

УДК 616-001.17:616-003.9

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУНОЦИТОВ В РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ

^{1,2}Рева И.В., ¹Рева Г.В., ^{1,2}Ямамото Т., ¹Новиков А.С., ¹Маломан Н.Ю., ¹Гиря О.Ю.,
¹Лемешко Т.Н., ¹Терехов С.М., ¹Даниленко М.В., ¹Недобыльская Ю.П., ¹Усов В.В.,
¹Митряшов К.В., ¹Мартыненко Е.Е.

¹Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр,

Ниигата, Япония, e-mail: avers2@yandex.ru

Ожоговая травма на современном этапе является одним из наиболее распространённых, а в детском возрасте преобладающим видом травматизма. При обширных и глубоких ожогах вопросы прогнозирования исходов являются сложными, по-прежнему перед комбустиологами стоит задача поиска источников раневых покрытий. Несмотря на более чем 800 разработок искусственных покрытий ожоговых ран, ни одна из них не соответствует патогенетическим запросам в полной мере для полноценной замены кожи. При использовании аутодермотрансплантатов для покрытия ожоговых ран изучаются вопросы соответствия регенераторного потенциала структур кожи в зоне ожога и забора материала, роль макрофагов в приживлении аутодермотрансплантата, но большая часть экспериментальных исследований проводится на лабораторных животных, чаще в качестве модели используются крысы, но, как показали последние исследования, результаты таких экспериментов на животных можно экстраполировать на человека весьма условно. Полностью отсутствуют данные о состоянии иммунного гомеостаза в динамике ожоговой раны, хотя необходимость исследований в этом направлении продиктована клиническими запросами. В работе с помощью иммуногистохимических методов выявлена пролиферативная активность кератиноцитов эпидермиса и дериватов кожи, сохраняющих после ожога регенераторный потенциал за счёт камбиальных клеток, а также определены диффероны эффекторных иммуноцитов. Установлена роль макрофагального звена иммуноцитов в репаративных процессах в коже после ожогов и установлены оптимальные сроки для проведения аутодермотрансплантации. Разработанная диагностика иммунного гомеостаза, соответствующего оптимальной пролиферативной активности кератиноцитов в мониторинге репаративного процесса в ожоговой ране, может служить фундаментальной основой для разработки патогенетически обоснованного эффективного лечения тяжёлых термических ожогов и предупреждения осложнений термотравмы.

Ключевые слова: кожа, эпидермис, ожог, иммуноциты, репаративная регенерация

INTERACTION OF IMMUNOCYTES IN THE REPARATIVE REGENERATION OF THE SKIN

^{1,2}Reva I.V., ¹Reva G.V., ^{1,2}Yamamoto T., ¹Novikov A.S., ¹Maloman N.Y., ¹Girya O.Y.,
¹Lemeshko T.N., ¹Terechov S.M., ¹Danilenko M.V., ¹Nedobilskaaya Y.P., ¹Usov V.V.,
¹Mitryashov K.V., ¹Martynenko E.E.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research Center, Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru

Known that burn injury at present stage is one of the most common, a predominant in childhood injury prevention. The extensive and deep Burns questions predicting outcomes are complex, continue to combuстиological faces the challenge of finding sources of wound coverings. Despite the more than 800 designs of artificial coverings of burn wounds, none of them meet the pathogenetically requests fully substitute for leather. When you use the autodermotransplantates to cover burn wounds it investigates conformity of regenerating capacity of the skin in the area of burn and the material intake, role of macrophages in invasion of healing autodermotransplantates, but much of the experimental research is conducted on laboratory animals, often used as a model in rats, but, recent studies have shown, the results of such experiments on animals can be extrapolated to humans very conditional. There are no data on the state of the immune homeostasis in burn wound, while the need for research in this direction is dictated by clinical queries. In the work by using immune histochemical methods identified the proliferative activity of epidermal keratinocytes and derivatives that preserve the skin after burns regenerative potential at the expense of the cambial cells, as well as defined differones effector immunocytes. Role of macrophage link immunocytes in reparative processes in the skin after burns and determined the optimal time for autodermotransplantation. The diagnosis of immune homeostasis that matches best proliferative activity of keratinocytes in monitoring the process of burn wound reparative, can serve as a fundamental basis for developing effective treatment pathogenetically well-founded severe thermal burns and prevent complications term trauma.

Keywords: skin, the epidermis, burn, immunocytes, reparative regeneration.

