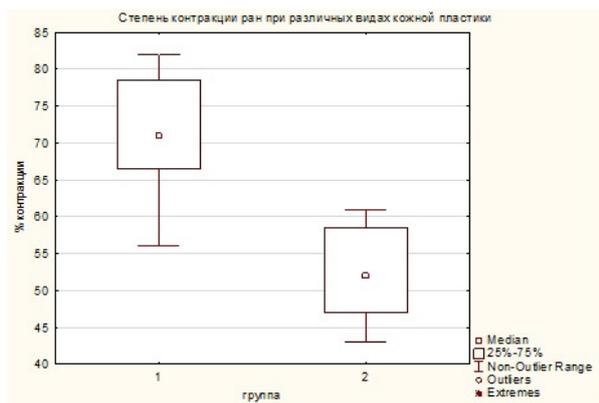


Рис. 4. Гистологическая картина ожоговой раны кожи крыс на 7-е сутки после свободной кожной пластики сплошным аутодермотрансплантатом. Окраска – гематоксилин-эозин: а – центр раны, x200; б – край раны, x100. 1 – утолщение эпидермиса, 2 – сосочковый слой дермы с диапедезом эритроцитов и отеком, 3 – воспалительная реакция.

количества клеток шиповатого слоя и незначительного отека. В сосочковом слое дермы наблюдалась сосудисто-макрофагальная реакция с диапедезом эритроцитов и выраженным отеком. На границе дермы и гиподермы и далее практически по всей гиподерме наблюдается ярко выраженная воспалительная реакция с полнокровием сосудов преимущественно венозного русла. В то же время с края трансплантата массивированное воспаление охватывало всю дерму, в некоторых участках распространяясь вплоть до эпидермиса (рис. 4, б).

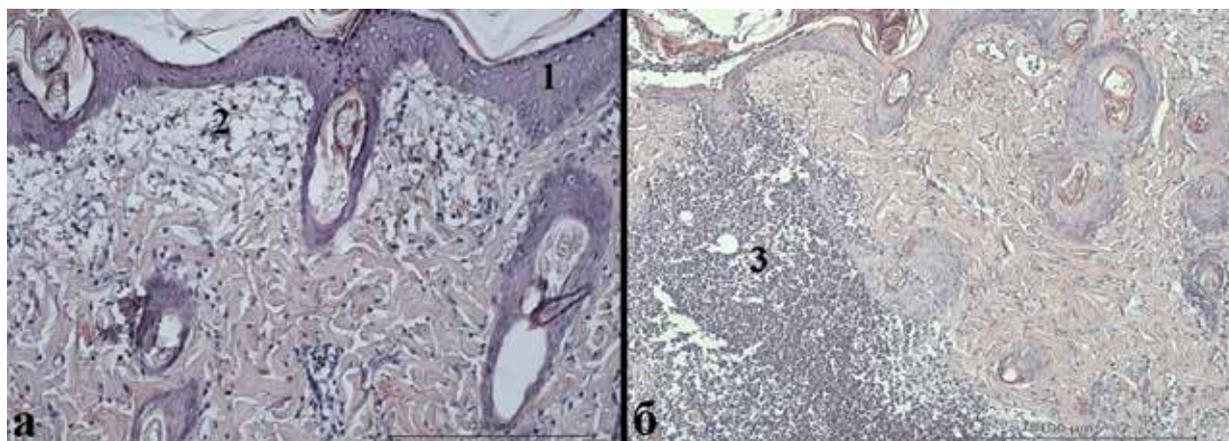
Гистологическая картина препаратов из ран основной группы, закрытых микроаутодермотрансплантатами, имела существенные отличия (рис. 5). В области эпидермиса в микроаутодермотрансплантатах имелись признаки отека, но по сравнению с препаратами контрольной группы он был менее выражен. Дерма микроаутодермотрансплантата соответ-

ствовала строению дермы интактной кожи (рис. 5 а, г). Участки раневой поверхности между трансплантатами и край трансплантата были представлены грануляционной тканью (рис. 5, б). На отдельных участках она соответствовала уровню эпидермиса, в других – только дермы. Под трансплантатами определялись признаки воспаления с отеком стромы и полнокровием сосудов. Следует отметить, что воспалительная реакция носила менее выраженный характер, чем в случае пластического закрытия сплошным расщепленным аутодермотрансплантатом. На 7-е сутки можно было наблюдать «языки» роста эпидермиса от микротрансплантатов, проникающие под грануляционную ткань (рис. 5, в). В обеих группах в области трансплантатов наблюдались единичные волосяные фолликулы.

В клетках эпидермиса обеих групп на 7-е сутки после пересадки трансплантатов выявлены крупные отдельные вакуоли, отмечены межклеточные разрыхления, наиболее выраженные в базальном и супрабазальном слоях. Данные изменения указывают на дистрофические процессы, связанные с нарушенным питанием трансплантата.

На 14-е сутки после операции на препаратах контрольной группы отмечено утолщение эпидермиса за счет увеличенного количества кератиноцитов шиповатого слоя и отека (рис. б). Над эпидермисом располагался струп. В сосочковом слое дермы сохранялись небольшой отек и полнокровные сосуды венозного звена, что свидетельствует об увеличении проницаемости сосудистой стенки и нарушении оттока межтканевой жидкости. По краям раны и в зоне границы трансплантата с гиподермой имелись признаки воспалительной реакции, но она была менее выраженной по сравнению с препаратами на седьмые сутки эксперимента в той же группе.

