

DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1151

УДК 6:616-001



Научная статья

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ПРЕПАРАТОВ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЖНОГО ПОКРОВА ПРИ ТРАВМЕ

О.Б. Жданова, Е.Б. Дунаева, М.П. Разин, И.И. Окулова

Обоснование. Изучение реакции ткани (эпидермиса и дермы) на введение препаратов стимуляторов регенерации (ПСР) при травмах является актуальным как для разработки раневых покрытий, так и схем лечения травматического процесса. В настоящем исследовании особое внимание уделяется процессу стимуляции стволовых клеток в волосяном сосочке, играющим важную роль в восстановлении кожных структур и изучению морфологических изменений эпидермиса и дермы в динамике при травме.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента были сформированы опытные группы: ожоговая модель без лечения; ожоговая модель с препаратом ПСР (пероральное введение и покрытие раны); опытная группа с нанесением линейной раны с лечением ПСР, опытная группа аналогичное воспроизведение раны без наложения шва с ПСР, контрольная группа аналогичное воспроизведение раны без лечения с наложением шва, контрольная группа - аналогичное воспроизведение раны без лечения и без наложения шва. Животных из эксперимента выводили методом ингаляции эфирных паров в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board). Были взяты фрагменты ткани из участка термической травмы и здоровой ткани для приготовления гистологических препаратов. Изготовление парафиновых гистологических срезов толщиной 5-7 мкм проводили по общепринятым стандартным методикам. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Фотографии сделаны с использованием системы Vision Bio (Epi 2014г.) и окрашены гематоксилин-эозином, которые исследовались под увеличением $\times 100$. Полученные данные обрабатывали с использованием пакетов программ MS Excel и Statgraphics общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследований. При воспроизведении термической травмы В контрольной группе на 14 сутки в пределах исследуемого материала в части полей зрения эпидермис отсутствует, слои замещены соединительно-тканными тяжами, визуализируется рубцовая ткань. Дерма умеренно отечная, с нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрация выражена слабо, в сосочковом и сетчатом слое представлена равномерно, встречаются единичные апоптотические тельца. Участков кровоизлияний не выявлено, но кровеносные сосуды расширены. В то время как в опытной группе имеются признаки восстановления микроциркуляции с большим количеством сосудов и более выраженным слоем эпидермиса. При исследовании рубцов после линейной раны обнаружено, что у животных не получавших терапию имеется тонкий рубец, а у животных, получавших ПСР последствия хирургического вмешательства не визуализируются.

Заключение. Изучена динамика раневого процесса на фоне применения опытного образца ПСР (мази, с содержанием регенерационного комплекса). При лечении ожоговых и линейных ран в эксперименте выявлена эффективность данного регенерационного комплекса в опытном образце в сравнении с контрольной группой у лабораторных животных. Установлено, что при лечении как ожоговых, так и линейных ран при помощи экспериментальной мази с ПСР, сокращается срок заживления ран за счет более активного формирования микроциркуляторного русла и раннего начала эпителизации.

Ключевые слова: кожа; травма; регенерация; термическая травма; ожог; линейная рана

Для цитирования. Жданова О.Б., Дунаева Е.Б., Разин М.П., Окулова И.И. К вопросу о влиянии препаратов стимуляции регенерации на восстановление кожного покрова при травме // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2024. Т. 16, №3. С. 114-132. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1151

Original article

ON THE QUESTION OF THE EFFECT OF REGENERATION STIMULATION DRUGS ON THE RESTORATION OF THE SKIN IN CASE OF INJURY

O.B. Zhdanova, E.B. Dunaeva, M.P. Razin, I.I. Oculova

Background. The study of the reaction of tissue (epidermis and dermis) to the medication of regeneration stimulants (MSR) in injuries is relevant both for the

development of wound coatings and treatment regimens for the traumatic process. In this study, special attention is paid to the process of stimulation of stem cells in the hair papilla, which play an important role in the restoration of skin structures. The aim of the study was also to study the morphological changes of the epidermis and dermis in the dynamics of trauma.

Materials and methods. To conduct the experiment, experimental groups were formed: a burn model without treatment; a burn model with a MSR preparation (oral administration and wound coating); an experimental group with a linear wound with MSR treatment, an experimental group similar reproduction of a wound without suturing with MSR, a control group similar reproduction of a wound without treatment with suturing, a control group - similar reproduction of the wound without treatment and without suturing. Animals were removed from the experiment by inhalation of ether vapors in accordance with the "Rules for carrying out work using experimental animals" and in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board). Tissue fragments were taken from the site of thermal trauma and healthy tissue for the preparation of histological preparations. The production of paraffin histological sections with a thickness of 5-7 microns was carried out according to generally accepted standard methods. The sections were stained with hematoxylin and eosin. The photos were taken using the Vision Bio system (Epi 2014) and stained with hematoxylin-eosin, which were examined under x100 magnification. The obtained data were processed using MS Excel and Statgraphics software packages using generally accepted methods of statistics.