По данным ВОЗ, ожоги, включая ожоги паром, в структуре травматизма занимают 3–4% у взрослых и являются наиболее распространёнными травмами у детей [18]. Актуальность проблемы ожогового травматизма определяется как медицинскими,

так и социально-экономическими аспектами, которые обусловлены частотой ожогов и их последствиями: временной и стойкой утратой трудоспособности с переходом на инвалидность, а также высоким уровнем смертности от тяжёлых ожоговых травм

[22]. Кроме этого, сильные ожоги оставляют, часто с последствиями на всю жизнь, рубцы, не только нарушающие внешний вид, но и функции [10].

Об актуальности и сложности изучения ожоговой болезни также свидетельствует тот факт, что даже на современном этапе единой международной классификации ожогов не существует. Важнейшим прогностическим показателем ожогов служит глубина поражения тканей. В разное время были предложены различные классификации ожогов в зависимости от глубины повреждения: Буайе (1814 г.) разработал трехступенчатую классификацию; Крейбих (1927 г.) предложил выделять пять степеней ожогов. Согласно аналитическим данным ВОЗ, в мире ежегодно получают травмы около 50 млн человек; более 100 млн подвергаются хирургическим вмешательствам [16]. По данным Т. Alster (2003), келоидные и гипертрофические рубцы наблюдаются у 1,5–4,5% общей популяции, а по результатам W. Chernoff (2007) – у 10%. Более 4 миллионов человек страдают от рубцовых деформаций после глубоких и распространенных ожогов. Образование рубцов – нормальная функция поврежденных тканей, без которой не может существовать ни один живой организм. Рубцовая ткань не является идентичной той ткани, которую заменяет, и обладает более низкими функциональными свойствами. Необходимость предотвращения избыточного рубцеобразования после хирургических вмешательств, травм и т.д. является актуальной научно-практической задачей. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения термотравм и тактики послеоперационного ведения больных, образование грубых деформирующих рубцов составляет одну из серьезных проблем современной медицины [13]. Рубцы сохраняются пожизненно. Возникающие косметические и функциональные дефекты доставляют психологический дискомфорт пациенту, нарушая социальную адаптацию человека после травм и операций, и значительно влияют на качество жизни.

Несмотря на широкое обсуждение на страницах отечественной и зарубежной печати вопросов патогенеза, диагностики и лечения патологического рубцевания после операций и травм, мнения специалистов и ученых остаются крайне противоречивыми в определении единых подходов к профилактике и лечению рубцующейся ткани [3]. Диагностика патологических рубцов не представляет больших трудностей и базируется на анамнестических данных и клинических проявлениях. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al., (2012) считают,

что большинство описанных методов лечения и профилактики избыточного роста соединительной ткани у пациентов, у которых сформировались келоидные и гипертрофические рубцы, не основаны на глубоких представлениях о патогенетических аспектах репаративной регенерации кожи человека [10].

Между тем до настоящего времени нет таких методов лечения, которые надежно остановили бы прогрессирование патологического рубца и его рецидив после хирургического лечения. Причиной этого является недостаточная изученность процесса репаративной регенерации кожи как после ожога, так и оперативных вмешательств на коже, что диктует более глубокое изучение механизмов заживления ран кожи. До сих пор неясна роль иммунокомпетентных клеток в процессах регенерации в ожоговой ране, что не позволяет разрабатывать патогенетически обоснованное иммуномоделирование репаративных процессов при ожогах [5].

Одними из наиболее важных иммунных клеток, участвующих в воспалении и заживлении ран, являются макрофаги, которые определяют различные иммунологические процессы в коже, в том числе фагоцитоз и антигенпрезентацию. Кроме того, макрофаги производят многие цитокины и хемокины, которые стимулируют рост новых капилляров, синтез коллагена [1]. Эти представители иммунокомпетентных клеток считаются главными регуляторами воспаления и ангиогенеза, реэпителизации, заживления, а также реконструкции [12]. Установлено, что лимфоциты эпидермиса выполняют функцию регуляторов пролиферативной активности кератиноцитов. Усиление активности Т-лимфоцитов в коже является одним из факторов, стимулирующих вторичную пролиферативную активность эпидермальных кератиноцитов через общие клеточные механизмы, включающие цитокины – интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8, ФНО и др., а также факторы роста.

