

КОЖНЫЕ РАНЫ И ИХ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Булгакова В.В., Доронина П.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Цомартова Э.С.,
Паюшина О.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия,
e-mail: payushina@mail.ru

Для цитирования:

Булгакова В.В., Доронина П.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Цомартова Э.С., Паюшина О.В. Кожные раны и их моделирование в эксперименте. Морфологические ведомости. 2024;32(4):873. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(4\).873](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(4).873)

Резюме. Заживление кожных ран представляет собой сложный процесс с участием многих типов клеток и медиаторов. Изучение механизмов регенерации кожи требует создания экспериментальных моделей, позволяющих анализировать динамику раневого процесса, выявлять влияющие на него факторы и разрабатывать новые методы лечения. Цель исследования – обобщение имеющихся в мировой литературе сведений о патогенезе раневого процесса и экспериментальных моделях механического повреждения кожи. Материал и методы исследования – статьи, опубликованные в научных изданиях и доступные для поиска в сети Интернет (базы данных eLibrary и PubMed). Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: кожные раны, регенерация кожи, заживление ран, ссадины, линейные раны, инцизионные раны, эксцизионные раны, skin wounds, skin regeneration, wound healing, abrasions, linear wound, incisional wound, excisional wound. В результате анализа усвоено, что процесс репаративной регенерации кожи включает три взаимосвязанных этапа: гемостаз и воспаление, пролиферацию клеток и восстановление тканей и ремоделирование. Несмотря на то, что некоторые аспекты заживления ран могут быть изучены *in vitro*, воспроизведение регенеративного процесса в условиях целостного организма требует использования лабораторных животных. Как правило, кожные раны моделируют на крысах и мышках, реже используют более крупных животных (кроликов, свиней, овец). Модели механического повреждения кожи используют для оценки терапевтического эффекта ранозаживляющих средств, перевязочных материалов, физиотерапевтических методов воздействия на регенеративный процесс, таких, как фототерапия лазерным излучением и электромеханическая стимуляция. Состояние поврежденной кожи анализируют морфометрическими, гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими методами. Наиболее распространенные модели механического повреждения кожи – это ссадины, полнослойные линейные и эксцизионные раны. Они могут служить основой для воспроизведения хронических ран, заживление которых затруднено нарушениями метаболизма или иммунного статуса, дисциркуляторными расстройствами, инфекциями или другими причинами. При изучении повреждений кожи следует помнить о неполном соответствии характера и процессов ее регенерации у животных и человека, в связи с чем результаты моделирования требуют подтверждения в соответствующих клинических исследованиях.

Ключевые слова: кожа, кожные раны, морфология кожи, регенерация, моделирование

Статья поступила в редакцию 06 июня 2024
Статья принята к публикации 16 декабря 2024

SKIN WOUNDS AND THEIR EXPERIMENTAL MODELING

Bulgakova VV, Doronina PA, Cheresheva EV, Ivanova MYu, Tsomartova ES, Payushina OV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: payushina@mail.ru

For the citation:

Bulgakova VV, Doronina PA, Cheresheva EV, Ivanova MYu, Tsomartova ES, Payushina OV. Skin wounds and their experimental modeling. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(4):873. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(4\).873](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(4).873)

Summary. Skin wound healing is a complex process involving many types of cells and mediators. Studying the mechanisms of skin regeneration requires creating experimental models that would allow analyzing the dynamics of the wound process, identifying factors influencing it, and developing new treatment methods. The aim of the study was to summarize the information available in the world literature on the pathogenesis of the wound process and experimental models of mechanical damage to the skin. Material and methods of the study were articles published in scientific journals and available for searching on the Internet (eLibrary and PubMed databases). The search was carried out using the following keywords: skin wounds, skin regeneration, wound healing, abrasions, linear wound, incisional wound, excisional wound. As a result of the analysis, it was adopted that the process of reparative skin regeneration includes three interrelated stages: hemostasis and inflammation, cell proliferation and tissue restoration and remodeling. Although some aspects of wound healing can be studied *in vitro*, reproduction of the regenerative process in a whole organism requires the use of laboratory animals. As a rule, skin wounds are modeled on rats and mice, and larger animals (rabbits, pigs, sheep) are used less often. Models of mechanical skin damage are used to evaluate the therapeutic effect of wound-healing agents, wound dressing materials, physiotherapeutic methods of influencing the regenerative process, such as laser phototherapy and electromechanical stimulation. The condition of the damaged skin is analyzed by morphometric, histological, immunohistochemical, and molecular genetic methods. The most common models of mechanical skin damage are abrasions, full-layer linear and excisional wounds. They can serve as a basis for reproducing chronic wounds whose healing is hampered by metabolic or immune status disorders, circulatory disorders, infections, or other causes. When studying skin damage, one should remember that the nature and processes of its regeneration in animals and humans do not fully correspond, and therefore the results of modeling require confirmation in appropriate clinical studies.

