

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

©В. Д. Волошин¹, О. С. Волошин², М. І. Шанайда¹, Ю. С. Сморщок¹, М. В. Волошин³

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України¹

Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка²

Хмельницький обласний протипухлинний центр³

РЕЗЮМЕ. Протягом онтогенезу епідерміс зазнає постійного впливу широкого діапазону факторів середовища, які потенційно можуть спричинити негативні наслідки різного характеру: порушення гомеостазу шкіри, дистрофічні, деструктивні, атрофічні зміни, передчасне старіння, утворення ран тощо. Такими факторами середовища є травматичні ушкодження, сонячна радіація, збудники інфекційних захворювань, вплив високих і низьких температур середовища, агресивні хімічні речовини та інші. Висока частота травматизму шкіри стимулює дослідження особливостей структурно-функціональної реорганізації пошкодженої шкіри і розробку методів оптимізації репаративної регенерації шкірного покриву із використанням сучасних технологій.

Мета – аналіз сучасних даних літератури щодо структурних і фізіологічних аспектів репаративної регенерації шкіри та можливостей її стимуляції.

Матеріал і методи. Використано метод системного аналізу та аналітичний метод пошуку і дослідження інформації, отриманої з наукометричних баз даних і пошукових систем наукової інформації.

Результати. Основними напрямками теоретичних та експериментальних досліджень в сучасній біології та медицині, присвячених репаративній регенерації шкіри, є наступні: використання стовбурових клітин та їх похідних – екзосом, розвиток нанотехнологій, зокрема, використання наночастинок кремнезему, створення замінників шкіри. Доведено також позитивний вплив на підвищення загальної резистентності шкіри сполук селену і міді. Використання мезенхімальних стовбурових клітин і стовбурових клітин жирового походження сприяють ангиогенезу, адекватному перебігу процесів запалення та імунної відповіді, стимулюють розмноження клітин та реепітелізацію. Перспективним напрямом є робота над створенням біоінженерних замінників шкіри з адекватною морфологічною характеристикою.

Висновки. Дослідження структурних і фізіологічних аспектів репаративної регенерації шкіри є актуальними, зважаючи на високий відсоток травматизму шкіри і недосконалість існуючих методів сприяння загоєнню значних дефектів шкірного покриву. Перспективними напрямками вирішення цієї проблеми є пошук джерел недиференційованих клітин, розробка ефективних методів їх проліферації і диференціації, створення замінників шкіри, удосконалення методів лікування ран шкіри, запобігання розвитку фіброзних рубців.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шкіра; репаративна регенерація; стовбурові клітини; екзосоми; загоєння ран; біоінженерний замінник шкіри.

Вступ. Упродовж життя епідерміс зазнає постійного впливу безлічі факторів зовнішнього середовища – бактерій, грибів, паразитів, вірусів, впливу високих і низьких температур середовища, висушення, хімічних агентів з високим або низьким рН, сонячної радіації та інших. Усі вони мають альтеративний ефект – спричиняють атрофію, дистрофію, некроз, неопластичне переродження клітин [1]. Під впливом механічних, хімічних та фізичних факторів епідерміс часто зазнає травм, отже до фізіологічної регенерації постійно долучається регенерація репараційна, яка інколи може відбуватися з патологічним варіантом. Загалом, відсоток травматичних ушкоджень шкіри різного ґенезу залишається високим, що підтримує запит з боку клінічної медицини в подальшому дослідженні структурних основ процесів репаративної регенерації і можливих способів їх стимуляції [2].

Сучасна медицина пропонує широкий набір профілактичних та лікувальних засад, однак вони не вирішують усіх викликів [3].

Мета дослідження – проаналізувати фахові літературні джерела щодо структурних і фізіологічних аспектів регенерації шкіри та можливих методів стимуляції репаративних процесів.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні проведено системний аналіз сучасних наукових літературних джерел шляхом використання наукометричних баз даних і пошукових систем наукової інформації, зокрема, PubMed, Medscape, Google Scholar.

Результати й обговорення. Шкіра є найбільшим органом і виконує важливу функцію захисту організму від ультрафіолету, патогенів, агресивних хімічних впливів і механічних пошкоджень, бере активну участь у тепловому і водно-сольовому обміні. Зовнішній шар шкіри представлений епітеліальною структурою – епідермісом. Саме епідерміс виконує функцію механічного бар'єру між зовнішнім середовищем і організмом, захищаючи його від широкого спектра агресивних впливів. Клітини епідермісу експресують рецептори інте-

грину, що виконують механосенсорну і сигнальну функції та є необхідними для закріплення клітин епідермісу. Базальна мембрана у структурі епідермісу виконує важливу роль збереження пулу стовбурових клітин. Завдяки чіткій послідовності синтезу та ремоделювання структурні елементи епідермально-дермального з'єднання відіграють важливу роль у регенерації епідермісу під час загоєння шкіри, забезпеченні біологічних та механічних сигналів, необхідних для підтримання бар'єрної функції [4]. Постійний процес фізіологічної регенерації забезпечується шляхом підтримання популяції стовбурових клітин та їх диференціації. Стовбурові форми клітин містяться в базальному шарі і, в міру диференціації, переміщуються вгору епідермісу, гинуть і перетворюються в лусочки.

Ступінь ушкоджень та захворювання шкіри залежать від генетичних особливостей організму, резистентності епідермального покриву, септичного та ультрафіолетового навантаження, яке є присутнім в момент альтерації. Необхідність оптимізації процесів репаративної регенерації ран шкіри зумовлює пошук нових методів вирішення проблеми, одним з яких є залучення нанотехнологій. Зокрема, наночастинки кремнезему, що додаються у препарати, посилюють та подовжують тривалість дії лікарських засобів, які використовують у терапії шкірних хвороб [3, 5]. Вважають, що наночастинки кремнезему є ефективними транспортними засобами для переміщення біоактивних речовин в зону запалення, посередниками у стимуляції метаболізму регенеруючої тканини та її здатності до взаємодії з гідрофільними та гідрофобними біоактивними молекулами. Терапевтичний ефект присутній на етапі запалення, проліферації та ремоделювання [6].