Рис. 5. Гистологическая картина экспериментальной ожоговой раны кожи на 7-е сутки после выполнения пластического закрытия микроаутодермотрансплантатами: а – два микроаутодермотрансплантата с границей между ними, x100; б – грануляционная ткань около микротрансплантата, x100; в – рост эпидермиса, x200; г – интактная кожа крысы, x100. Окраска – гематоксилин-эозин. 1 – микрографт, 2 – грануляционная ткань, 3 – кровоизлияния, 4 – рост эпидермиса.



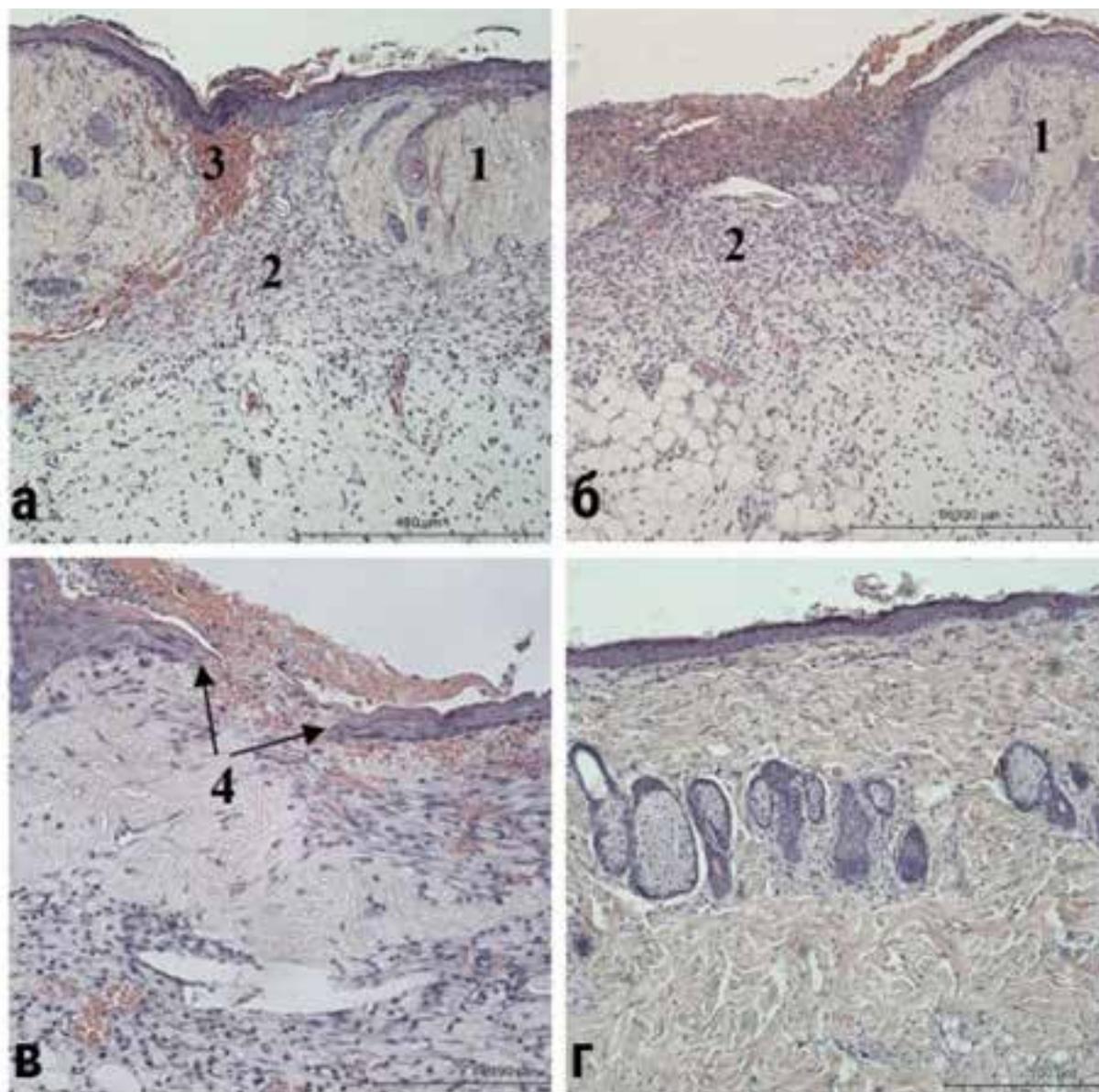


Рис. 6. Гистологическая картина экспериментальной ожоговой раны кожи на 14-е сутки после пересадки сплошного аутодермотрансплантата. Окраска – гематоксилин-эозин: а – х100; б – х400. 1 – утолщение шиповатого слоя эпидермиса, 2 – отек сосочкового слоя дермы.