Главный вопрос, таким образом, касается функции различных макрофагальных типов в гомеостазе, инфекционном процессе и сценарии восстановления обожженной кожи. Кроме того, экстраполяция результатов, полученных на примере ожогов в эксперименте на крысах, считается невозможной, как и корреляции между мышинными и человеческими макрофагами, а данные об их подтипах отсутствуют и являются серьезным препятствием для понимания иммунитета кожи человека [8, 14, 17].

Для патогенетически обоснованной активации эффекторного иммунофагоцитарного

звена, правильной корреляция регенераторных процессов в зоне ожоговой раны и профилактики формирования грубых рубцов, необходимо изучение тонких механизмов регуляции и индукции иммуно моделированной репаративной регенерации в коже человека.

Целью исследования является повышение эффективности лечения больных с тяжёлыми ожогами на основе данных иммунологического мониторинга ожоговой раны в процессе заживления.

Соответственно цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить клиническую оценку процесса заживления ожоговых ран.
2. Изучить диффероны иммуноцитов в динамике репаративных процессов в ожоговой ране: антигенпрезентирующие CD68, моноциты-макрофаги CD163 и T₄-T₈ лимфоциты.
3. Установить роль иммуноцитов в репаративной регенерации кожи после термотравмы.

Материалы и методы исследований

В работе проанализирован материал кожи 145 пациентов мужского пола, получивших глубокие термические ожоги, различных возрастных групп и без соматической патологии в возрасте от 12 до 67 лет в период с 2002 по 2013 год. Группу контроля составили 28 пациентов (включая детей) в возрасте от 7 до 57 лет. Биопсийный материал фиксировался по прописи для подготовки к иммуногистохимическим исследованиям сразу после забора. Группа физиологического контроля включала цельные биоптаты кожи, полученные путем иссечения кожи боковой части живота при операциях у лиц без видимого поражения кожного покрова. Репаративные процессы в зоне термотравмы изучены от момента поступления пациента в клинику и до завершения лечения (рис. 1, а). Мониторинг проводился в одно и то же время утром в 10.00, чтобы избежать влияния суточных циркадных ритмов и только у лиц мужского пола, чтобы исключить влияние эстрогенов на пролиферативные процессы в коже пациентов. Использованы классические гистологические методы исследования с окрашиванием г/э; Victoria blu, а также иммуногистохимические методы на выявление CD4, CD8, CD 68, CD163, CD 204, TUNEL-метод на выявление апоптозирующих клеток, Ki67 для выявления пролиферативной активности, Iron hematoxilin. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Vx82 и цифровой камеры CDx82 с фирменным программным обеспечением.

Результаты исследований и их обсуждение

Установлено, что в процессе регенерации в ожоговой ране пролиферативная активность гена Ki67 в структурах эпидермиса и дермы нарастает до 7–10 дня после получения термотравмы, сохраняется

на достигнутом уровне до 14 дня, а затем достоверно снижается до значений, соответствующих регенераторному потенциалу в первые часы при поступлении (рис. 1, б–д).

Нами отмечено, что в процессе заживления ожоговой раны на этапе гнойно-некротической фазы наблюдалась высокая степень бактериальной загрязнённости, отёчность тканей, гиперемия области раны. Иммунологический мониторинг показал, что преобладающей формой эффекторных иммуноцитов в ожоговой ране был нейтрофильный клеточный пул (рис. 2, а), что обеспечивает активное противостояние бактериальной флоры и иммунной системы. Это связано с тем, что в первой фазе заживления ожоговой раны идёт адаптация к новым физиологическим условиям функционирования поверхности повреждённой кожи, необходимости подавления первичной агрессивной микрофлоры и предотвращения дальнейшего инфицирования раны. В следующую фазу – фазу грануляции, когда должна быть обеспечена очистка раны от гнойно-некротических масс, уменьшение и исчезновение отёков, подавление бактериальной агрессии, в инфильтрате на раневой поверхности и в глубине дермы преобладают антигенпредставляющие клетки, которые обеспечивают адекватный иммунный ответ на повреждение (рис. 2, б–г). Одновременно в соответствующей динамике идентифицируются лимфоциты с рецепторами CD4 (рис. 3). Известно, что рецепторы CD4 экспрессируются преимущественно на Т-лимфоцитах и, будучи комплементарными HLA-антигенам II класса, обеспечивают контакт Т-клеток с макрофагально-гистиоцитарным микроокружением, на клетках которого экспрессируются HLA II класса [6]. Взаимодействие CD4 с HLA II класса в ходе межклеточных контактов способствует ассоциации CD4 и Т-клеточного рецептора в единый комплекс и последующей активации пролиферативного и секреторного ответа Т-клеток [7, 11].