Results. When reproducing thermal trauma In the control group on day 14, there is no epidermis in part of the visual fields within the studied material, the layers are replaced by connective tissue strands, scar tissue is visualized. The dermis is moderately edematous, with neutrophilic and lymphocytic infiltration is weakly expressed, in the papillary and reticular layer it is evenly represented, there are single apoptotic corpuscles. No areas of hemorrhage were detected, but the blood vessels were dilated. While in the experimental group there are signs of restoration of microcirculation with a large number of vessels and a more pronounced layer of the epidermis. When examining scars after a linear wound, it was found that animals who did not receive therapy have a thin scar, and in animals who received MSR, the consequences of surgical intervention are not visualized.

Conclusion. The dynamics of the wound process was studied when using a prototype ointment containing a regeneration complex in the treatment of burn and linear wounds in an experiment. The effectiveness of the regenerative com-

plex of a prototype ointment for the treatment of experimental burn and linear wounds in laboratory animals in comparison with the control group was revealed. It has been established that in the treatment of burn and linear wounds with experimental ointment, the healing period of burn wounds is reduced due to more active formation of the microcirculatory bed and the early onset of epithelization.

Keywords: skin; injury; regeneration; thermal injury; burn; linear wound

For citation. Zhdanova O.B., Dunaeva E.B., Razin M.P., Oculova I.I. *On the Question of the Effect of Regeneration Stimulation Drugs on the Restoration of the Skin in Case of Injury. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 114-132. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1151*

Введение

В настоящее время изменились условия боевых действий: от крупномасштабных войн произошел переход к конфликтам низкой интенсивности, в связи с чем современная медицина столкнулась с необходимостью внедрения новых стратегий лечения травм, использующих самые передовые технологии мирного времени, направленные на активацию регенераторных процессов, позволяющие максимально быстро восстанавливать поврежденные органы и ткани. В связи с тем, что регенерация тканей является наиважнейшим аспектом современных исследований, оценили эффективность применения опытного образца - препарата стимулятора регенерации (ПСР): лиотритона (лиофилизированный препарат из культуры клеток тритона с электромагнитной обработкой) для лечения ран различного генеза у лабораторных животных (белых беспородных крыс).

Изучение реакции тканей кожи (эпидермиса и дермы) на введение стимуляторов регенерации при травмах является актуальным как для разработки раневых покрытий, так и совершенствования схем лечения травматического процесса. В настоящем исследовании особое внимание уделяется процессу активации стволовых клеток тканей кожи, играющим наиважнейшую роль в восстановлении кожных структур. Общепризнано, что в современной комбустиологии основой терапии поверхностных ожогов является стимуляция регенеративных процессов и восстановление гемодинамики в тканях. Известно, что в результате высвобождения продуктов распада и медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), действующих на рецепторы кровеносных сосудов, развивается стойкая гиперемия с нарастанием проницаемости всех слоев стенки кровеносных сосудов [9-15]. Цитокины, главным об-

разом, трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta, TGF- β), обуславливают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления (в первую очередь нейтрофилов,двигающихся при помощи хемотаксиса и ортотаксиса в сторону активного повреждения). Также проникают в эту зону макрофаги, которые активизируются и совместно с лимфоцитами и начинают вырабатывать ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин 2 (IL-2), интерфероны (IFN), в частности, IFN- γ , фактор некроза опухоли (TNF) - TNF- α и др. [11, 15-25] Следствием является развитие воспалительного процесса, с классическими клиническими признаками (артериальная и венозная гиперемия, отек, повышение температуры, наличие боли и расстройство функций). Параллельно развитию картины воспаления начинается, аутолитическое очищение раны, тучные клетки (ТК) высвобождают биологически активные вещества, которые расщепляют некротические массы, а фагоциты (макрофаги и нейтрофилы) уничтожают патогены, пораженные клетки и фрагменты ткани, выделяют факторы тканевого роста и цитокины. Таким образом, в процессе воспаления освобождается место для дальнейшей миграции и пролиферации клеток. В результате клеточной кооперации возрастает активность фибробластов, гладких мышечных клеток кровеносных сосудов и эндотелиальных клеток, начинают формироваться коллагеновые и эластиновые волокна, а также усиленно образуются новые кровеносные сосуды в пораженном участке. Наряду с рассасыванием экссудата вместе с некротизированными тканями и продуктами распада, в этот период активизируются процессы замещения поврежденных клеток и межклеточного матрикса [12, 15, 20-27]. Кроме того, нейтрофилы, моноциты и макрофаги выделяют активные формы кислорода (ОН-, H₂O₂, O₂), обладающие мощным антибактериальным эффектом [12, 15, 20-27]. Особенно важно восстановление микроциркуляции в пораженных тканях, так как в этом случае уменьшается ацидоз и усиливается выведения токсических продуктов, в результате чего уменьшается выраженность патологических изменений в целом [1-9,10]. Таким образом, при травмах (механических и термических), помимо манипуляций, направленных на удаления некротизированных тканей, бактерий и др., крайне актуально исследовать возможность применения препаратов, стимулирующие регенеративные процессы [5, 25-33].