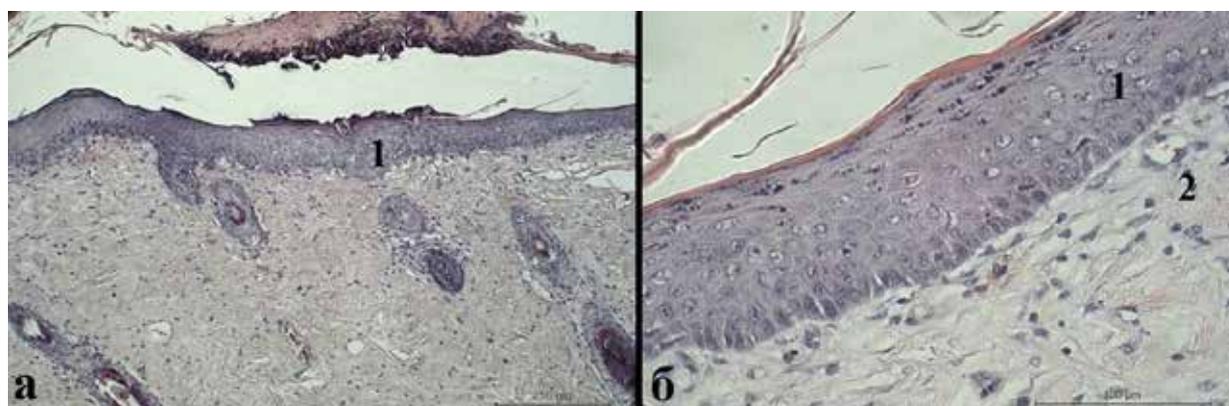


Рис. 7. Гистологическая картина экспериментальной ожоговой раны кожи на 14-е сутки после пересадки микротрансплантата. Окраска – гематоксилин-эозин: а – х100; б – х400. 1 – диапедез эритроцитов, 2 – эпидермис, 3 – сосочковый слой дермы с большим числом фибробластов и полнокровных венул.

Микротрансплантаты на 14-е сутки после операции становились практически неотличимыми от окружающих тканей, что свидетельствовало о восстановлении тканевой структуры эпидермиса за счет прорастания пересаженной кожи (рис. 7). В этой группе препаратов эпидермис практически на всем протяжении был хорошо сформирован, имел все слои и правильно ориентированные кератиноциты. Исключение составляли лишь небольшие участки отсутствия рогового слоя и утолщения супрабазального слоя, которые соответствовали границе схождения зон роста соседних микротрансплантатов. Дерма характеризовалась незначительным отеком, наличием большого количества фибробластов и полнокровных венул преимущественно посткапиллярного уровня. Отмечен диапедез эритроцитов на границе эпидермиса и дермы. Количество зрелых волосяных фолликулов значительно возросло по сравнению с 7-ми сутками. В препаратах наблюдались волосяные почки и созревающие фолликулы преимущественно на границе раны.

На 21-е сутки после операции в группе со сплошным трансплантатом отмечено утолщение эпидермиса за счет клеток шиповатого слоя (рис. 8, а). Под эпителием трансплантатов определялась богатая клеточными элементами и сосудами соединительная ткань, представленная толстыми пучками коллагеновых волокон. В сосочковом слое дермы имелись в большом количестве полнокровные капилляры и посткапиллярные венулы, выраженный отек ткани и диапедез эритроцитов. На границе между дермой трансплантата и ложем раны определялись расширенные капилляры. В препаратах визуализировались единичные очаги воспаления, охватывающие гиподерму и большую часть дермы, а местами распространяющиеся до

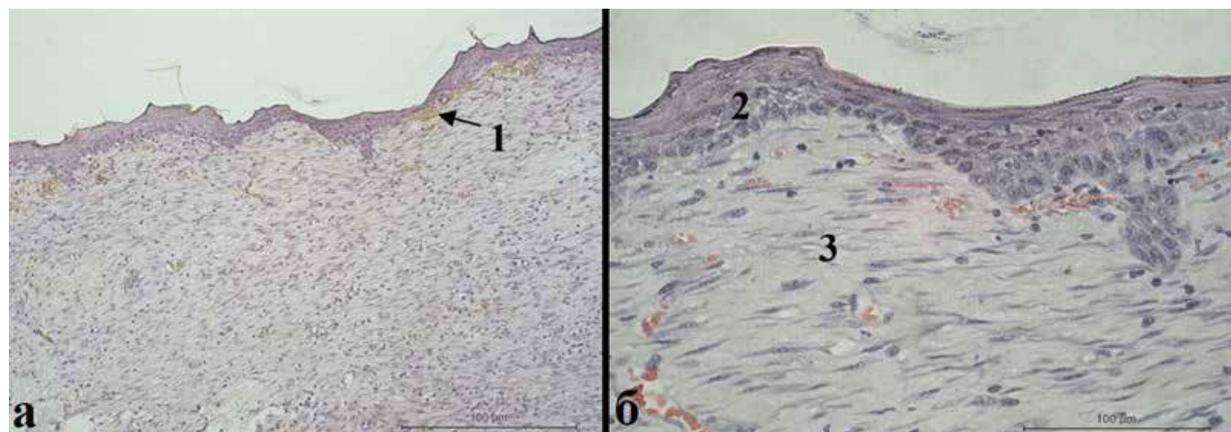
эпидермиса. Непосредственно под эпидермисом в данной группе отмечались единичные очаги некроза (рис. 8, б).