Одним з перспективних напрямків для підвищення резистентності епітелію є застосування сполук селену. Останній відіграє важливу роль у реплікації та підвищенні тривалості життя клітин багатошарового зроговілого епітелію. Доведеним фактом є захисна роль селену для стовбурових кератиноцитів, що проявляється в уповільненні їх старіння [1]. Вагому роль у фізіології шкіри людини відіграє фермент супероксиддисмутаза міді/цинку. Фермент знаходиться в цитоплазмі кератиноцитів і зв'язує активні форми кисню, який утворюється як побічний продукт і активно пошкоджує мембранні компоненти клітини [7].

Виявлений позитивний ефект міді в інактивації прозапальних цитокінів, клітинних та гуморальних медіаторів запалення. Це зменшує альтеративні процеси, перешкоджає розширенню ранового поля, активізує проліферацію колагену та епітелізацію шкіри [8]. Доведений стимуляційний вплив міді на проліферацію епітелію, активі-

зацію ангиогенезу та загалом на процеси регенерації [9]. Інші автори вказують на інгібувальний вплив іонів міді на процеси старіння шкіри [10].

Перспективним методом стимуляції відновлення шкіри є використання екзосом, отриманих із стовбурових клітин жирової тканини (ADSC). Екзосоми ADSC сприяють ангиогенезу, є модуляторами реакції запалення та імунної відповіді, стимулюють проліферацію і повторну епітелізацію клітин шкіри, стабільні і добре зберігаються, пригнічують утворення гіперпластичних рубців. Усе зазначене підтверджує потенціал клінічного використання екзосом ADSC в процесі лікування ран шкіри [11].

Особливої уваги потребує дослідження процесів розмноження і міграції клітин, ангиогенезу, ремоделювання позаклітинного матриксу, реепітелізації рани. Серед способів оптимізації загоєння ран і запобігання розвитку рубцевої тканини і фіброзу є використання мезенхімальних стовбурових клітин (MSC). MSC характеризуються високою здатністю до регенерації і цю властивість зберігають їх похідні – екзосоми MSC. MSC та екзосоми демонструють позитивну паракринну дію, контролюючи запалення, сприяють ангиогенезу, регулюють активність фібробластів і синтез колагену, сприяють епітелізації рани. Вказані властивості роблять перспективним метод використання MSC та їх екзосом у клінічній практиці з метою покращення загоєння ран і запобігання фіброзу [2].

Однією з найпоширеніших причин великих за площею і глибиною ран шкіри є опіки. Використання мезенхімальних стовбурових клітин в опікових відділеннях є одним із найперспективніших методів вирішення цієї проблеми. При цьому опікові рани покривають біоматеріалом, що містить MSC. У дослідженнях використання біорозкладаного гібридного гідрогелю (ACgel), в який засіяні MSC, мало позитивний ефект: пришвидшення реепітелізації, утворення грануляційної тканини та ангиогенезу опікових ран. Механізм дії засіяних MSC ACgels полягає в індукції репаративних інтерлейкіну-10 і M2-подібних макрофагів, зниженні вмісту запального цитокіну та M1-подібних макрофагів в процесі загоєння опікових ран [12].

Дослідження показують, що використання MSC у терапії великих за площею хронічних ран шкіри має суттєві перспективи. Лікування шляхом трансплантації стовбурових клітин отримало розвиток завдяки технологіям індукції плюрипотентних мезенхімальних стовбурових клітин (hiPSC-MSC). Трансплантація екзосом hiPSC-MSC на ділянки шкірних ран сприяла зрілості колагену, швидшим темпам реепітелізації і ангиогенезу, зменшенню ширини рубця. Використання в терапії екзосом hiPSC-MSC активізує розмноження та

міграцію дермальних фібробластів, що сприяє загоєнню рани [13].

Фіброїн шовку (SF), засіяний MSC, сприяв появі фібробластоподібних клітин у дермі, активації ангиогенезу і розмноженню міофібробластів, зменшенню виробництва колагену і повному відновленню епідермісу [14]. Перев'язувальні каркаси з графену і мезенхімальних стовбурових клітин мають імуномодульовальні та антибактеріальні властивості, сприяють ангиогенезу. Зазначені властивості графенового каркасу у поєднанні з MSC мають серйозний терапевтичний потенціал [15]. Слід зазначити, що графеновий каркас не лише стимулював процес загоєння ран, але й зменшував рубці [16]. Особлива цінність MSC людини в контексті регенерації пов'язана з такими їх характеристиками як імунотолерантність, мультипотентність, значний потенціал експансії [17].

Позаклітинні везикули (EV), продуковані мезенхімальними стовбуровими клітинами, можуть виконувати роль організуючого і активуючого фактору в регенерації тканин. Однак, EV не здатні тривалий час стимулювати регенерацію тканин через швидку очисну здатність системи кровообігу. Вирішенням ситуації може стати використання біосумісних гідрогелів з пористою структурою, що робить їх ефективними носіями EV і забезпечує утримання в певних ділянках тіла [18].

Робота над створенням біоінженерних еквівалентів шкіри потребує вивчення здатності MSC трансдиференціюватися в кератиноцити, аналізу мезенхімально/епітеліальних взаємодій культивованих MSC у порівнянні з культивованими фібробластами щодо рівня епідермальної проліферації, диференціювання та експресії білка позаклітинного матриксу [19]. Проблема створення замінників шкіри з відповідними морфологічними і фізіологічними характеристиками залишається не вирішеною остаточно. В цьому контексті плюрипотентні мезенхімальні і епітеліальні клітини амніону, екзосоми амніотичних клітин можуть бути використані як джерело клітин, ангиомодулюючих білків, факторів росту, антибактеріальних пептидів і протизапальних агентів [20, 21].

Гістологічні, імуногістохімічні та флуоресцентні дослідження дозволили встановити різницю між ефектами використання мезенхімальних стовбурових клітин і хітозанового гелю при загоєнні ран шкіри. Встановлено, що MSC стимулюють репаративну регенерацію і закриття ран більше, ніж лікування хітозановим гелем [22].

Перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин (MSC) і стовбурових клітин жирового походження (ADSC) у загоєнні ран зумовлюють продовження активного дослідження їх властивостей. ADSC разом з дермальними фібро-

бластами є основним джерелом білків позаклітинного матриксу, що необхідно для підтримки структурно-функціональної організації шкіри та регуляції її гомеостазу. Їхні секретони беруть участь у зміні фенотипу макрофагів протягом запалення, стимулюють ангиогенез, грануляцію, виробництво позаклітинного матриксу, проліферацію та ремоделювання. Потенціал використання ADSC у клітинній терапії потребує подальших досліджень [23].