Keywords: skin, skin wounds, skin morphology, regeneration, modeling

Article received 06 June 2024
Article accepted 16 December 2024

Введение. Кожа является сложной многофункциональной системой, защищающей организм от разнообразных воздействий внешней среды. Необходимость сохранять защитно-барьерную функцию в условиях частых повреждений привела к тому, что в ходе эволюции кожа приобрела выраженную способность к регенерации. Раны, получаемые в результате травмы или хирургического вмешательства, обычно полностью заживают не более чем за 30 дней. Однако под влиянием таких факторов, как инфекция, тканевая гипоксия, наличие в ране некротических масс или экссудата, могут возникать хронические раны. В этом случае непрерывное состояние воспаления нарушает координированность процесса регенерации и приводит к частым рецидивам. Причинами хронических ран могут быть пролежни, артериальная и венозная недостаточность, сахарный диабет [1]. Несмотря на большое количество литературы о механизмах заживления ран, этот процесс остается не до конца изученным. Для его исследования разработаны экспериментальные модели, позволяющие анализировать клеточные и молекулярные механизмы регенерации, оценивать влияющие на нее факторы и искать подходы к стимуляции полноценного восстановления.

Цель исследования: обобщение имеющихся в мировой литературе сведений о патогенезе раневого процесса и экспериментальных моделях механического повреждения кожи.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов использованы статьи, опубликованные в научных изданиях и доступные для поиска в сети Интернет. Поиск проводился в базах данных eLibrary и PubMed, по следующим ключевым словам: кожные раны, регенерация кожи, заживление ран, ссадины, линейные раны, инцизионные раны, эксцизионные раны, skin wounds, skin regeneration, wound healing, abrasions, linear wound, incisional wound, excisional wound.

Результаты и обсуждение. Процесс репаративной регенерации кожи включает три взаимосвязанных этапа: гемостаз и воспаление (1); пролиферацию

клеток и восстановление тканей (2); ремоделирование (3) [2-3]. После ранения тромбоциты прикрепляются к стенке поврежденных сосудов за счет взаимодействия с компонентами внеклеточного матрикса и активируются с высвобождением биоактивных молекул, усиливающих коагуляцию. В результате образуется струп из фибрина, фибронектина, витронектина и тромбоспондина [2], который предотвращает кровотечение, защищает рану от бактериальной инвазии, служит каркасом для поступающих клеток и резервуаром цитокинов и факторов роста [4]. Тромбоциты выделяют хемоаттрактанты для иммунных клеток и факторы роста для резидентных клеток кожи, включая фибробласты и кератиноциты [5], а также для эндотелия и гладких миоцитов поврежденного сосуда [6]. Экспрессируемые ими toll-подобные рецепторы (TLR) регулируют выработку антимикробных пептидов, обеспечивая ингибирование раневой инфекции [7].

Цитокины, выделяемые тромбоцитами и поврежденными клетками, привлекают в область травмы лейкоциты и инициируют воспалительную фазу раневого процесса [8-9]. Первоначально в рану мигрируют нейтрофилы, начинающие санацию некротических очагов и фагоцитоз патогенов. Они выделяют цитокины, привлекающие другие воспалительные клетки и активирующие локальную пролиферацию фибробластов, кератиноцитов и эндотелия [10-11]. Через несколько дней в область раны начинают мигрировать макрофаги для продолжения санации некротической ткани и выделения факторов, координирующих последующие механизмы заживления [12]. На ранних стадиях заживления преобладают макрофаги провоспалительного фенотипа M1, позднее они трансформируются в макрофаги M2, которые секретируют противовоспалительные факторы, инициируют пролиферацию фибробластов и стимулируют ангиогенез. Если перехода макрофагов M1 в макрофаги M2 не происходит, возникают незаживающие раны, например, диабетические [13].