В целом нами отмечено, что в процессе заживления ожоговой раны наблюдается периваскулярное разрежение Т-клеток по сравнению с нормальной здоровой кожей. Существует заметная активация и проникновение в зону раневой поверхности клеток памяти Т CD4+ в первый период воспаления после ожога. Также увеличивается количество антиген представляющих клеток (например, клетки Лангерганса (LCs), воспалительные дендритные клетки эпидермиса (IDEC) и макрофаги. Наблюдается дегрануляция тучных клеток.

Регенераторный процесс в коже после ожога сопровождается её поражением и ремоделированием, вызванным хроническим

воспалением. Эти изменения кожи связаны с утолщением и увеличением осадения коллагена в дерме.

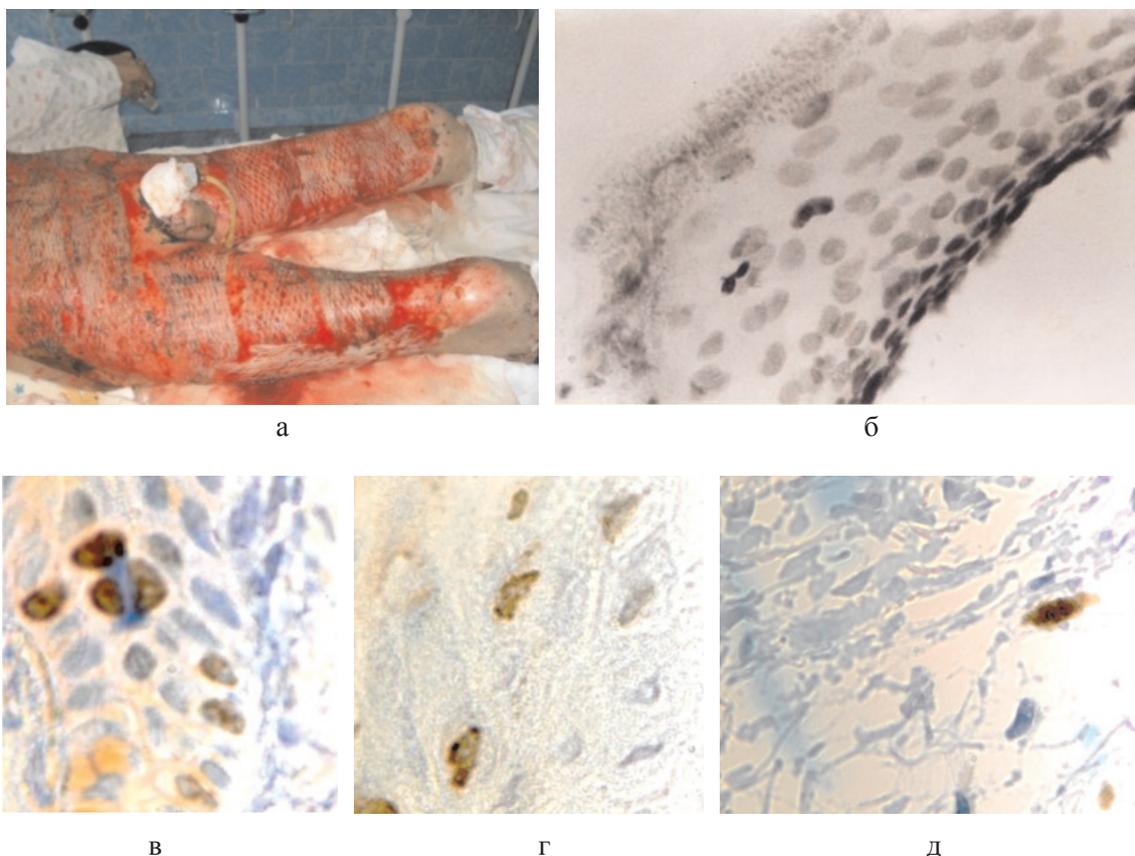
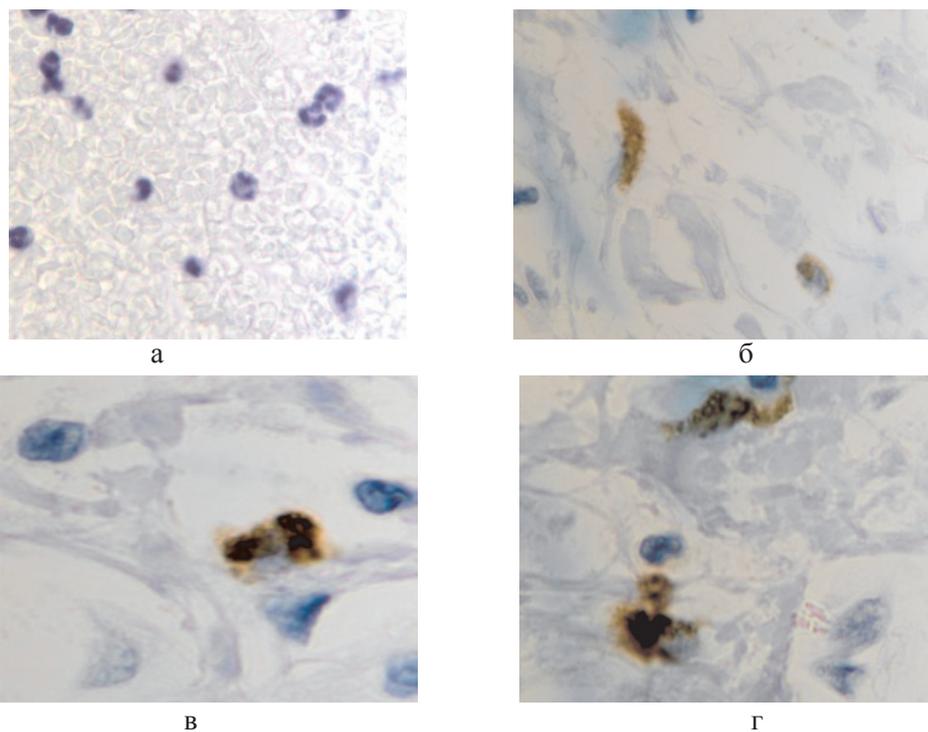