На сьогодні залишається актуальним пошук способів стимуляції диференціювання MSC у фібробласти. Вважають, що значний потенціал у цьому відношенні має використання наночастинок міді (CuS@BSA). У дослідженні з використанням CuS@BSA виявили експресію у MSC віментину і подальше спрямування MSC до фібробластів за допомогою імунофлуоресценції та вестерн-блоттингу за умов впливу CuS@BSA або нагрівання при 42 °C. Це дослідження показало, що наночастинки CuS@BSA демонструють хорошу ефективність фототермічного перетворення. В кінцевому рахунку, поєднане використання CuS@BSA і термічного впливу істотно стимулювало репаративну регенерацію рани шкіри в експерименті. Використання MSC у комплексі з CuS@BSA є перспективним методом покращення ранозагоєвальних процесів травмованої шкіри [24].

Потенційно ефективним методом сприяння процесам репаративної регенерації є комплексне використання факторів росту, біологічних матеріалів та самих клітин. Зокрема, позитивні результати показало використання MSC підшкірної жирової тканини з метою відновлення шкіри. Механізм такої дії – активація фібробластів дерми шкіри і кератиноцитів. Той факт, що ADSC нескладно отримувати в достатніх кількостях, робить їх використання дуже перспективним у клінічній практиці з метою стимуляції репаративної регенерації шкіри [25].

Потребує подальшого ретельного вивчення антиоксидантний потенціал ADSC. Кондиціоноване середовище стовбурових клітин жирового походження має антиоксидантний ефект, аналогічний тому, який дає 100 мікромоль аскорбінової кислоти. Інкубація дермальних фібробластів людини у кондиціонованому середовищі ADSC дає стійкість щодо впливу вільних радикалів, що підтверджено морфологічними і фізіологічними показниками [26].

Перспектива використання стовбурових клітин з метою оптимізації загоєння ран робить актуальним пошук джерел недиференційованих клітин. В якості таких джерел пропонують епітеліальні клітини амніона людини. Амніотичні епітеліальні клітини людини володіють сильною плюрипотентною експресією. Результати гістоло-

гічних та імуногістохімічних досліджень показали, що тканинно-інженерна шкіра за багатьма показниками відповідає нормальній шкірі людини і має не менше 4 шарів багатошарового епітелію, в органотиповій шкірі присутні десмосоми та базальна мембрана. Значна кількість маркерів проліферації та диференціювання, зокрема, CK19, Ki67, CK10, за своїми властивостями відповідали аналогічним маркерам епідермісу шкіри [27].

З метою стимуляції розмноження і диференціації стовбурових клітин вчені працюють також у напрямку використання біоміметичних мікро/наносередовищ, виготовлених на основі морфологічних шаблонів кератиноцитів людини. Результати гістологічних досліджень за допомогою атомно-силової та скануючої електронної мікроскопії показали здатність кератиноцитів відтворювати структуру поверхні плазмолем на рівні, необхідному для створення топографічних клітинних відбитків і наступної стимуляції диференціювання (від нанорозміру до макророзміру) [28].

Здатність ADSC людини до диференціації за умов *in vitro*, як за мезенхімальною, так і за немезенхімальною лініями, свідчить про їх універсальний потенціал до трансдиференціації. Це може бути використано для ефективного лікування великих за площею дефектів шкіри, де інші методи є недостатніми. Важливим напрямом є аналіз потенціалу ADSC до трансдиференціації в кератиноцити, а також їх здатність формувати стратифікований епідерміс. З цією метою ADSC культивували з кондиціонованим кератиноцитами середовищем або з кератиноцитами людини. Вже за 14 діб експерименту вестерн-блот і Q-ПЛР-аналіз показали у цих кератиноцитоподібних клітинах присутність специфічних маркерів. Ці маркери були відсутні у ADSC. Наступні гістологічні дослідження кератиноцитоподібних клітин показали стратифіковану структуру епідермісу, подібну до такої у нормальній шкірі, а імуногістохімічним методом встановлено наявність кератиноцитарних маркерів [29].

Актуальним завданням є контроль механізмів репаративної регенерації з метою перешкодити можливості порушень нормального перебігу загоєння рани. Результат загоєння рани шкіри має велике значення як у фізіологічному, так і в психологічно-естетичному аспектах. Він залежить від ефективності гемостазу, розвитку запальної реакції, міграції лейкоцитів та інших клітин у рану, ангіогенезу. Зазначені механізми реалізуються під ретельним контролем місцевих і системних регуляторних механізмів.

Важливе практичне значення має вивчення патогенетичних причин і механізмів порушення нормального перебігу процесів репаративної ре-

генерації, що призводить до розвитку фіброзних рубців келоїдного або гіпертрофічного типу. Це може спричинити функціональні проблеми, емоційні переживання через естетичні недоліки. Для запобігання подібним негативним наслідкам важливо дослідити особливості функціонування активованих фібробластів, утворення позаклітинної речовини та роль механічних сил в ділянці рани. Отримані дані сприятимуть розробці методів лікування значних ран шкіри без утворення фіброзних рубців [30]. Реституція шкіри після глибоких ран залишається проблемною. Це, насамперед, стосується неповноцінної регенерації придатків шкіри, без яких порушується гомеостаз і зростає ризик загоєння рани з утворенням рубців [31].

Утворення гіпертрофічних рубців є результатом патологічної гіперрегенерації і, як правило, отримує розвиток як результат скорочення тканини і надмірного розвитку компонентів позаклітинного матриксу. Слід відзначити також роль міофібробластів, які мають вирішальне значення у формуванні гіпертрофічних рубців [32]. У дермі шкіри виділяють декілька підтипів фібробластів: фібробласти, пов'язані з волосяними фолікулами, папілярні фібробласти, ретикулярні фібробласти. Дослідженнями доведена значна роль фібробластів у загоєнні ран [33].

Установлено, що в процесі репаративної регенерації ран шкіри активну участь беруть, насамперед, дермальні фібробласти з ретикулярної дерми, а не з папілярної. Як наслідок, у ділянці загоєння відсутні волосяні цибулини, сальні залози, інші придатки шкіри. Тому актуальним завданням залишається розробка методів стимуляції фібробластів з папілярної дерми [34]. Вивчення дермальних фібробластів, а також аналіз регуляції загоєння ран шкіри дозволяють зробити висновок про незначну роль механізмів попередників волосяних фолікулів у процесі загоєння. Натомість, екстрафолікулярні попередники забезпечують основну кількість репаративних фібробластів, сприяють регенерації в центрі рани та утворенню рубця на її периферії [35].