На гистологических препаратах с микротрансплантатами на 21-е сутки раневая поверхность практически соответствовала нормальной коже (рис. 9). Эпидермис полностью сформировался на всем протяжении раны. Дерма имела небольшой отек, полнокровных сосудов и кровоизлияний не установлено. Отношение объемной плотности клеток и межклеточного вещества в микроаутодермотрансплантатах было выше, чем в интактной коже. Среди клеточных популяций преобладали фибробласты, что свидетельствовало об интенсивном процессе коллагенообразования. Определялись сформированные волосяные фолликулы с сальными железами и мышцами, поднимающими волос. В гиподерме встречались небольшие остаточные очаги воспаления.

Таким образом, гистологическая картина в эпидермисе раны препаратов основной и контрольной групп различна. В препаратах из области пересадки сплошного аутодермотрансплантата на 14-е и 21-е сутки наблюдались более выраженные дистрофические явления, отек и утолщение, что свидетельствует об ухудшении его состояния в отдаленные сроки после пересадки. Напротив, в ранах с пересаженными микротрансплантатами эпидермис в эти сроки практически соответствовал интактному. Отсутствовали вакуоли и разрыхленности, наблюдалось лишь небольшое утолщение за счет клеток шиповатого слоя. На 21-е сутки эпителий представлен сплошным непрерывающимся слоем.

В результате проведенного иммуногистохимического анализа было установлено статистически значимое увеличение количества позитивно окрашенных ядер к белку Ki-67 в

Рис. 8. Гистологическая картина ожоговой раны кожи крыс на 21-е сутки после пересадки сплошного аутодермотрансплантата. Окраска – гематоксилин-эозин: а – $\times 100$; б – $\times 400$. 1 – утолщение шиповатого слоя эпидермиса, 2 – полнокровные венулы, 3 – воспаление, 4 – участок некроза.



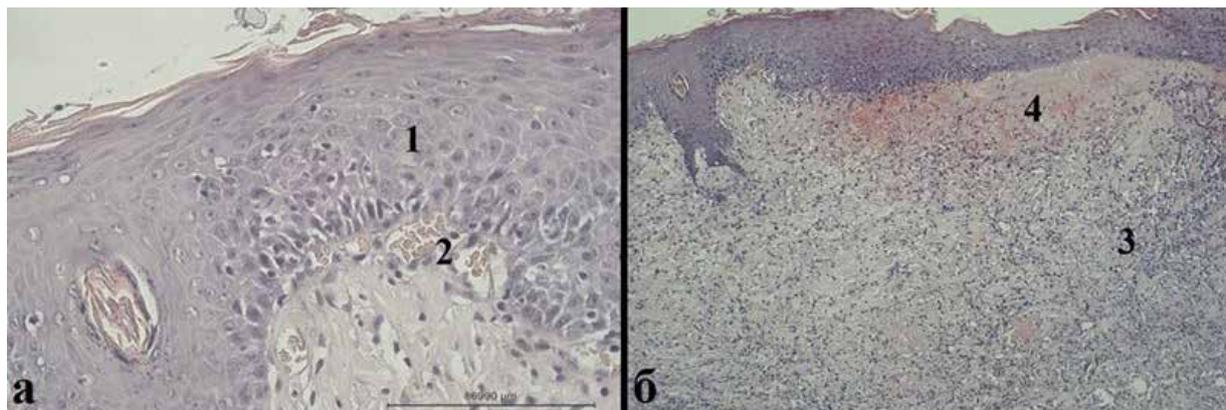


Рис. 9. Гистологическая картина экспериментальной ожоговой раны кожи на 21-е сутки после пересадки микротрансплантата. Окраска – гематоксилин-эозин: а – $\times 100$; б – $\times 400$. 1 – волосяной фолликул с сальной железой и мышцей, поднимающей волос, 2 – эпидермис, 3 – сосочковый слой дермы с большим количеством фибробластов, 4 – сетчатый слой дермы с хорошо выраженными пучками коллагеновых волокон.

эпидермисе раны на 7, 14 и 21-е сутки в обеих группах по сравнению с интактным контролем (таблица 1). При сравнении препаратов основной и контрольной групп между собой следует отметить более значительное увеличение количества Ki-67-позитивных клеток на 7-е сутки в группе микроаутодермотрансплантации. На 14-е и 21-е сутки аналогичные различия не установлены.

В дерме установлена схожая картина усиления экспрессии белка Ki-67 в ядрах клеток. Значительное и статистически значимое уве-

личение количества Ki-67-позитивных клеток отмечено в обеих группах на 7-е сутки относительно интактного контроля, причем более выраженное при использовании микротрансплантатов (рис. 10). Однако на 14-е и 21-е сутки статистически значимых различий между группами в количестве Ki-67-позитивных клеток в дерме, в отличие от эпидермиса, не выявлено (таблица 2).

Для оценки васкуляризации ожоговой раны было подсчитано количество сосудов в поле зрения при увеличении $\times 400$. Для этих целей

Таблица 1

День после операции	Экспрессия белка Ki-67 в ядрах клеток эпидермиса	
	Аутотрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)	Микротрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)
Интактный контроль		2,0 (1,0; 2,0)
7-е сутки	5,0 (4,0; 6,0)**	8,5 (7,0; 12,0)* #
14-е сутки	6,5 (5,0; 8,0)**	5,0 (4,0; 6,0)*
21-е сутки	6,0 (4,0; 8,5) **	5,0 (4,0; 7,0) **

Примечание: *, ** – статистическая значимость различий при сравнении с интактной кожей, критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони, $p=0,001$ и $p=0,0001$ соответственно; # – статистическая значимость различий между группой аутодермотрансплантата и микротрансплантата, критерий Вилкоксона, $p=0,02$.