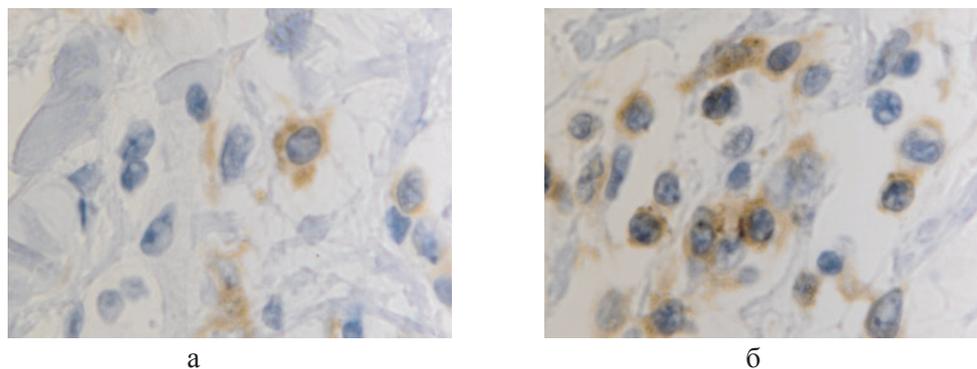
Рис. 1. а – ожоговый больной 14 лет (обширные ожоги 3б степени); б–д – Ki67 в эпидермисе (б, в, г) и дерме (д) кожи человека в зоне ожоговой раны; б – 7-е сутки после термотравмы; в – 10-е сутки после термотравмы; г – 12 сутки; б–д – иммунная гистохимия. Микрофото. Ув.: б – x400; в–д – x800

В фазу эпителизации происходит восстановление кожного покрова с формированием рубца, окончательное заживление раны. Поэтому в зоне ожоговой раны и подлежащей верхним слоям соединительной ткани появляются клетки, отвечающие за реструктуризацию кожного покрова. Мониторинг показал, что на этом этапе идентифицируются CD8 и CD163 макрофаги, фибробласты, тучные клетки (рис. 5). Поскольку в третьей фазе следует обеспечить максимальную защиту раны от внешних воздействий, чтобы способствовать полноценной регенерации, появляются CD8+-лимфоциты, которые продуцируют те же цитокины, что и CD4+-T_H1 (ФНО-альфа и бета, ИЛ-2,3, гамма-ИФ, ГМ-КСФ). Эти иммунные клетки ограничивают иммунный ответ, предотвращая реакции гиперчувствительности IС и запуск аутоиммунных процессов.