Пролиферативная фаза заживления характеризуется активацией керати-

ноцитов, фибробластов и эндотелиоцитов, что обеспечивает закрытие раны, отложение матрикса и ангиогенез. Уже через 12 часов после травмы кератиноциты активируются изменениями механического напряжения и электрических градиентов, а также воздействием окислительного стресса, патогенов, цитокинов и факторов роста [14]. В результате частичного эпителио-мезенхимного перехода кератиноциты на краю раны приобретают инвазивный и мигрирующий фенотип [15]. Они преодолевают некротизированную ткань раневого ложа, взаимодействуя с белками вновь синтезированного матрикса через интегриновые рецепторы [16]. При встрече кератиноцитов с противоположных краев раны их миграция прекращается и образуется тонкий эпителиальный слой. Затем кератиноциты подвергаются терминальной дифференцировке и полностью восстанавливают базальную мембрану и многослойную структуру эпидермиса [17].

Фибробласты являются основным типом клеток, ответственным за замещение временного богатого фибрином матрикса более прочной грануляционной тканью. Под влиянием сигнальных молекул тромбоцитов, эндотелиальных клеток и макрофагов они усиленно откладывают белки внеклеточного матрикса либо дифференцируются в миофибробласты, вызывающие контракцию раны [15]. Образованная фибробластами грануляционная ткань богата фибронектином, незрелыми коллагенами и протеогликанами. Она служит каркасом для миграции и дифференцировки клеток и поддерживает образование кровеносных сосудов [18]. Тканевая гипоксия стимулирует экспрессию ангиогенных факторов [19], в ответ на которые эндотелиальные клетки микрососудов и их предшественники пролиферируют и мигрируют в раневое ложе, формируя новые сосуды [3, 20].

В фазе ремоделирования количество грануляционной ткани уменьшается, а мигрировавшие в рану провизорные клетки подвергаются апоптозу [2]. Белки временного внеклеточного матрикса расщепляются матриксными металлопротеиназами, а фибробласты синтезируют кол-

лаген I типа, эластин и другие компоненты постоянного внеклеточного матрикса, что приводит к повышению прочности и гибкости восстановленной кожи [11].

Моделирование повреждений кожи

Для исследования процесса регенерации кожи разработаны разнообразные экспериментальные модели *in vitro*. Они могут представлять собой монокультуры, например, кератиноцитов или дермальных фибробластов [21] либо включать также и дополнительные типы клеток, например, меланоциты, эндотелиальные и иммунные клетки, а также сосудистую сеть или слой жировой ткани [22-23]. Однако такие модели не могут полностью воспроизвести все особенности раневого процесса в условиях целостного организма. Поэтому наряду с ними для изучения заживления ран широко используются и модели повреждения кожи у экспериментальных животных. Они позволяют исследовать функциональность иммунной системы в процессе регенерации кожи, выборочно выключать определенные гены для определения их роли и моделировать различные виды повреждения [24]. При использовании моделей *in vivo* необходимо учитывать, что течение раневого процесса зависит от пола, возраста и микробиома [25]. Кроме того, существуют межвидовые различия в заживлении ран. Даже у приматов оно не вполне соответствует таковому у человека, так как у них наблюдается меньшее количество коллагена [26]. Иммунный ответ животных также отличается от человеческого [27]. Кроме того, скорость заживления у мелких животных выше, чем у человека [28]. Несмотря на это, в экспериментах по изучению повреждений кожи широко используют крыс [29-39] и мышей [40-47]. Для лабораторных грызунов, особенно для мышей, имеется большое количество коммерчески доступных антител, позволяющих идентифицировать различные клеточные популяции и регуляторные молекулы, участвующие в процессах повреждения и регенерации. Кроме того, эти животные доступны в большом количестве, что позволяет создать достаточный объем выборки для получения статистически достоверных результатов. Предпочтительным