Дуже важливу роль у загоєнні ран відіграють макрофаги. Діапазон їхніх функцій включає знищення патогенів, видалення мертвих клітин, сприяння реваскуляризації і реепітелізації, участь у формуванні позаклітинного матриксу. Макрофаги також беруть участь у формуванні рубців через стимуляцію розмноження фібробластів, утворення міофібробластів, накопичення колагену [36]. Водночас, доведена роль дисрегуляції макрофагів у формуванні фіброзу і розвитку ран, що не гояться [37].

Вважають, що головну роль у створенні фіброзних рубців відіграє механотрансдукція, яка пе-

ретворює механічні сили на біохімічні показники. Механізм механотрансдукції тісно пов'язаний із процесами запалення і фіброзом [38]. Розвитку фіброзних рубців сприяють сповільнення загоєння рани, значна глибина пошкодження, натяг шкіри навколо рубця, що формується, генетика, а також хронічні захворювання, діабет, гіпертонічна хвороба та інші [39]. Опікові травми достатньо часто спричиняють формування фіброзних рубців і цілий ряд проблем естетичного та функціонального плану. Зараз тривають активні дослідження взаємодії рідини опікової травми з жировою тканиною в структурі шкіри, патофізіологічних механізмів механотрансдукції, взаємодії цитокінів і стовбурових клітин, нейрогенного запалення [40].

Проведені дослідження з використанням стереологічного аналізу дермальних судин фіброзних рубців і для порівняння – нормальних рубців та здорової шкіри без рубцювання, показали відмінності в характері васкуляризації вказаних структур. Васкуляризація дерми непошкодженої шкіри і нормальних рубців практично не відрізнялась. Однак в келоїдних і гіпертрофічних рубцях кількість судин у дермі є істотно вищою. У гіпертрофічних рубцях спостерігали розширення просвіту судин. Відмінностей у характері васкуляризації між келоїдними і гіпертрофічними рубцями не виявлено. Отже, порівняльний стереологічний аналіз підтверджує роль надмірної васкуляризації у розвитку фіброзних рубців у ділянці глибоких ран шкіри [41].

Ще одним фактором, що сприяє розвитку фіброзних рубців, є порушення нормального загоєння рани. Є результати комплексного вивчення з використанням гістологічного та імунофлуоресцентного методів дослідження експресії інтегрину бета4, колагену IV, компонента базальної мембрани, аналізу розмноження і диференціації кератиноцитів. Отримані дані свідчать про здатність порушень у формуванні базальної мембра-

ни викликати зміни у ремоделюванні епітелію і проліферації кератиноцитів, як наслідок – сприяти утворенню рубців [42, 43].

Висновки. Незважаючи на значний об'єм результатів експериментальних і клінічних досліджень, представлених у науковій літературі, проблема оптимізації репаративної регенерації шкіри залишається актуальною. Основними напрямками вирішення задачі сприяння загоєнню ран шкіри є використання стовбурових клітин та їх похідних – екзосом, створення замінників шкіри, залучення нанотехнологій, зокрема, використання наночастинок кремнезему. Доведено також позитивний вплив на підвищення загальної резистентності шкіри сполук селену і міді.

Значна кількість досліджень, спрямованих на розробку методів оптимізації загоєння значних за площею і глибиною ран шкіри, присвячена використанню мезенхімальних стовбурових клітин і стовбурових клітин жирового походження, а також екзосом, отриманих з цих клітин. Експериментально доведено, що такі методи стимулюють ангиогенез, контролюють процес запалення та імунну відповідь, стимулюють проліферацію та реепітелізацію, регулюють активність фібробластів.

Дуже важливим напрямом є робота над створенням біоінженерних замінників шкіри з адекватною морфофізіологічною характеристикою та використанням з цією метою плюрипотентних клітин та відповідних екзосом.

Перспективи подальших досліджень. Продовження фундаментальних теоретичних та експериментальних морфофізіологічних, біоінженерних досліджень, аналіз клінічних даних з метою пошуку джерел недиференційованих клітин, розробки ефективних методів їх розмноження і диференціації, створення замінників шкіри, удосконалення методів лікування ран шкіри, запобігання розвитку фіброзних рубців та розробка способів їх корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Selenium preserves keratinocyte stemness and delays senescence by maintaining epidermal adhesion / L. Jobeili, P. Rousselle, D. Béal [et al.] // *Aging* (Albany NY). – 2017. – No. 9(11). – P. 2302–2315. DOI: 10.18632/aging.101322.
2. Guillaumat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration / R. Guillaumat-Prats // *Cells*. – 2021. – No. 10(7). – P. 1729. DOI: 10.3390/cells10071729.
3. Arriagada F. Silica-based nanosystems for therapeutic applications in the skin / F. Arriagada, S. Nonell, J. Morales // *Nanomedicine* (Lond). – 2019. – No. 16. – P. 2243–2267. DOI: 10.2217/nnm-2019-0052.
4. Rousselle P. The basement membrane in epidermal polarity, stemness, and regeneration / P. Rousselle, C. Laigle, G. Rousselet // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2022. – No. 323(6). – P. 1807–1822. DOI: 10.1152/ajpcell.00069.2022.
5. Arriagada F. Limitations and Opportunities in Topical Drug Delivery: Interaction Between Silica Nanoparticles and Skin Barrier / F. Arriagada, J. Morales // *Curr Pharm Des*. – 2019. – No. 5(4). – P. 455–466. DOI: 10.2174/1381612825666190404121507.
6. Mesoporous Silica Nanoparticles and Mesoporous Bioactive Glasses for Wound Management: From Skin Regeneration to Cancer Therapy / S. Hooshmand, S. Mollaza-