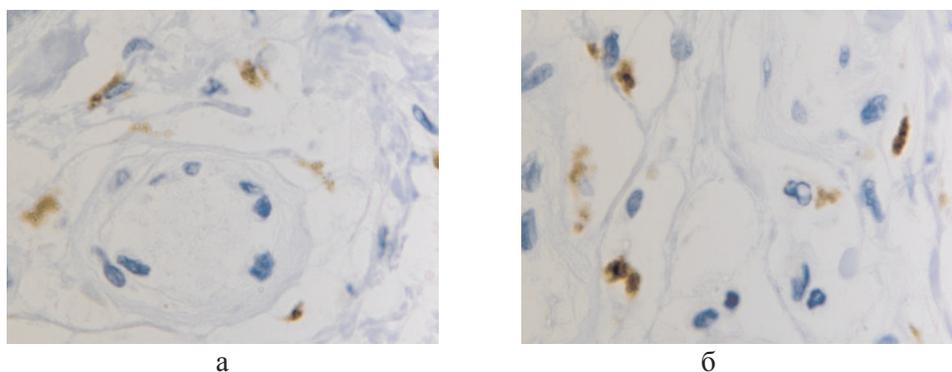
Полученные нами данные являются результатом того, что в стадию ожоговой токсемии в результате активации парасимпатической системы происходит расширение концевых артериол и начинается перфузия крови по капиллярному руслу и миграция эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена в поврежденную ткань. Но одновременно с этим начинается массивный выход в кровеносное русло продуктов распада некротических тканей из зоны термического поражения. Это вызывает явления эндотоксикоза, что негативно влияет как на саму сосудистую стенку капилляров и артериол, так и на ее проницаемость. В результате этого количество функционирующих капилляров хоть и выше, чем в стадию ожогового шока, но тем не менее значительно ниже нормальных значений.



*Рис. 2. CD 68 в дерме кожи человека в зоне ожоговой раны:
а – 1-е сутки после термотравмы; б – 2-е сутки после термотравмы; в – 7 сутки;
г – 10 сутки; а – гематоксилин-эозин; б–г – иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x800*



*Рис. 3. CD4 в дерме кожи человека в зоне ожоговой раны:
а – 4-е сутки после термотравмы; б – 7-е сутки после термотравмы. Иммунная гистохимия.
Микрофото. Ув. x800*



*Рис. 4. CD8 в дерме кожи человека в зоне ожоговой раны:
а – 4-е сутки после термотравмы; б – 7-е сутки после термотравмы.
Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x800*

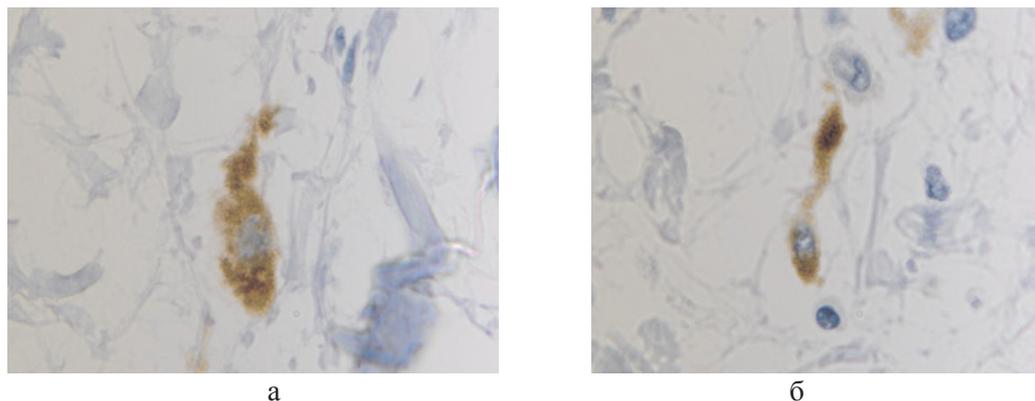


Рис. 5. CD204 в дерме кожи человека в зоне ожоговой раны:
а – 4-е сутки после термотравмы; б – 7-е сутки после термотравмы.
Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. x800