представляется использование крыс, так как у них можно оценить заживление кожной раны примерно за 12–14 дней, что на несколько дней больше, чем у мышей, и ближе к срокам заживления у человека [24]. Однако при моделировании повреждений кожи необходимо учитывать, что у грызунов, в отличие от человека, значительный вклад в закрытие раны вносит контракция [24, 48]. По этой причине в ряде работ в качестве модельных животных используют кроликов [38, 49–50], овец [51] и свиней [52–53], тем более что большой размер этих животных позволяет наносить одной особи множественные раны. Преимущество свиней как объектов для экспериментального исследования состоит в том, что их кожа сходна с человеческой по содержанию коллагена и эластина, а также по наличию фиксированного подкожного слоя [54]. Однако эти животные дороги в размещении и обслуживании и подвержены инфекциям, а молекулярные реагенты часто не валидируются для тканей свиней [55].

Очевидно, что каждая из моделей регенерации кожи имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество моделей *in vitro* состоит в возможности использования клеток человека, а преимущество моделирования ран у экспериментальных животных – в возможности оценивать комплексную реакцию организма на повреждение. Выбор той или иной модели определяется целью и этапом исследования.

Поверхностные повреждения кожи (ссадины)

Ссадины, возникающие при ударе или трении о шероховатую поверхность, являются широко распространенным видом бытовых, спортивных и криминальных повреждений кожи. Как правило, они затрагивают только эпидермис или его поверхностные слои; иногда повреждение распространяется и на сосочковый слой дермы. Воспаление при этом выражено незначительно, кровотечение происходит лишь при глубоких ссадинах с повреждением дермы; если же поврежден только эпидермис, то на поверхность кожи выступает лимфа, которая смешивается с частицами разрушенных клеток и после

подсыхания образует струп. Реактивные изменения соединительной ткани включают полнокровие и расширение сосудов, выход из них плазмы, гомогенизацию коллагеновых и эластических волокон, умеренную лейкоцитарную инфильтрацию. Заживление ссадины идет под струпом, отпадающим после завершения эпителизации. Как правило, оно происходит быстро и без образования рубца [56–57]. Однако из-за большой площади поражения ссадины подвержены инфицированию [57].

При моделировании ссадин экспериментальных животных – мышей [40–41, 43], крыс [29] или кроликов [49] – вводят в общий наркоз, на спине сбрасывают шерсть, кожу протирают дезинфицирующими средствами. Возможно использование линий бесшерстных животных, таких как мыши SKH-1 [40] и крысы CD [29], что позволяет избежать дополнительного травмирования кожи удалением волос. В зависимости от цели исследования ссадины могут быть нанесены различными методами, позволяющими достичь необходимой глубины повреждения. Так, у мышей 5–10-кратное наложение на кожу липкой ленты приводит к частичному удалению рогового слоя эпидермиса, тогда как при 15-кратном наложении роговой слой удаляется полностью, а в нижележащих слоях, включая базальный, наблюдаются дегенеративные изменения [40]. Нанесение иглами 28-го калибра множественных царапин (6 горизонтальных и 6 вертикальных линий на участке кожи площадью 1 см²) позволяет создать дефект, затрагивающий только поверхностные слои эпидермиса, но не дерму [41], а соскабливание кожи скальпелем до ее покраснения удаляет весь эпидермис и повреждает дерму [43]. При истирании кожи крыс абразивными материалами (щеткой с жесткой нейлоновой щетиной и шлифовальной губкой) удаляются эпидермис, базальная мембрана и часть сосочкового слоя дермы; критерием достижения такой степени повреждения служит появление жидкости с примесью крови на обрабатываемом участке [29]. У кроликов для моделирования ссадин может быть использовано срезание ножом Гамби расщепленных кож-

ных лоскутов толщиной 0,3 мм [49]. При необходимости воспроизведения раневой инфекции на поврежденную кожу в первые минуты после ранения наносят суспензию бактерий, обычно *Staphylococcus aureus* [41, 49]. Раневой дефект обычно оставляют открытым, но в некоторых работах его закрывают стерильной марлевой салфеткой [49]. Сроки заживления экспериментальных ссадин варьируют от 5–6 дней [29] до 14 дней [43] в зависимости от вида и линии животных, глубины дефекта, наличия или отсутствия раневой инфекции и других условий.