- deh, N. Akrami [et al.] // *Materials* (Basel). – 2021. – No. 14 (12). – P. 3337. DOI: 10.3390/ma14123337.
7. Altobelli G. G. Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human Skin: Current Knowledge / G. G. Altobelli, S. Van Noorden, A. Balato, V. Cimini // *Front Med* (Lausanne). – 2020. – No. 7. – P. 183. DOI: 10.3389/fmed.2020.00183.
8. Ogen-Shtern N. Copper Ions Ameliorated Thermal Burn-Induced Damage in ex vivo Human Skin Organ Culture / N. Ogen-Shtern, K. Chumin, E. Silberstein, G. Borkow // *Skin Pharmacol Physiol*. – 2021. – No. 34 (6). – P. 317–327. DOI: 10.1159/000517194.
9. Donut-like MOFs of copper/nicotinic acid and composite hydrogels with superior bioactivity for rh-bFGF delivering and skin wound healing / T. L. Wang, Z. F. Zhou, J. F. Liu [et al.] // *J Nanobiotechnology*. – 2021. – No. 19(1). – P. 275. DOI: 10.1186/s12951-021-01014-z.
10. Ogen-Shtern N. Increased pro-collagen 1, elastin, and TGF- β 1 expression by copper ions in an ex-vivo human skin model / N. Ogen-Shtern, K. Chumin, G. Cohen, G. Borkow // *J Cosmet Dermatol*. – 2020. – No. 19(6). – P. 1522–1527. DOI: 10.1111/jocd.13186.
11. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing / Y. An, S. Lin, X. Tan [et al.] // *Cell Prolif*. – 2021. – No. 54(3). – P. e12993. DOI: 10.1111/cpr.12993.
12. Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Seeded Biodegradable Hydrogel Scaffold Synthesized from Arginine-Based Polyester amide and Chitosan / B. V. Alapure, Y. Lu, M. He [et al.] // *Stem Cells Dev*. – 2018. – No. 27 (23). – P. 1605–1620. DOI: 10.1089/scd.2018.0106.
13. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis / J. Zhang, J. Guan, X. Niu [et al.] // *J Transl Med*. – 2015. – P. 13–49. DOI: 10.1186/s12967-015-0417-0.
14. Silk fibroin scaffolds seeded with Wharton's jelly mesenchymal stem cells enhance re-epithelialization and reduce formation of scar tissue after cutaneous wound healing / J. E. Millán-Rivero, C. M. Martínez, P. A. Romecín [et al.] // *Stem Cell Res Ther*. – 2019. – No. 10 (1). – P. 126. DOI: 10.1186/s13287-019-1229-6.
15. The effects of graphene and mesenchymal stem cells in cutaneous wound healing and their putative action mechanism / I. Lasocka, E. Jastrzębska, L. Szulc-Dąbrowska [et al.] // *Int J Nanomedicine*. – 2019. – No. 14. – P. 2281–2299. DOI: 10.2147/IJN.S190928.
16. Three-dimensional graphene foams loaded with bone marrow derived mesenchymal stem cells promote skin wound healing with reduced scarring / Z. Li, H. Wang, B. Yang [et al.] // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. – 2015. – 57. – P. 181–188. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.062.
17. Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration / B. Laverdet, L. Micallef, C. Lebreton [et al.] // *Pathol Biol* (Paris). – 2014. – No. 62 (2). – P. 108–117. DOI: 10.1016/j.patbio.2014.01.002.
18. Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration / Y. Ju, Y. Hu, P. Yang [et al.] // *Mater Today Bio*. – 2022. – 18. – P. 100522. DOI: 10.1016/j.mt-bio.2022.100522. PMID: 36593913; PMCID: PMC9803958.
19. Ojeh N.O. An in vitro skin model to study the effect of mesenchymal stem cells in wound healing and epidermal regeneration / N. O. Ojeh, H. A. Navsaria // *J Biomed Mater Res A*. – 2014. – No. 102 (8). – P. 2785–2792. DOI: 10.1002/jbm.a.34950.
20. Amniotic membrane and its epithelial and mesenchymal stem cells as an appropriate source for skin tissue engineering and regenerative medicine / B. Farhadhosseiniabadi, M. Farahani, T. Tayebi [et al.] // *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. – 2018. – No. 46 (Sup. 2). – P. 431–440. DOI: 10.1080/21691401.2018.1458730.
21. Construction of tissue engineered skin with human amniotic mesenchymal stem cells and human amniotic epithelial cells / S. C. Yu, Y. Y. Xu, Y. Li [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2015. – 19(23). – P. 4627–4635.
22. El Sadik A.O. The Effect of Mesenchymal Stem Cells and Chitosan Gel on Full Thickness Skin Wound Healing in Albino Rats: Histological, Immunohistochemical and Fluorescent Study / A.O. El Sadik, T.A. El Ghamrawy, T.I. Abd El-Galil // *PLoS One*. – 2015. – 10(9). – P. e0137544. DOI: 10.1371/journal.pone.0137544.
23. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing / L. Mazini, L. Rochette, B. Admou [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – 21(4). – P. 1306. DOI: 10.3390/ijms21041306. PMID: 32075181; PMCID: PMC7072889.
24. Ultrasmall CuS@BSA nanoparticles with mild photothermal conversion synergistically induce MSCs-differentiated fibroblast and improve skin regeneration / Y. Xiao, J. Peng, Q. Liu [et al.] // *Theranostics*. – 2020. – P. 10 (4). – P. 1500–1513. DOI: 10.7150/thno.39471. PMID: 32042318; PMCID: PMC6993219.
25. Kim W. S. The wound-healing and antioxidant effects of adipose-derived stem cells / W. S. Kim, B. S. Park, J. H. Sung // *Expert Opin Biol Ther*. – 2009. – No. 9 (7). – P. 879–887. DOI: 10.1517/14712590903039684.
26. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress / W.S. Kim, B.S. Park, H.K. Kim [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2008. – No. 49 (2). – P. 133–142. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.08.004.
27. Jiang L.W. Using human epithelial amnion cells in human de-epidermized dermis for skin regeneration / L. W. Jiang, H. Chen, H. Lu // *J Dermatol Sci*. – 2016. – P. 81(1). – P. 26–34. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.018.
28. Cell-imprinted substrates act as an artificial niche for skin regeneration / O. Mashinchian, S. Bonakdar, H. Taghinejad [et al.] // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2014. – No. 6 (15). – P. 13280–13292. DOI: 10.1021/am503045b.
29. Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into keratinocyte-like cells: engineering a stratified epidermis / C. Chavez-Munoz, K. T. Nguyen, W. Xu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – 8(12). – P. e80587. DOI: 10.1371/journal.pone.0080587.
30. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring / S. M. Karppinen, R. Heljasvaara, D. Gullberg [et al.] // *F1000Res*. – 2019. – No. 8. – P. F1000 Faculty Rev-787. DOI: 10.12688/f1000research.18293.1.
31. Hedgehog Signaling in Papillary Fibroblasts Is Essential for Hair Follicle Regeneration during Wound Healing / S. Frech, A. Forsthuber, A. Korosec [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2022. – No. 142(6). – P. 1737–1748.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2021.11.026.
32. Lingzhi Z. Biological approaches for hypertrophic scars / Z. Lingzhi, L. Meirong, F. Xiaobing // *Int Wound J*. –

2020. – No. 17 (2). – P. 405–418. DOI: 10.1111/iwj.13286.