Целью исследования было изучение морфологических изменений эпидермиса и дермы в динамике при травме, при оценке общего состояния животных и планиметрического исследования, а также до-

казать эффективность применения ПСР при экспериментальном воспроизведении термических травм и линейных ран.

Материалы и методы исследования

Все эксперименты на животных осуществлялись в медико-биологическом центре биомоделирования МБЦ ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Для воспроизведения экспериментальных ран были отобраны беспородные белые крысы-самцы, массой от 320 до 350 грамм. Для проведения всех доклинических исследований руководствовались соответствующими нормативными документами (Правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board) [34]. Исследование проводилось на 48 крысах, которые содержались в условиях, соответствующих зоотехническим нормам: температура воздуха +20–22°C, влажность 55–60%. Крысы содержались в клетках индивидуально, в качестве подстилки использовали древесные пеллеты и стружки. Все экспериментальные животные получали полнорационные гранулированные корма, сбалансированные по микро-макроэлементам и витаминам, и имели свободный доступ к воде (круглосуточно). Животные находились в стандартных условиях 12-часового цикла освещения с 08:00 до 20:00. Экспериментальное моделирование линейных ран осуществляли на основе методик воспроизведения раневого процесса и ожога на лабораторных животных КГМУ [5, 6, 8]. Всех животных разделили на 6 групп равной численности (по 8 животных): воспроизводили термическую травму без лечения (группа №1) и опытная №2, с воспроизведением аналогичной травмы и с введением препарата ПСР, у групп № 3-6 воспроизводили травму – «линейная рана».

На участке, в области спины у животных всех групп удаляли шерсть. Моделирование первого эксперимента (термическая травма) проводили по классической методике воспроизведения ожога на лабораторных животных: пустую стеклянную пробирку с площадью сечения 3,8 см², длиной 25 см заполняли горячей водой, помещали в кипящую (100°C) воду на 2/3 высоты, прогревали в течение 1 мин. и в вертикальном положении создавали плотный контакт с оголенным участком кожи животного, находящегося под действием наркоза, на 30 секунд до термической трав-

матизации тканей, соответствующей приблизительно 3 степени ожога. Сразу после моделирования ожога на всю раневую поверхность животных группы № 2 наносили опытный образец мази с ПСР и выпаивали препарат внутрь в дозе 0,3 мл на животное. Продолжительность экспериментальной терапии и наблюдения у животных составляла 14 суток.

Линейную рану воспроизводили скальпелем под местной анестезией (с 3-й по 6-ю группы). Опытным группам №3 и №5 (по 8 животных в каждой) наносили линейные раны с лечением ПСР. Под эфирным наркозом на дорсальной поверхности тела наносили стандартные полнослойные кожные раны площадью 20 мм. Волосистой покров предварительно удаляли и на кожу с помощью трафарета наносили контуры дефекта. Затем скальпелем воспроизводили полнослойный дефект кожи и наложение шва (группы №3 и №4). Раневая поверхность составляла менее 10% от площади тела животного. В опытной группе №5 ($n = 8$) наносили линейные раны, как и в предыдущем опыте, однако, воспроизведение раны осуществляли без наложения шва, а в контрольной группе № 6 ($n = 8$) воспроизводили рану без лечения и без наложения шва. Наблюдение осуществляли ежедневно, во время дачи препарата и обработки раневой поверхности, контрольными точками в исследовании были выбраны первые, десятые, четырнадцатые сутки с момента нанесения комбинированной травмы, линейные раны измеряли на 1 и 7 сутки.

Планиметрическое исследование. Для оценки эффективности местного лечения ожоговых ран применяли планиметрию на копировальной бумаге по методу Л.Н. Поповой, в модификации КГМУ (2023). С этой целью до начала лечения точно определяли площадь раны методом накладывания стерильного листа полиэтиленовой пленки и переносили на нее контуры кожного дефекта. Данное изображение раны переносили на лист миллиметровой бумаги, и подсчитывали количество квадратов (мм^2), заключенных внутри границ контура. Животных из эксперимента выводили методом ингаляции эфирных паров в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board) [34]. Сразу после выведения из опыта, у крыс были взяты фрагменты ткани из участка термической травмы или линейной раны и здоровой ткани для приготовления гистологических препаратов. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине с дальнейшим, обезвоживанием с использованием этанола возрастающей концентрации (60%,

70%, 80%, и 94%) и ксилола, с дальнейшим пропитыванием смесью парафин-ксилон, и заключением в парафин. Изготовление парафиновых гистологических срезов толщиной 5-7 мкм проводили по общепринятым стандартным методикам (на санном микротоме МС-2). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Фотографии сделаны с использованием системы Vision Bio (Epi 2014г.) и окрашены гематоксилин-эозином, которые исследовались под увеличением $\times 10$ и $\times 100$. Полученные данные обрабатывали с использованием пакетов программ MS Excel и Statgraphics общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследований

После моделирования ран (термической травмы и линейных) все экспериментальные животные хорошо перенесли наркоз и по прошествии 30-35 минут животных исследовали в тестах «Открытое поле». Крысы опытных и контрольных групп были одинаково активны: их поведение (вертикальные стойки, потребление корма и воды, и дефекации) практически не отличалось во всех группах, а также все животные активно исследовали окружающую среду, имели практически одинаковую двигательную активность, в т.ч. ориентированную к собственному телу (грумминг).