Рис. 10. Микрофотография дермы раны на 7-е сутки после пересадки трансплантатов. Иммуногистохимическое окрашивание на белок Ki-67: а – аутотрансплантат, б – микротрансплантат, $\times 400$. 1 – иммунопозитивные ядра клеток дермы, 2 – иммунонегативные ядра клеток дермы.

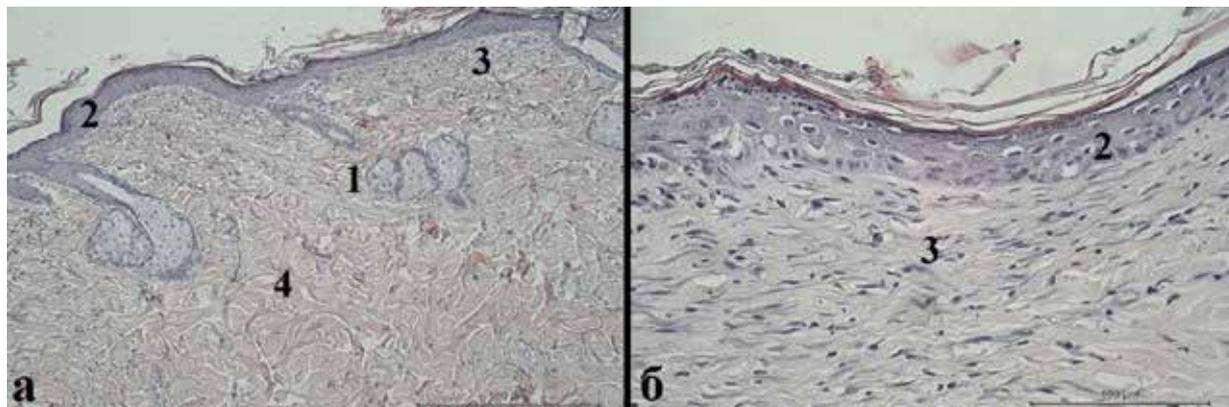


Таблица 2

Экспрессия белка Ki-67 в ядрах клеток дермы			
Сутки после операции	Аутодермотрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)	Микротрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)	
Интактный контроль		0,5 (0; 1,0)	
7-е сутки	3,5 (2,0; 2,4)**#		10,0 (6,0; 14,5)* #
14-е сутки	2,0 (0; 1,6)		1,0 (0; 2,0)
21-е сутки	0 (0; 1,0)		0,5 (0; 1,5)

Примечание: *, ** – статистическая значимость различий при сравнении с интактной кожей, критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони, $p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно; # – статистическая значимость различий между группой аутодермотрансплантата и микротрансплантата, критерий Вилкоксона, $p=0,0008$.

проведен иммуногистохимический анализ на эндотелиальный маркер CD31. Установлено статистически значимое увеличение количества CD31-позитивных клеток в поле зрения в группе микротрансплантации и сплошного трансплантата относительно интактного контроля во все изученные временные интервалы (таблица 3). Однако этот рост был более выражен в случае использования микротрансплантатов кожи, что подтверждается статистически значимыми различиями между группами на 7, 14 и 21-е сутки.

Таким образом, на 14-е сутки после выполнения кожной пластики в ожоговых ранах, закрытых методом микротрансплантации, деление клеток, то есть процесс репаративной регенерации, происходил более активно. Кроме того, мы обнаружили, что в случае применения микротрансплантации процесс васкуляризации ткани раны был более выражен. В эти сроки микротрансплантаты были фиксированы к раневому ложу без существенных изменений формы и структуры. На 21-й день после операции структура микротрансплантата не определялась; эпителизация в основном завершилась, и началось формирование дермы, а новообразованная покровная ткань была более приближена по структуре к интактной коже по сравнению со сплошным аутодермотрансплантатом.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что разработанный способ переноса микротрансплантатов на гидрогелевом покры-

тии обеспечивает эффективное применение микротрансплантации кожи для закрытия ран. Поскольку раны групп сравнения формировались на одном животном, а у всех животных использовались одни и те же перевязочные материалы, были идентичны методика и кратность перевязок, то можно считать, что все полученные различия в результатах являются следствием различий в виде пересаженного трансплантата.

В ранах с пересаженным сплошным аутодермотрансплантатом наблюдалась типичная для свободной кожной пластики расщепленным аутодермотрансплантатом картина: дистрофические изменения эпидермиса и дермы, их отек, нарушения оттока тканевой жидкости, некробиотические участки в дерме. Безусловно, на 14-е и 21-е сутки регенеративные и пролиферативные процессы преобладали в трансплантатах обеих групп, но в препаратах сплошного аутодермотрансплантата были более выражены последствия дистрофических и некробиотических процессов в эпидермисе, отек и замещение дермы рубцовой тканью. В случае применения микротрансплантатов картина была иной: менее выраженное воспаление на 7-е и 14-е сутки, а на 21-е сутки состояние эпидермиса и дермы раны практически соответствовало нормальной коже.