33. Xue M. Dermal Fibroblast Heterogeneity and Its Contribution to the Skin Repair and Regeneration / M. Xue, R. Zhao, L. March, C. Jackson // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. – 2022. – No. 11(2). – P. 87–107. DOI: 10.1089/wound.2020.1287.

34. Woodley D. T. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing / D. T. Woodley // *Dermatol Clin*. – 2017. – No. 35 (1). – P. 95–100. DOI: 10.1016/j.det.2016.07.004.

35. Distinct Regulatory Programs Control the Latent Regenerative Potential of Dermal Fibroblasts during Wound Healing / S. Abbasi, S. Sinha, E. Labit [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2020. – 27(3). – P. 396–412.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2020.07.008.

36. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing / M. Hesketh, K. B. Sahin, Z. E. West, R. Z. Murray // *Int J Mol Sci*. – 2017. – No. 18 (7). – P. 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545.

37. Al Sadoun H. Macrophage Phenotypes in Normal and Diabetic Wound Healing and Therapeutic Interventions / H. Al Sadoun // *Cells*. – 2022. – No. 11 (15). – P. 2430. DOI: 10.3390/cells11152430.

38. Mechanotransduction and fibrosis / D. Duscher, Z. N. Maan, V. W. Wong [et al.] // *J Biomech*. – 2014. –

No. 47(9). – P. 1997–2005. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.03.031.

39. Ogawa R. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders / R. Ogawa, S. Akaishi // *Med Hypotheses*. – 2016. – 96. – P. 51–60. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.09.024.

40. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries / R. S. Chiang, A. A. Borovikova, K. King [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2016. – 24(3). – P. 466–477. DOI: 10.1111/wrr.12432.

41. Vascularization pattern in hypertrophic scars and keloids: a stereological analysis / T. Amadeu, A. Braune, C. Mandarim-de-Lacerda [et al.] // *Pathol Res Pract*. – 2003. – No. 199 (7). – P. 469–473. DOI: 10.1078/0344-0338-00447.

42. Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue / S. W. Yang, Z. J. Geng, K. Ma [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. – 2016. – No. 36(2). – P. 265–269. DOI: 10.1007/s11596-016-1578-7.

43. Jackson W. M. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing / W. M. Jackson, L. J. Nesti, R. S. Tuan // *Stem Cell Res Ther*. – 2012. – No. 3 (3). – P. 20. DOI: 10.1186/scrt111.

REFERENCES

1. Jobeili, L., Rousselle, P., Béal, D., Blouin, E., Roussel, A.M., Damour, O., & Rachidi, W. (2017). Selenium preserves keratinocyte stemness and delays senescence by maintaining epidermal adhesion. *Aging (Albany NY)*, 25;9(11), 2302–2315. DOI: 10.18632/aging.101322. PMID: 29176034; PMCID: PMC5723688.

2. Guillaumat-Prats, R. (2021). The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells*, 8;10(7), 1729. DOI: 10.3390/cells10071729. PMID: 34359898; PMCID: PMC8305394.

3. Arriagada, F., Nonell, S., & Morales, J. (2019). Silica-based nanosystems for therapeutic applications in the skin. *Nanomedicine (Lond)*, 14(16), 2243–2267. DOI: 10.2217/nnm-2019-0052. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411537.

4. Rousselle, P., Laigle, C., & Rousselet, G. (2022). The basement membrane in epidermal polarity, stemness, and regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1;323(6), C1807–C1822. DOI: 10.1152/ajpcell.00069.2022. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36374168.

5. Arriagada, F., & Morales, J. (2019). Limitations and Opportunities in Topical Drug Delivery: Interaction Between Silica Nanoparticles and Skin Barrier. *Curr Pharm Des*, 25(4), 455–466. DOI: 10.2174/1381612825666190404121507. PMID: 30947656.

6. Hooshmand, S., Mollazadeh, S., Akrami, N., Ghanad, M., El-Fiqi, A., Bano, ... & Kargozar, S. (2021). Mesoporous Silica Nanoparticles and Mesoporous Bioactive Glasses for Wound Management: From Skin Regeneration to Cancer Therapy. *Materials (Basel)*, 17, 14(12), 3337. DOI: 10.3390/ma14123337. PMID: 34204198; PMCID: PMC8235211.

7. Altobelli, G.G., Van Noorden, S., Balato, A., & Cimini, V. (2020). Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human

Skin: Current Knowledge. *Front Med (Lausanne)*, 12(7), 183. DOI: 10.3389/fmed.2020.00183. PMID: 32478084; PMCID: PMC7235401.

8. Ogen-Shtern, N., Chumin, K., Silberstein, E., & Borkow, G. (2021). Copper Ions Ameliorated Thermal Burn-Induced Damage in ex vivo Human Skin Organ Culture. *Skin Pharmacol Physiol*, 34(6), 317–327. DOI: 10.1159/000517194. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237749.

9. Wang, T.L., Zhou, Z.F., Liu, J.F., Hou, X.D., Zhou, Z., Dai, Y.L., ... & Zheng, L.P. (2021). Donut-like MOFs of copper/nicotinic acid and composite hydrogels with superior bioactivity for rh-bFGF delivering and skin wound healing. *J Nanobiotechnology*, 9;19(1), 275. DOI: 10.1186/s12951-021-01014-z. PMID: 34503490; PMCID: PMC8427876.

10. Ogen-Shtern, N., Chumin, K., Cohen, G., & Borkow, G. (2020). Increased pro-collagen 1, elastin, and TGF- β 1 expression by copper ions in an ex-vivo human skin model. *J Cosmet Dermatol*, 19(6), 1522–1527. DOI: 10.1111/jocd.13186. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31603269.