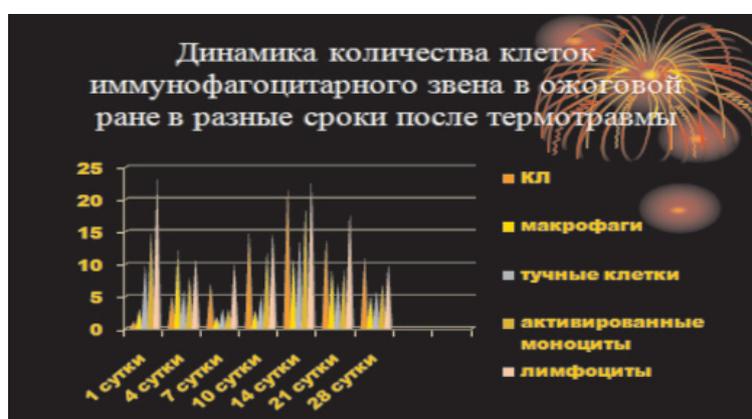


Рис. 6. Диаграмма. Характеристика иммунного гомеостаза кожи в динамике заживления ожоговой раны

Заключение

Данные, полученные в поздние стадии ожоговой болезни, свидетельствуют, что пациенты, перенесшие тяжелую термическую травму, не могут считаться выздоровевшими даже после выписки из стационара, что согласуется с данными других авторов [19, 20]. Продолжается угнетение Т-клеточного звена, клеток Лангерганса, а также снижается кооперация между Т- и В-лимфоцитами в коже больных после ожоговой травмы [21]. Причина этого – серьезные нарушения иммунной системы в острый период травмы, которые приводят к значительным морфофункциональным изменениям в тканях и органах пострадавших. Интегральные изменения в МЦР как показатели состояния организма в целом также отличаются от показателей организма практически здоровых людей. Клетки Лангерганса играют ключевую роль в афферентном звене иммунного ответа и осуществляют макрофагально-Т-клеточное взаимодействие, в частности, представление растворимых белков и гаптен-сенсибилизированным Т-лимфоцитам,

стимулирование аллогенных Т-лимфоцитов в смешанной эпидермально-лимфоцитарной системе, индуцирование цитотоксических лимфоцитов, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, а также участие в регулировании роста и дифференцировке эпидермальных клеток [2, 9]. Присутствие клеток Лангерганса способствует отторжению аллогенного трансплантата [4]. Однако сложный механизм сохранения гомеостатических процессов в ткани не только зависит от пролиферации и дифференцировки клеток, но и ассоциирован с характером их запрограммированной гибели – апоптозом [15]. Пути реализации программы апоптоза разнообразны, зависят как от индивидуальных особенностей клеток, так и от характера и степени выраженности внешних и внутренних воздействий, вызывающих ее включение [16]. Имеются единичные сообщения, позволяющие предположить, что в формировании келоидных рубцов и развитии склеродермических изменений кожи задействованы механизмы апоптоза. Апоптоз и некроз приводят к селективной убыли

определенных клеточных популяций дермы (прежде всего эндотелия), участвуя в формировании аваскулярного коллагена, характерного для рубцевания и келоида.

Выводы

Тяжелообожжённым показана ранняя некрэктомия до значительного ослабления защитных сил организма.

Высокая пролиферативная активность структур дермы в зоне термотравмы и эпидермиса неповреждённой кожи отмечается от 7 до 10 дня после получения термотравмы.

Наиболее высокая пролиферативная активность клеточных элементов наблюдается в области краевой эпителизации раны.

Повышение АПК в ожоговой ране нарастает до 14 дней после термотравмы и снижается с 14 дня.

В аутодермотрансплантатах, пересаженных в сроки до 7-х суток после термической травмы, можно прогнозировать превалирование регенераторных процессов над деструктивными. В аутодермотрансплантатах, пересаженных в сроки после 7-х суток, можно прогнозировать превалирование деструктивных процессов. Высокая пролиферативная активность во всех структурах кожи в зоне термотравмы, в интактной коже и на границе повреждённой и интактной кожи отмечается в сроки до 7 дней после ожоговой травмы.

Иммунологический мониторинг свидетельствует, что при ранней хирургической тактике экономический эффект будет выше вследствие значительного сокращения сроков лечения больных в стационаре, снижения прямых и непрямых расходов на лечение на 10%.