Отмеченные различия объясняются в первую очередь разницей в размерах пересаженных трансплантатов. Жизнедеятельность тканей расщепленного аутодермотрансплантата в первые 4-6 суток происходит за счет диффузии питательных веществ и кислорода из реципиент-

Таблица 3

Количество сосудов в дерме, экспрессирующих эндотелиальный белок CD31			
Сутки после операции	Аутодермотрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)	Микротрансплантат (количество иммунопозитивных ядер в поле зрения)	
Интактный контроль		3,0 (1,0; 5,0)	
7-е сутки	14,5 (5,0; 20,0)**###		38,0 (28,5; 47,0)** ###
14-е сутки	9,5 (3,0; 16,0) **#		34,0 (32,0; 46,0) **#
21-е сутки	14,0 (5,0; 17,0) **#		14,0 (11,0; 16,5) **#

Примечание: *, ** – статистическая значимость различий при сравнении с интактной кожей, критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони, $p=0,001$ и $p=0,0001$ соответственно; #, ##, ### – статистическая значимость различий между группой аутодермотрансплантата и микротрансплантата, критерий Вилкоксона, $p=0,05$, $0,01$ и $0,001$ соответственно.

ного ложа [19, 20]. В этом случае микротрансплантаты, имея меньшие размеры и большую площадь соприкосновения с реципиентным ложем, оказываются в выигрышной позиции по сравнению со сплошным аутодермотрансплантатом. Ткани трансплантата меньшего размера требуют меньшего количества кислорода, при этом эффективная диффузия кислорода обеспечивается через 5 из 6 сторон квадратного кусочка кожи размером 1,5×1,5×0,35 мм, так как все стороны являются свежими раневыми поверхностями, кроме верхней, покрытой эпителием. Кроме того, известно, что из раневых поверхностей кожи выделяются биологически активные вещества, стимулирующие заживление ран, и микротрансплантаты выделяют их значительно больше по сравнению со сплошным трансплантатом [21, 22]. Из литературных данных известно, что при микротрансплантации клетки из трансплантата мигрируют на поверхность раны, после чего кератиноциты распределяются радиально во всех направлениях и участвуют в реэпителизации [23].

Результаты гистологического исследования согласуются с данными иммуногистохимического окрашивания препаратов. Так, экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в ядрах клеток эпидермиса и дермы была значительно выше в группе микротрансплантации, особенно на 7-е сутки. Это указывает на то, что микротрансплантация ускоряет заживление ран, обеспечивая физический каркас для пролиферирующих клеток. Активность размножения клеток имеет большое значение для восстановления и регенерации поврежденных тканей.

Увеличение экспрессии эндотелиального маркера CD31 на 7-е и 14-е сутки отмечено в существенно большей степени при использовании микротрансплантации по сравнению со сплошным трансплантатом, что соответствует общей картине раневого процесса. Более активное формирование элементов сосудистого русла свидетельствует о более качественном питании трансплантатов и, как следствие, менее выраженных дистрофических реакциях и усиленных пролиферативных процессах.

На основании полученных данных мы считаем, что микротрансплантация кожи при закрытии раневых дефектов кожи улучшает качество вновь образованной покровной ткани. Эта многообещающая стратегия лечения ран может применяться при хронических и длительно существующих ожоговых ранах, когда для восстановления дефекта кожи тканям не хватает регенераторного потенциала. Однако, поскольку имеются ограничения представленного эксперимента (продолжительность — 21 сутки, ис-

пользование аутокожи и гидрогелевого раневого покрытия на основе поливинилового спирта), необходимы дальнейшие исследования, в частности, того, как микроаутодермотрансплантация способствует регенерации тканей не только при ауто-, но и при аллотрансплантации кожи, а также более глубокие исследования структуры вновь образующейся покровной ткани, в том числе базальной мембраны, изучение других раневых покрытий — не только из материалов искусственного, но и природного происхождения.

Выводы

Предложенный способ переноса микроаутодермотрансплантатов на реципиентную рану при помощи гидрогелевого покрытия обеспечивает сохранение их регенераторных свойств.

Микроаутодермотрансплантация является эффективной методикой при закрытии полнослойных дефектов кожи и может повысить скорость и качество восстановления покровной ткани.

При микроаутодермотрансплантации происходит стимуляция процессов ангиогенеза и пролиферации вновь образованной покровной ткани в области раневого дефекта.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России № 056-00015-21-00.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Протокол экспериментального исследования с участием животных одобрен и утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №14 от 17.07.2019).

ЛИТЕРАТУРА

1. Jensen JM, Proksch E. The skin's barrier. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009 Dec;144(6):689-700.
2. Dbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.* 2018 May;24(2):165-74. doi: 10.1111/srt.12424
3. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn

- Wound Colonization, Infection, and Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Feb;22(1):44-48. doi: 10.1089/sur.2020.346
4. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021 Jun 1;26(Sup6):S22-S25. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.Sup6.S22
5. Markiewicz-Gospodarek A, Kozió M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Вьchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 25;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338
6. Braza ME, Fahrenkopf MP. Split-Thickness Skin Grafts. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—
7. Van Wicklin SA. Split-Thickness and Full-Thickness Skin Grafts. *Plast Aesthet Nurs (Phila)*. 2022 Jul-Sep 01;42(3):122-23. doi: 10.1097/PSN.0000000000000453
8. Алексеев АА, Бобровников АЭ, Крутиков МГ, Лагвилава МГ. Выбор тактики лечения при длительно существующих остаточных ожоговых ранах. *Неотложная Мед Помощь. Журн им НВ Склифосовского*. 2011;(1):17-21.
9. Wang JH, Li ZQ, Chen J, Ren JL, Qiu XW. Sequential management of residual wounds in burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007 Feb;23(1):16-19. [Article in Chinese]
10. Pertusi G, Tiberio R, Graziola F, Boggio P, Colombo E, Bozzo C. Selective release of cytokines, chemokines, and growth factors by minced skin in vitro supports the effectiveness of autologous minced micrografts technique for chronic ulcer repair. *Wound Repair Regen*. 2012 Mar-Apr;20(2):178-84. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00762.x
11. Ottoman C, Buntrock G, Gatz K, Hartmann B, Aarabi G, Kaschwich M, Kleemann M, Bayer A. SkinDot: A modified full-skin transplantation technique. *Ann Anat*. 2020 May;229:151454. doi: 10.1016/j.aanat.2019.151454
12. Wang ZJ, Li HH, Ben C, Lu H, Zhu SH. Research advances on application of miniature free skin grafting technique. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2021 Jan 20;37(1):93-96. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20191223-00468 [Article in Chinese]
- 13/ MEEK Micro-skin Transplantation Technology Collaboration Group, Chinese Burn Association, Burn Institute of PLA. Clinical operation procedure of grafting technique of MEEK micro-skin. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2019 Aug 20;35(8):561-64. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.08.001 [Article in Chinese]
14. Quintero EC, Machado JFE, Robles RAD. Meek micrografting history, indications, technique, physiology and experience: a review article. *J Wound Care*. 2018 Feb 1;27(Sup2):S12-S18. doi: 10.12968/jowc.2018.27.Sup2.S12
15. Rijpmma D, Claes K, Hoeksema H, de Decker I, Verbelen J, Monstrey S, Pijpe A, van Zuijlen P, Meijde Vries A. The Meek micrograft technique for burns: review on its outcomes: Searching for the superior skin grafting technique. *Burns*. 2022 Sep;48(6):1287-1300. doi: 10.1016/j.burns.2022.05.01
- 16 Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Colombo E, Leigheb G. Is there an easier way to autograft skin in chronic leg ulcers? 'Minced micrografts', a new technique. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(10):1168-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02737
17. Danks RR, Laird K. Innovations in caring for a large burn in the Iraq war zone. *J Burn Care Res*. 2010 Jul-Aug;31(4):665-69. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4c8aa
18. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010 Jun 29;8(6):e1000412. doi: 10.1371/journal.pbio.1000412
19. Lindenblatt N, Calcagni M, Contaldo C, Menger MD, Giovanoli P, Vollmar B. A new model for studying the revascularization of skin grafts in vivo: the role of angiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Dec;122(6):1669-80. doi: 10.1097/PRS.0b013e31818cbeb1
- 20 Грибань ПА, Мартыненко ЕЕ, Лемешко ТН. Анализ морфологических изменений в аутодермотрансплантате после кожной пластики. *Фундам Исследования* [Электронный ресурс]. 2010;(11):37-41. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=14013>
21. Pertusi G, Tiberio R, Graziola F, Boggio P, Colombo E, Bozzo C. Selective release of cytokines, chemokines, and growth factors by minced skin in vitro supports the effectiveness of autologous minced micrografts technique for chronic ulcer repair. *Wound Repair Regen*. 2012 Mar-Apr;20(2):178-84. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00762.x
22. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008 Sep-Oct;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
23. Hackl F, Bergmann J, Granter SR, Koyama T, Kiwanuka E, Zuhaili B, Pomahac B, Caterson EJ, Junker JPE, Eriksson E. Epidermal regeneration by micrograft transplantation with immediate 100-fold expansion. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):443e-452e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318241289c

REFERENCES

1. Jensen JM, Proksch E. The skin's barrier. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Dec;144(6):689-700.
2. Dbrowska AK, Spano F, Derler S, Adhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol*. 2018 May;24(2):165-174. doi: 10.1111/srt.12424.
3. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn Wound Colonization, Infection, and Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Feb;22(1):44-48. doi: 10.1089/sur.2020.346
4. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021 Jun 1;26(Sup6):S22-S25. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.Sup6.S22
5. Markiewicz-Gospodarek A, Kozió M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Вьchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 25;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338
6. Braza ME, Fahrenkopf MP. Split-Thickness Skin Grafts. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
7. Van Wicklin SA. Split-Thickness and Full-Thickness Skin Grafts. *Plast Aesthet Nurs (Phila)*. 2022 Jul-Sep 01;42(3):122-123. doi: 10.1097/PSN.0000000000000453
8. Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Krutikov MG,

Lagvilava MG. Vybora taktiki lecheniia pri dlitel'no sushchestvuiushchikh ostatochnykh ozhogovykh ranakh. Neotlozhnaia meditsinskaia pomoshch'. *Zhurn im. N.V. Sklifosovskogo*. 2011;1:17-21. (In Russ.)

9. Wang JH, Li ZQ, Chen J, Ren JL, Qiu XW. Sequential management of residual wounds in burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007 Feb;23(1):16-9.