В течение получаса после воздействия термического фактора (горячей пробирки) в месте контакта с кожей формировался участок сухого коагуляционного некроза и образовывался струп белесоватого цвета с тонкой, нежной корочкой. Площадь ожога после моделирования в среднем по всем группам составила $395,18 \pm 13,08$ мм².

На четырнадцатые сутки отбирали образцы кожи у животных всех групп (с 1 по 6-ю), при одновременном выведении их из эксперимента. При моделировании ожога, в 1-е сутки после воспроизведения во всех группах ожоговая рана имела четкие границы с классическими возвышениями и уплотнениями струпа. Цвет струпа в опытной группе был буровато-коричневый, плотный при пальпации, без выделения экссудата при надавливании, а в контрольной группе кожа в месте ожога более яркого красновато-бурого цвета, и имеется отечность. На 10-е сутки у всех животных контрольной группы состояние струпов значительно не изменилась, а у крыс опытной группы (№2) наблюдали начало отхождения струпов по краю раны. При надавливании экссудат не выделяется, отека также не отмечено. На 14-е сутки в опытной группе струпы отошли, раны были значительно меньше контроля (рис. 1.1 и 1.2).

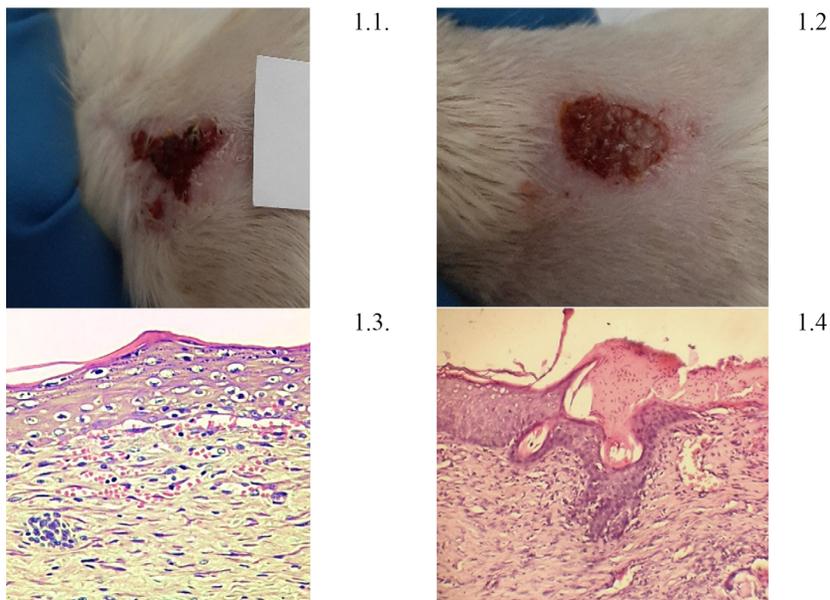


Рис. 1. Вид раны на 14 сутки (экспериментальная группа - 1.1. – в натуральную величину, 1.3. – гистологический препарат x100 с большим количеством сосудов и более выраженным слоем эпидермиса, контроль -1.2. в натуральную величину, 1.4. - гистологический препарат x100 с выраженным струпом)

У животных контрольной группы при макроанатомических исследованиях рана имела следующий вид: раневой струп по всему диаметру раны отошел, но крепко держался на поверхности раны (рис. 1.2). В контрольной группе на 14-е сутки в пределах исследуемого материала в части полей зрения эпидермис отсутствует, слои замещены соединительно-тканными тяжами, визуализируется рубцовая ткань (рис. 1).

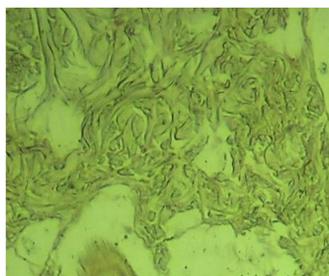
Дерма умеренно отечная, с нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией выражена слабо, в сосочковом и сетчатом слое представлена равномерно, встречаются единичные апоптотические тельца. Участков кровоизлияний не выявлено, но кровеносные сосуды расширены. В то время как в опытной группе имеются признаки восстановления микроциркуляции с большим количеством сосудов и более выраженным слоем эпидермиса.