Список литературы/References

1. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niesen FB, Beelen RHJ. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011; 216(7): 753–762.
2. Farroha, Q. Frew, S. Jabir, P. Dziewulski. Staphylococcal scalded skin syndrome due to burn wound infection. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012 September 30; 25(3): 140–142.
3. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology*. 2004; 5(10): 987–995.
4. Garibyan L, Chiou AS, Elmariah SB. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need // *Dermatol Ther*. 2013 Mar; 26(2): 92–103.
5. Gericke J., Ittensohn J., Mihály J., Alvarez S., Alvarez R., Töröcsik D., de Lera A.R., Rühl R. Regulation of Retinoid-Mediated Signaling Involved in Skin Homeostasis by RAR and RXR Agonists / Antagonists in Mouse Skin // *PLoS One*. 2013 Apr 24; 8(4): e62643.
6. Gratieri T., Alberti I., Lapteva M., Kalia Y.N. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin // *Eur J Pharm Sci*. 2013 Apr 6. doi: pii: S0928-0987(13)00127-9.

7. Kasraie S., Werfel T. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. // *Mediators Inflamm*. 2013;2013:942375. doi: 10.1155/2013/942375.

8. Kleuser B., Japtok L. Sphingolipids and inflammatory diseases of the skin // *Handb Exp Pharmacol*. 2013; 216: 355–72.

9. Lonati A., Mommaas M.A., Pasolini G., Lavazza A., Rowden G., De Panfilis G. Macrophages, but not Langerhans cell-like cells of dendritic lineage, express the CD36 molecule in normal human dermis: relevance to downregulatory cutaneous immune responses? *Journal of Investigative Dermatology*. 1996; 106(1): 96–101.

10. Lucas T., Waisman A., Ranjan R., et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *Journal of Immunology*. 2010; 184(7): 3964–3977.

11. Maria Fernanda Dematte, Rolf Gemperli, Alessandra Grassi Salles, Marisa Dolhnikoff, Tatiana Lanças, Paulo Hilário Nascimento Saldiva, Marcus Castro Ferreira. Mechanical evaluation of the resistance and elastance of post-burn scars after topical treatment with tretinoin // *Bioscience*. 2008; 13(1): 62–70.

12. McCoy C.E., O'Neill L.A.J. The role of toll-like receptors in macrophages. *Frontiers in Clinics (Sao Paulo)* 2011 November; 66(11): 1949–1954.

13. Mirza R., DiPietro L.A., Koh T.J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *American Journal of Pathology*. 2009; 175(6): 2454–2462.

14. Mortellaro A., Wong S.C., Fric J., Ricciardi-Castagnoli P. The need to identify myeloid dendritic cell progenitors in human blood. *Trends in Immunology*. 2010; 31(1): 18–23.

15. Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N., et al. Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *Journal of Immunology*. 2000; 164(11): 5998–6004.

16. Pereira R.F., Barrias C.C., Granja P.L., Bartolo P.J. Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair // *Nanomedicine (Lond)*. 2013 Apr; 8(4): 603–21.

17. Rinnerthaler M., Duschl J., Steinbacher P., Salzmann M., Bischof J., Schuller M., Wimmer H., Peer T., Bauer J.W., Richter K. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin // *Exp Dermatol*. 2013 May; 22(5): 329–35.

18. Robert Kraft, David N. Herndon, Ahmed M Al-Mousawi, Felicia N Williams, Celeste C Finnerty, Marc G. Jeschke. Burn size and survival probability in pediatric patients in modern burn care // *Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2013 March 17. Published in final edited form as: *Lancet*. 2012 March 17; 379(9820): 1013–1021.

19. Silny W., Bartoszak L., Jenerowicz D., Zukiewicz-Sobczak W., Goździewska M. Prevalence of contact allergy in children suffering from atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and in healthy controls // *Ann Agric Environ Med*. 2013 Mar 25; 20(1): 55–60.

20. Xianjie Zhang, Kakali Sarkar, Sergio Rey, Raul Sebastian, Efstathia Andrikopoulou, Guy P. Marti, Karen Fox-Talbot, Gregg L. Semenza, John W. Aging impairs the mobilization and homing of bone marrow-derived angiogenic cells to burn wounds // *J Mol Med (Berl)*. 2011 October; 89(10): 985–995.

21. Valledor A.F., Comalada M., Santamaría-Babi L.F., Lloberas J., Celada A. Macrophage pro-inflammatory activation and deactivation: a question of balance. *Advances in Immunology*. 2010; 108: 1–20.

22. Zulkowski K. Skin bacteria: implications for wound care. *Adv Skin Wound Care*. 2013 May; 26(5): 231–6.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский краевой диагностический центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии, ФГУП «ТИПРО-Центр», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 15.08.2013.