11. An, Y., Lin, S., Tan, X., Zhu, S., Nie, F., Zhen, Y., ... & Wu, J. (2021). Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing. *Cell Prolif*, 54(3), e12993. DOI: 10.1111/cpr.12993. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33458899; PMCID: PMC7941238.

12. Alapure, B.V., Lu, Y., He, M., Chu, C.C., Peng, H., Muhale, F., ... & Hong, S. (2018). Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Seeded Biodegradable Hydrogel Scaffold Synthesized from Arginine-Based Polyester amide and Chitosan. *Stem Cells Dev*, 1;27(23), 1605–1620. DOI: 10.1089/scd.2018.0106. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30215325; PMCID: PMC6276600.

13. Zhang, J., Guan, J., Niu, X., Hu, G., Guo, S., Li, Q., ... & Wang, Y. (2015). Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med*, 1(13), 49. DOI: 10.1186/s12967-015-0417-0. PMID: 25638205; PMCID: PMC4371881.
14. Millán-Rivero, J.E., Martínez, C.M., Romecín, P.A., Aznar-Cervantes, S.D., Carpes-Ruiz, M., Cenis, J.L., ... & García-Bernal, D. (2019). Silk fibroin scaffolds seeded with Wharton's jelly mesenchymal stem cells enhance re-epithelialization and reduce formation of scar tissue after cutaneous wound healing. *Stem Cell Res Ther*, 27;10(1), 126. DOI: 10.1186/s13287-019-1229-6. PMID: 31029166; PMCID: PMC6487033
15. Lasocka, I., Jastrzębska, E., Szulc-Dąbrowska, L., Skibniewski, M., Pasternak, I., Kalbacova, M.H., & Skibniewska, E.M. (2019). The effects of graphene and mesenchymal stem cells in cutaneous wound healing and their putative action mechanism. *Int J Nanomedicine*, 1(14), 2281-2299. DOI: 10.2147/IJN.S190928. PMID: 31015759; PMCID: PMC6448540
16. Li, Z., Wang, H., Yang, B., Sun, Y., & Huo, R. (2015). Three-dimensional graphene foams loaded with bone marrow derived mesenchymal stem cells promote skin wound healing with reduced scarring. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 1(57), 181-8. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.062. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26354253
17. Laverdet, B., Micallef, L., Lebreton, C., Mollard, J., Lataillade, J.J., Coulomb, B., & Desmoulière, A. (2014). Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration. *Pathol Biol (Paris)*, 62(2), 108-17. DOI: 10.1016/j.patbio.2014.01.002. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24661975.
18. Ju, Y., Hu, Y., Yang, P., Xie, X., & Fang, B. (2022). Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Mater Today Bio*, 21(18), 100522. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100522. PMID: 36593913; PMCID: PMC9803958.
19. Ojeh, N.O., & Navsaria, H.A. (2014). An in vitro skin model to study the effect of mesenchymal stem cells in wound healing and epidermal regeneration. *J Biomed Mater Res A*, 102(8), 2785-92. DOI: 10.1002/jbm.a.34950. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24115470.
20. Farhadihosseinabadi, B., Farahani, M., Tayebi, T., Jafari, A., Biniazan, F., Modaresifar, K., ... & Niknejad, H. (2018). Amniotic membrane and its epithelial and mesenchymal stem cells as an appropriate source for skin tissue engineering and regenerative medicine. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 46(sup2), 431-440. DOI: 10.1080/21691401.2018.1458730. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29687742.
21. Yu, S.C., Xu, Y.Y., Li, Y., Xu, B., Sun, Q., Li, F., & Zhang, X.G. (2015). Construction of tissue engineered skin with human amniotic mesenchymal stem cells and human amniotic epithelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(23), 4627-35. PMID: 26698261.
22. El Sadik, A.O., El Ghamrawy, T.A., & Abd El-Galil, T.I. (2015). The Effect of Mesenchymal Stem Cells and Chitosan Gel on Full Thickness Skin Wound Healing in Albino Rats: Histological, Immunohistochemical and Fluorescent Study. *PLoS One*, 24;10(9), e0137544. DOI: 10.1371/journal.pone.0137544. PMID: 26402454; PMCID: PMC4581728.
23. Mazini, L., Rochette, L., Admou, B., Amal, S., & Malka, G. (2020). Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci*, 14;21(4), 1306. DOI: 10.3390/ijms21041306. PMID: 32075181; PMCID: PMC7072889.
24. Xiao, Y., Peng, J., Liu, Q., Chen, L., Shi, K., Han, R., ... & Qian, Z. (2020). Ultrasmall CuS@BSA nanoparticles with mild photothermal conversion synergistically induce MSCs-differentiated fibroblast and improve skin regeneration. *Theranostics*, 1;10(4), 1500-1513. DOI: 10.7150/thno.39471. PMID: 32042318; PMCID: PMC6993219.
25. Kim, W.S., Park, B.S., & Sung, J.H. (2009). The wound-healing and antioxidant effects of adipose-derived stem cells. *Expert Opin Biol Ther*, 9(7), 879-87. DOI: 10.1517/14712590903039684. PMID: 19522555.
26. Kim, W.S., Park, B.S., Kim, H.K., Park, J.S., Kim, K.J., Choi, J.S., ... & Sung, J.H. (2008). Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci*, 49(2), 133-42. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.08.004. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17870415.
27. Jiang, L.W., Chen, H., & Lu, H. (2016). Using human epithelial amnion cells in human de-epidermized dermis for skin regeneration. *J Dermatol Sci*, 81(1), 26-34. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.018. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26596214.
28. Mashinchian, O., Bonakdar, S., Taghinejad, H., Satarifard, V., Heidari, M., Majidi, M., ... & Mahmoudi, M. (2014). Cell-imprinted substrates act as an artificial niche for skin regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 13;6(15), 13280-92. DOI: 10.1021/am503045b. Epub 2014 Jul 10. PMID: 24967724.
29. Chavez-Munoz, C., Nguyen, K.T., Xu, W., Hong, S.J., Mustoe, T.A., & Galiano, R.D. (2013). Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into keratinocyte-like cells: engineering a stratified epidermis. *PLoS One*, 2; 8(12), e80587. DOI: 10.1371/journal.pone.0080587. PMID: 24312483; PMCID: PMC3846628.
30. Karppinen, S.M., Heljasvaara, R., Gullberg, D., Tasanen, K., & Pihlajaniemi, T. (2019). Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res*, 5(8), F1000 Faculty Rev-787. DOI: 10.12688/f1000research.18293.1. PMID: 31231509; PMCID: PMC6556993.
31. Frech, S., Forsthuber, A., Korosec, A., Lipp, K., Kozumov, V., & Lichtenberger, B.M. (2022). Hedgehog Signaling in Papillary Fibroblasts Is Essential for Hair Follicle Regeneration during Wound Healing. *J Invest Dermatol*, 142(6), 1737-1748.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2021.11.026. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922948.
32. Lingzhi, Z., Meirong, L., & Xiaobing, F. (2020). Biological approaches for hypertrophic scars. *Int Wound J*, 17(2), 405-418. DOI: 10.1111/iwj.13286. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860941; PMCID: PMC7948781.
33. Xue, M., Zhao, R., March, L., & Jackson, C. (2022). Dermal Fibroblast Heterogeneity and Its Contribution to the Skin Repair and Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 11(2), 87-107. DOI: 10.1089/wound.2020.1287. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33607934
34. Woodley, D.T. (2017). Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin*, 35(1), 95-100. DOI: 10.1016/j.det.2016.07.004. PMID: 27890241.
35. Abbasi, S., Sinha, S., Labit, E., Rosin, N.L., Yoon, G., Rahmani, W., ... & Biernaskie, J. (2020). Distinct Regulatory