При исследовании рубцов после нанесения линейной раны обнаружено, что у животных, не получавших терапию имеется тонкий рубец, а

у животных, получавших ПСР последствия хирургического вмешательства не визуализируются. Планиметрические исследования показали, что у животных опытных групп регенераторные процессы были намного активнее, чем в контрольной группе. Макроанатомические изменения раны отмечали на 2-й, 7-й, 14-й дни, на 2-й день отличия во всех группах незначительны, на 7-й день в опытной группе без наложения шва длина раны составила $1,16 \pm 0,23$ см, ширина $0,36 \pm 0,06$ см; с наложением шва $0,15 \pm 0,1$ см соответственно, длина, и $0,018 \pm 0,05$ см, ширина, причем у 2 животных отсутствовал рубец. В контрольной группе длина составила $0,73 \pm 0,1$ см, ширина – $0,65 \pm 0,1$ см в группе без наложения шва, а с наложением шва $0,7 \pm 0,1$ см и $0,075 \pm 0,05$ см соответственно. Морфология кожи при моделировании линейной раны с наложением шва у контрольных крыс и у опытных животных на 14-е сутки имела значительные отличия в опытных и контрольных группах, у которых визуально определялся незначительный дефект кожи в области манипуляций, в то время как у крыс опытных групп он практически не выявлялся. Процессы регенерации в опытной группе подтверждались гистологическими исследованиями: утолщение эпидермиса и увеличение количества фибробластов, а сама дерма представлена плотной неоформленной соединительной тканью, в то время как в контрольной группе волокна расположены параллельно друг другу, что характерно для рубцовой ткани (рис. 2).



1



2

Рис. 2. Дерма в контрольной (1) и опытной (2) группе на 14 сутки (гистологический препарат $\times 100$)

Обсуждение

На основании проведенных макроанатомических и гистологических исследований выявлены значительные отличия в опытных и контрольных группах. Визуальная оценка динамики смоделированного раневого процес-

са, подтвержденная планиметрическими измерениями, указывает на то, что регенеративные процессы в группах с применением экспериментального лечения протекают с более высокой скоростью. Гистологически более выраженный регенеративный эффект отмечается во всех опытных группах. В процессе регенерации помимо ускорения регенерации эпителия, также принимает огромное значение восстановление микроциркуляции в участке травмы. При стимуляции регенерации кровообращение восстанавливается как за счет увеличения количества капилляров, так и за счет скорости их роста. Выраженные процессы регенерации отмечаются сразу после травмы и продолжают нарастать к 14-му дню [5-10]. Учитывая вышесказанное, при лечении травм (ожоговых, линейных ран и др.) в настоящее время наиболее эффективны материалы, активирующие регенерацию, такие как полимеры природного происхождения (коллагены, препараты гиалуроновой кислоты, и др.) [30-33]. Эти биоактивные материалы ускоряют регенерацию и регулируют фазы заживления, взаимодействуя с клетками за счет своих структурных свойств (молекулярная масса, количество и состав функциональных групп, упругость и прочность) [23-31]. Стимуляторы регенерации также могут модулировать клеточные сигнальные пути, влияющие на процессы восстановления (рост, дифференциацию и восстановление функций коллагеновых и эластических волокон, и клеток, в первую очередь фибробластов, кератиноцитов, и эндотелиальных клеток) [23-28]. В этой связи актуальны исследования, направленные на расширение спектра действия биоактивных раневых покрытий, что открывает новые возможности для применения биоактивных полимеров (коллаген, хитозан, альгинат, ПСР из тканей земноводных и др.) при разработке раневых покрытий местного лечения ран, в том числе с признаками некроза, и инфицированных. Данные препараты, помимо стимуляции регенерации, обладают антибактериальными, противовоспалительными эффектами, ускоряют процесс заживления. Таким образом, введение ПСР позволяет сократить сроки выздоровления и минимизировать последствия травмы, поэтому дальнейшие исследования в области поиска новых активаторов регенерации крайне актуальны [30-33].

Выводы

1. Изучена динамика раневого процесса на фоне применения опытного образца ПСР (мази, с содержанием регенерационного комплекса)
2. При лечении ожоговых и линейных ран в эксперименте выявлена эффективность данного регенерационного комплекса в опытном образце в сравнении с контрольной группой у лабораторных животных.

3. Установлено, что при лечении как ожоговых, так и линейных ран при помощи экспериментальной мази с ПСР, сокращается срок заживления ран за счет более активного формирования микроциркуляторного русла и раннего начала эпителизации.