10. Pertusi G, Tiberio R, Graziola F, Boggio P, Colombo E, Bozzo C. Selective release of cytokines, chemokines, and growth factors by minced skin in vitro supports the effectiveness of autologous minced micrografts technique for chronic ulcer repair. *Wound Repair and Regeneration*. 2012; 20(2), 178–184. doi: 10.1111/j.1524-475x.2011.00762.x

11. Ottoman C, Buntrock G, Gatz K, Hartmann B, Aarabi G, Kaschwich M, Kleemann M, Bayer A. SkinDot: A modified full-skin transplantation technique. *Ann Anat*. 2020 May;229:151454. doi: 10.1016/j.aanat.2019.151454

12. Wang ZJ, Li HH, Ben C, Lu H, Zhu SH. Research advances on application of miniature free skin grafting technique *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2021 Jan 20;37(1):93-96

13. MEEK Micro-skin Transplantation Technology Collaboration Group, Chinese Burn Association, Burn Institute of PLA. Clinical operation procedure of grafting technique of MEEK micro-skin. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2019 Aug 20;35(8):561-564. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.08.001

14. Quintero EC, Machado JFE, Robles RAD. Meek micrografting history, indications, technique, physiology and experience: a review article. *J Wound Care*. 2018 Feb;27(2):12-18. doi: 10.12968/jowc.2018.27.Sup2.S12.

15. Rijpmma D, Claes K, Hoeksema H, de Decker I, Verbelen J, Monstrey S, Pijpe A, van Zuijlen P, Meijde Vries A. The Meek micrograft technique for burns; review on its outcomes: Searching for the superior skin grafting technique. *Burns*. 2022 Sep;48(6):1287-1300. doi: 10.1016/j.burns.2022.05.011

16. Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Colombo E, Leigheb

Адрес для корреспонденции

603005, Российская Федерация,
г. Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, 10/1,
Приволжский исследовательский
медицинский университет,
тел.: +79200641557,
e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru,
Тулупов Александр Андреевич

Сведения об авторах

Бесчастнов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-9332-3858>
Антошина Вероника Вячеславовна, к.б.н., научный сотрудник группы патологической анатомии Федерального государственного бюджетного об-

G. Is there an easier way to autograft skin in chronic leg ulcers? 'Minced micrografts', a new technique. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(10):1168-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02737.x

17. Danks RR, Lairet K. Innovations in caring for a large burn in the Iraq war zone. *J Burn Care Res*. 2010;31(4):665-9. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4c8aa

18. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010 Jun;8(6):e1000412. doi: 10.1371/journal.pbio.1000412

19. Lindenblatt N, Calcagni M, Contaldo C, Menger MD, Giovanoli P, Vollmar B. A new model for studying the revascularization of skin grafts in vivo: the role of angiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Dec;122(6):1669-1680. doi: 10.1097/PRS.0b013e31818cbeb1

20. Griban' PA, Martynenko EE, Lemeshko TN. Analiz morfologicheskikh izmenenii v autodermotransplantate posle kozhnoi plastiki. *Fund Issledovaniia*. 2010;11:37-41. (In Russ.)

21. Pertusi G, Tiberio R, Graziola F, Boggio P, Colombo E, Bozzo C. Selective release of cytokines, chemokines, and growth factors by minced skin in vitro supports the effectiveness of autologous minced micrografts technique for chronic ulcer repair. *Wound Repair Regen*. 2012 Mar-Apr;20(2):178-84. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00762.x

22. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008 Sep-Oct;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x

23. Hackl F, Bergmann J, Granter SR, Koyama T, Kiwanuka E, Zuhaili B, Pomahac B, Caterson EJ, Junker JPE, Eriksson E. Epidermal regeneration by micrograft transplantation with immediate 100-fold expansion. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):443e-452e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318241289c.

Address for correspondence

603005, Russian Federation,
Nizhny Novgorod, sq. Minin &
Pozharsky, 10/1,
Volga Research Medical University,
tel.: +79200641557,
e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru,
Tulupov Alexander A.

Information about the authors

Beschastnov Vladimir V., MD, Professor, Leading Researcher at the University Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-9332-3858>
Antoshina Veronika V., PhD, Researcher of the Pathological Anatomy Group of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the

разовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0003-3545-0223>

Орлинская Наталья Юрьевна, д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

Тулупов Александр Андреевич, младший научный сотрудник Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

ORCID: 0000-0001-6567-7803

Погодин Игорь Евгеньевич, врач – травматолог-ортопед, заведующий ожоговым отделением (взрослых) Университетской клиники, ведущий научный сотрудник Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-7008-4962>

Рябков Максим Георгиевич, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Информация о статье

Поступила 20 апреля 2023 г.

Принята в печать 11 декабря 2023 г.

Доступна на сайте 27 декабря 2023 г.

Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0003-3545-0223>

Orlinskaya Natal'ya Y., MD, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

Tulupov Aleksandr A., Junior Researcher, University Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

ORCID: 0000-0001-6567-7803

Pogodin Igor E., Traumatologist-Orthopedist, Head of the Burn Department (adults) of the University Clinic, Leading Researcher at the University Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-7008-4962>

Ryabkov Maksim G., MD, Associate Professor, Leading Researcher, University Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Article history

Arrived: 20 April 2023

Accepted for publication: 11 December 2023

Available online: 27 December 2023