- Programs Control the Latent Regenerative Potential of Dermal Fibroblasts during Wound Healing. *Cell Stem Cell*, 3;27(3), 396-412.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2020.07.008. Epub 2020 Aug 4. Erratum in: *Cell Stem Cell*, 2021 Mar 4;28(3):581-583. PMID: 32755548.
36. Hesketh, M., Sahin, K.B., West, Z.E., & Murray, R.Z. (2017). Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci*, 17;18(7), 1545. DOI: 10.3390/ijms18071545. PMID: 28714933; PMCID: PMC5536033.
37. Al Sadoun, H. (2022). Macrophage Phenotypes in Normal and Diabetic Wound Healing and Therapeutic Interventions. *Cells*, 5;11(15), 2430. DOI: 10.3390/cells11152430. PMID: 35954275; PMCID: PMC9367932.
38. Duscher, D., Maan, Z.N., Wong, V.W., Rennert, R.C., Januszyk, M., Rodrigues, M., ... & Gurtner, G.C. (2014). Mechanotransduction and fibrosis. *J Biomech*, 27;47(9), 1997-2005. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.03.031. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24709567; PMCID: PMC4425300.
39. Ogawa, R., & Akaishi, S. (2016). Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis - Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses*, 96, 51-60. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.09.024. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27959277.
40. Chiang, R.S., Borovikova, A.A., King, K., Banyard, D.A., Lalezari, S., Toronto, J.D., ... & Widgerow, A.D. (2016). Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen*, 24(3), 466-77. DOI: 10.1111/wrr.12432. Epub 2016 May 6. PMID: 27027596; PMCID: PMC5802966
41. Amadeu, T., Braune, A., Mandarim-de-Lacerda, C., Porto, L.C., Desmoulière, A., & Costa, A. (2003). Vascularization pattern in hypertrophic scars and keloids: a stereological analysis. *Pathol Res Pract*, 199(7), 469-73. DOI: 10.1078/0344-0338-00447. PMID: 14521263.
42. Yang, S.W., Geng, Z.J., Ma, K., Sun, X.Y., & Fu, X.B. (2016). Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 36(2), 265-269. DOI: 10.1007/s11596-016-1578-7. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27072974.
43. Jackson, W.M., Nesti, L.J., & Tuan, R.S. (2012). Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther*, 3;3(3), 20. DOI: 10.1186/scrt111. PMID: 22668751; PMCID: PMC3392767.

CURRENT ASPECTS OF REPARATIVE REGENERATION OF SKIN: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

©V. D. Voloshyn¹, O. S. Voloshyn², M. I. Shanaida¹, Yu. S. Smorshchok¹, M. V. Voloshyn³

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine¹

Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University²

Khmelnitskyi Regional Cancer Center³

SUMMARY. During ontogenesis, the epidermis is constantly affected by a wide range of environmental factors that can potentially cause negative consequences of various nature: changes of skin homeostasis, dystrophic, destructive, atrophic changes, premature aging, wound formation, etc. Such environmental factors are traumatic injuries, solar radiation, pathogens of infectious diseases, exposure to high and low environmental temperatures, aggressive chemicals, and others. The high frequency of skin trauma stimulates research into the peculiarities of the structural and functional organization of damaged skin and the development of methods for optimizing the reparative regeneration of the skin with the use of modern technologies.

The aim – to analyze modern literature data on the structural and physiological aspects of skin regeneration and the possibilities of their stimulation.

Material and Methods. The method of system analysis and the analytical method of searching and researching information acquired from scientometric databases and search systems of scientific information are used.

Results. The main directions of theoretical and experimental research of the modern biology and medicine, dedicated to reparative regeneration of skin, are the following: the use of stem cells and their derivatives – exosomes, the development of nanotechnology, in particular, the use of silica nanoparticles, the design of skin substitutes. It has also been proven that selenium and copper compounds have a positive effect for increasing the overall resistance of the skin. The use of mesenchymal stem cells and stem cells of adipose origin contribute to angiogenesis, the adequate course of inflammation and immune response, stimulate cell proliferation and re-epithelialization. A promising direction is work on the creation of bioengineered skin substitutes with adequate morpho-physiological characteristics.

Conclusions. The study of structural and physiological aspects of reparative skin regeneration is relevant, given the high percentage of skin injuries and the imperfection of existing methods of promoting the healing of significant skin defects. Prospective directions for solving this problem are the search for sources of undifferentiated cells, the development of effective methods of their proliferation and differentiation, the creation of skin substitutes, the improvement of methods of treating skin wounds, and the prevention of the development of fibrous scars.

KEY WORDS: skin; reparative regeneration; stem cells; exosomes; wound healing; bioengineered skin substitute.

Отримано 15.10.2024

Електронна адреса для листування: voloshynv@tdmu.edu.ua