Список литературы

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». 2014. 120 с.
2. Андреева И.В., Телия В.Д. Возрастные особенности порталльной гемодинамики у крыс // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. Т. 14. № 3. С. 105-122. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2022-14-3-105-122>
3. Гильмутдинова И.Р., Костромина Е.Ю., Якупова Р.Д., Еремин П.С. Разработка наноструктурированного биопластического материала для комбустиологии // Биотехнология. 2020. Т. 36, № 4. С. 65-68. <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2020-36-4-65-68>
4. Жданова О.Б., Рыболовлева А.А., Тоинова С.А., Дунаева Е.Б., Мутушвили Л.Р., Часовских О.В. Перспективы применения препаратов из мха в качестве стимуляторов регенерации // Экология родного края: проблемы и пути их решения. Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Киров, 2023. С. 305-309.
5. Жданова О.Б., Дунаева Е.Б., Бизяев П.Д., Вишняков А.В., Акаева Т.В. Изучение влияния препаратов-стимуляторов на регенерацию кожи при термической травме // Вятский медицинский вестник. 2023. № 2 (78). С. 69-74.
6. Жданова О.Б., Дунаева Е.Б., Часовских О.В., Окулова И.И., Березина Ю.А., Кошурникова М.А. Влияние препарата стимулятора регенерации на заживление ран и гематологические показатели у лабораторных животных // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2023. Т. 255. № 3. С. 152-155.
7. Каноюков В.Н. Особенности регенерации роговицы при применении биопластического материала на основе гиалуроновой кислоты // Вестник Оренбургского государственного университета. 2012. №12(148). С. 76-79.
8. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Дунаева Е.Б., Сазанов А.В. Возможность применения соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра в новых типах раневых покрытий. экспериментальное исследование // Вятский медицинский вестник. 2022. №2. С. 67-74.

9. Костромина Е.Ю., Кудряшова И.С., Марков П.А., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р., Рачин А.П. Разработка перевязочного биоматериала на базе компонентов экстрацеллюлярного матрикса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021. Т. 98, № 3-2. С. 100-101. <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>
10. Руднева О.В., Жданова О.Б., Клюкина Е.С., Написанова Л.А., Мутошвили Л.Р. Влияние комплексного иммунопрепарата на лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой кишечника // Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 243-244.
11. Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние некроза и апоптоза лимфоцитов на выраженность иммунных реакций // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13. № 4. С. 209-223. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-209-223>
12. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуриновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. М: Практическая медицина, 2012. 224 с.
13. Шашкаров В.П., Гайнутдинов Т. Р., Идрисов А.М., Низамов Р. Н., Никитин А. И., Конюхов Г. В. Мазь для лечения термических ожогов и способ их лечения // Патент России № 2682454. 2019. Бюл. № 8.
14. Тезина Е.Ю., Родина О.П., Водопьянова О.А., Семенова Е.Ф., Моисеева И.Я. Опыт сравнительного применения мазей «фузимет» и «левомеколь» в комплексном лечении ожоговых РАН // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19610> (дата обращения: 22.10.2023).
15. Петрович Ю.А., Киченко С.М., Гурин А.Н. Местное лечение термических ожогов кожи в хирургии (обзор литературы) // Хирург. 2008. № 7. С. 57-62.
16. Barrett S., Callaghan R., Chadwick P. et al. An observational study of a superabsorbent polymer dressing evaluated by clinicians and patients // Journal of Wound Care. 2018. Vol. 27(2). P. 91-100. <https://doi.org/10.12968/JOWC.2018.27.2.91>
17. Cañedo-Dorantes L., Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review // International Journal of Inflammation. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
18. Chen F.M., Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering // Progress in Polymer Science. 2016. Vol. 53. P. 86-168. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2015.02.004>
19. Dabiri G., Damstetter E., Phillips T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics // Advances in Wound Care. 2016. Vol. 5(1). P. 32-41. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2014.0586>

20. Dhivya S., Padma V.V., Santhini E. Wound dressings – a review // *BioMedicine*. 2015. Vol. 5(4). P. 24-28. <https://doi.org/10.7603/S40681-015-0022-9>
21. Gibran N.S. Current status of burn wound pathophysiology / N. S. Gibran, D. M. Heimbach // *Clin. Plast. Surg.* 2000. Vol. 27. P. 11-22.
22. Geanaliu-Nicolae R.E., Andronescu E. Blended Natural Support Materials—Collagen Based Hydrogels Used in Biomedicine // *Materials*. 2020. Vol. 13(24). P. 1-31. <https://doi.org/10.3390/MA13245641>
23. Klimek K., Ginalska G. Proteins and Peptides as Important Modifiers of the Polymer Scaffolds for Tissue Engineering Applications—A Review // *Polymers*. 2020. Vol. 12(4): 844. <https://doi.org/10.3390/POLYM12040844>
24. Lin H., Zheng Z., Yuan J., Zhang C., Cao W., Qin X. Collagen Peptides Derived from *Sipunculus nudus* Accelerate Wound Healing // *Molecules*. 2021. Vol. 26(5): 1385. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26051385>
25. Manuela G. N., Radu M. N., Loida O-S., Gabriel C. Hyaluronic Acid and Wound Healing // *J Pharm Pharm Sci*. 2015. Vol. 18(1). P. 53-60. <https://doi.org/10.18433/J3K89D>
26. Negut I., Dorcioman G., Grumezescu V. Scaffolds for wound healing applications // *Polymers*. 2020. Vol. 12(9). P. 1-19. <https://doi.org/10.3390/polym12092010>
27. Reddy M.S.B., Ponnamma D., Choudhary R., Sadasivuni K.K. A Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds // *Polymers*. 2021. Vol. 13(7): 1105. <https://doi.org/10.3390/POLYM13071105>
28. Stoica A.E., Chircov C., Grumezescu A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview // *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 25(11). <https://doi.org/10.3390/molecules25112699>
29. Weller C.D., Team V., Sussman G. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00155>
30. Wiegand C., Abel M., Hipler U.C., Elsner P. Effect of non-adhering dressings on promotion of fibroblast proliferation and wound healing in vitro // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-40921-Y>
31. Zhang Y., Holl E., Chun M., O'Brien M., Nguyen A., Sun L. Just a Flesh Wound? A Detailed Review of Modern Dressings // *Health Science Journal*. 2020. Vol. 14(4). <https://doi.org/10.36648/1791-809X.14.4.730>
32. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17(12). <https://doi.org/10.3390/IJMS17122085>
33. Zhdanova O., Rassochin D., Okulova I., Chasovskich O. Biological activity of melatonin and some unexpected effects of dynamization // *International Journal of High Dilution Research*. 2016. Vol. 15. № 4. P. 55-56.

34. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // J Am Coll Dent. 2014. Vol. 81(3). P. 14-18.

References

1. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Tyurnikov Y.I., Bogdanov S.B. *Local conservative treatment of wounds at the stages of care for burn victims: clinical recommendations* / All-Russian public organization "Association of Combustionologists 'World without Burns', 2014, 120 p.
2. Andreeva I.V., Telia V.D. Age features of portal hemodynamics in rats. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 105-122. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2022-14-3-105-122>
3. Gilmutdinova I.R., Kostromina E.Yu., Yakupova R.D., Eremin P.S. Development of nanostructured bioplastic material for combustiology. *Biotechnology*, 2020, vol. 36, no. 4, pp. 65-68. <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2020-36-4-65-68>
4. Zhdanova O.B., Rybolovleva AA, Toinova SA, Dunayeva E.B., Mutoshvili L.R., Chasovskikh O.V. Prospects for the use of moss preparations as stimulators of regeneration. *Ecology of the native land: problems and solutions. Proceedings of the XVIII All-Russian scientific-practical conference with international participation*. Kirov, 2023, pp. 305-309.
5. Zhdanova O.B., Dunayeva E.B., Bizyaev P.D., Vishnyakov A.V., Akaeva T.V. Study of the effect of stimulant drugs on skin regeneration in thermal injury. *Vyatka Medical Bulletin*, 2023, no. 2 (78), pp. 69-74.
6. Zhdanova O.B., Dunayeva E.B., Chasovskikh O.V., Okulova I.I., Berezina Yu.A., Koshurnikova MA Effect of the preparation of regeneration stimulator on wound healing and hematological parameters in laboratory animals. *Scientific Notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*, 2023, vol. 255, no. 3, pp. 152-155.
7. Kanyukov V.N. Features of corneal regeneration in the application of bioplastic material based on hyaluronic acid. *Bulletin of Orenburg State University*, 2012, no. 12(148), pp. 76-79.
8. Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Dunayeva E.B., Sazanov A.V. Possibility of application of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver compounds in new types of wound coatings. experimental study. *Vyatka Medical Bulletin*, 2022, no. 2, pp. 67-74.
9. Kostromina E. Yu., Kudryashova I.S., Markov P.A., Eremin P.S., Gilmutdinova I.R., Rachin A.P. Development of dressing biomaterial on the basis of extracellular matrix components. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic*

- physical training*, 2021, vol. 98, no. 3-2, pp. 100-101. <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>
10. Rudneva O.V., Zhdanova O.B., Klyukina E.S., Nicanova L.A., Mutoshvili L.R. The effect of complex immunopreparation on the lymphoid tissue associated with the intestinal mucosa. *Morphology*, 2019, vol. 155, no. 2, pp. 243-244.
 11. Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Effect of necrosis and apoptosis of lymphocytes on the severity of immune responses. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 209-223. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-209-223>
 12. Khabarov V.N., Boykov P.Y., Selyanin M.A. *Hyaluronic acid: production, properties, application in biology and medicine*. Moscow: Practical Medicine, 2012, 224 p.
 13. Shashkarov V.P., Gaynutdinov T.R., Idrisov A.M., Nizamov R.N., Nikitin A. I., Konyukhov G. V. Ointment for the treatment of thermal burns and the method of their treatment. *Russian Patent No. 2682454*. 2019. Bulletin No. 8.
 14. Tezina E. Y., Rodina O. P., Vodopyanova O. A., Semenova E. F., Moiseeva I. Ya. Experience of comparative application of ointments “fusimet” and “levomekol” in the complex treatment of burn RAS. *Modern problems of science and education*, 2015, no. 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19610>
 15. Petrovich Yu.A., Kichenko S.M., Gurin A.N. Local treatment of thermal skin burns in surgery (literature review). *Surgeon*, 2008, no. 7, pp. 57-62.
 16. Barrett S., Callaghan R., Chadwick P. et al. An observational study of a superabsorbent polymer dressing evaluated by clinicians and patients. *Journal of Wound Care*, 2018, vol. 27(2), pp. 91-100. <https://doi.org/10.12968/JOWC.2018.27.2.91>
 17. Cañedo-Dorantes L., Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
 18. Chen F.M., Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, 2016, vol. 53, pp. 86-168. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2015.02.004>
 19. Dabiri G., Damstetter E., Phillips T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. *Advances in Wound Care*, 2016, vol. 5(1), pp. 32-41. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2014.0586>
 20. Dhivya S., Padma V.V., Santhini E. Wound dressings – a review. *BioMedicine*, 2015, vol. 5(4), pp. 24-28. <https://doi.org/10.7603/S40681-015-0022-9>
 21. Gibran N.S. Current status of burn wound pathophysiology / N. S. Gibran, D. M. Heimbach. *Clin. Plast. Surg.*, 2000, vol. 27, pp. 11-22.

22. Geanaliu-Nicolae R.E., Andronescu E. Blended Natural Support Materials—Collagen Based Hydrogels Used in Biomedicine. *Materials*, 2020, vol. 13(24), pp. 1-31. <https://doi.org/10.3390/MA13245641>
23. Klimek K., Ginalska G. Proteins and Peptides as Important Modifiers of the Polymer Scaffolds for Tissue Engineering Applications—A Review. *Polymers*, 2020, vol. 12(4), 844. <https://doi.org/10.3390/POLYM12040844>
24. Lin H., Zheng Z., Yuan J., Zhang C., Cao W., Qin X. Collagen Peptides Derived from *Sipunculus nudus* Accelerate Wound Healing. *Molecules*, 2021, vol. 26(5), 1385. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26051385>
25. Manuela G. N., Radu M. N., Loida O-S., Gabriel C. Hyaluronic Acid and Wound Healing. *J Pharm Pharm Sci.*, 2015, vol. 18(1), pp. 53-60. <https://doi.org/10.18433/J3K89D>
26. Negut I., Dorcioman G., Grumezescu V. Scaffolds for wound healing applications. *Polymers*, 2020, vol. 12(9), pp. 1-19. <https://doi.org/10.3390/polym12092010>
27. Reddy M.S.B., Ponnamma D., Choudhary R., Sadasivuni K.K. A Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds. *Polymers*, 2021, vol. 13(7), 1105. <https://doi.org/10.3390/POLYM13071105>
28. Stoica A.E., Chircov C., Grumezescu A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules*, 2020, vol. 25(11). <https://doi.org/10.3390/molecules25112699>
29. Weller C.D., Team V., Sussman G. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, vol. 11. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00155>
30. Wiegand C., Abel M., Hipler U.C., Elsner P. Effect of non-adhering dressings on promotion of fibroblast proliferation and wound healing in vitro. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-40921-Y>
31. Zhang Y., Holl E., Chun M., O'Brien M., Nguyen A., Sun L. Just a Flesh Wound? A Detailed Review of Modern Dressings. *Health Science Journal*, 2020, vol. 14(4). <https://doi.org/10.36648/1791-809X.14.4.730>
32. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, vol. 17(12). <https://doi.org/10.3390/IJMS17122085>
33. Zhdanova O., Rassochin D., Okulova I., Chasovskich O. Biological activity of melatonin and some unexpected effects of dynamization. *International Journal of High Dilution Research*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 55-56.
34. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.*, 2014, vol. 81(3), pp. 14-18.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Жданова Ольга Борисовна, д.б.н., заведующая лабораторией фармакологической биоэнергетики и мембранологии; профессор кафедры физиологии
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; ФГБОУ ВО Вятский ГАГУ
ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610027, Российская Федерация; Октябрьский проспект, 133, г. Киров, 610017, Российская Федерация
oliabio@yandex.ru

Дунаева Елена Борисовна, к.б.н., заведующая медико-биологическим центром
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610027, Российская Федерация
niokgma@yandex.ru

Разин Максим Петрович, д.б.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе и связям с практическим здравоохранением
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610027, Российская Федерация

Окулова Ираида Ивановна, к.в.н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610027, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Olga B. Zhdanova, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pharmacological Bioenergetics and Membranology; Professor, Department of Physiology
Kirov State Medical University; Vyatka State Agrotechnological University

*112, K. Marks Str., Kirov, 610027, Russian Federation; 133, Oktyabrsky prospect, Kirov, 610017, Russian Federation
oliabio@yandex.ru*

Elena B. Dunaeva, Candidate of Biological Sciences, Head of the Medical and Biological Center

Kirov State Medical University

112, K. Marks Str., Kirov, 610027, Russian Federation

niokgma@yandex.ru

Maxim P. Razin, Doctor of Biological Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific and Innovative Work and Relations with Practical Health Care

Kirov State Medical University

112, K. Marks Str., Kirov, 610027, Russian Federation

Iraida I. Okulova, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology

Kirov State Medical University

112, K. Marks Str., Kirov, 610027, Russian Federation

Поступила 15.11.2023

После рецензирования 15.02.2024

Принята 25.02.2024

Received 15.11.2023

Revised 15.02.2024

Accepted 25.02.2024