Инцизионные раны

Инцизионные (резаные) раны представляют собой полнослойные линейные повреждения кожи, которые могут быть следствием хирургических операций, бытовых травм или криминальных происшествий. Такие раны характеризуются ровными краями и небольшим объемом поврежденных тканей. Если они невелики и не инфицированы, то могут заживать первичным натяжением, при котором выраженное воспаление отсутствует, края раны быстро соединяются регенерирующим эпителием, а заполняющие ее сгустки крови и серозно-фибринозный экссудат прорастают соединительной тканью с образованием тонкого малозаметного рубца. Полноценному заживлению линейных ран способствует сближение их краев путем наложения швов или пластыря [56]. Если же края раны расходятся, в ней формируется обширный фибриновый сгусток, замещающийся грануляционной тканью, и рубцевание оказывается более выраженным [48].

Подопытным крысам [30–31, 36–38], кроликам [38, 50] или свиньям [52] инцизионные раны наносят на выбритую и дезинфицированную поверхность тела в области спины [30, 36–38, 52] или холки [31, 50], прорезая кожу на всю толщину до фасции. Длина разреза у крыс составляет от 1 см [37] до 3 см [36], у кроликов 3 см [38], у свиней 4 см [52]. Рану обычно наносят скальпелем [30–31, 37–38, 50, 52], однако с этой целью могут быть использованы и применяемые в хирургии радиочастотные режущие устройства. Сравнение динами-

ки заживления ран, полученных у крыс с помощью радиоволновых приборов с различной длиной волны – Radiosurg 2200 “m” (Haake GmbH, Германия, рабочая частота 2,2 МГц), Фотек Е80, (ООО «Фотек», Россия, рабочая частота 2,64 МГц), Сургитрон® ЕМС (Elman International, Inc., США, рабочая частота 3,8–4,0 МГц) – показало, что при использовании последнего из них регенерация происходит наиболее быстро и качественно. Полная эпителизация отмечается уже через 7 дней после операции, тогда как при нанесении разрезов другими радионожами или скальпелем репарация кожи к этому сроку может оставаться незавершенной [30].

После нанесения раны ее либо зашивают [31, 38, 50, 52], либо оставляют открытой [36–38]. От наличия или отсутствия швов, предотвращающих расхождение краев раны, зависит скорость заживления. Так, например, имеются данные, что у крыс незащитые раны длиной 2 см полностью закрываются за 14 дней, а раны, на которые наложено несколько швов – за 10 дней [38]. Если на рану наложен один шов в ее центре, не обеспечивающий полного смыкания краев, то она заживает вторичным натяжением, и срок ее заживления, о котором судят по отпадению струпа и образованию рубца, составляет у разных крыс от 8 до 11 дней [31]. У более крупных животных регенерация идет медленнее. Так, у кроликов незащитые инцизионные раны заживают за 20 дней, а зашитые, как правило, за 10 дней [38], а у свиней образование рубца с высокой прочностью на разрыв после наложения швов на линейную рану требует около 20 дней [52].

Эксцизионные раны

Эксцизионные раны – плоскостные дефекты кожи с удалением всех ее слоев – как правило, имеют травматическое происхождение. Ввиду обширности дефекта для них характерно образование большого количества некротических масс, инфицирование и значительное воспаление. Заживление происходит вторичным натяжением: раневое ложе заполняется грануляционной тканью, на которую с краев раны нарастает эпителий. Исходом за-

живления становится образование грубого рубца [34, 48, 56].

Наиболее часто эксцизионные раны моделируют у крыс [32–37, 39] и мышей [42, 44–47]; известны также работы на кроликах [49], овцах [51] и свиньях [53]. Как и при моделировании других видов повреждений кожи, рану обычно наносят на спину или шейно-лопаточную область, так как эти зоны недоступны животным для разлизывания. Однако следует иметь в виду, что характер заживления раны зависит от ее локализации. Так, у крыс эксцизионные повреждения кожи на животе заживают быстрее и с образованием более прочных рубцов, чем на спине [32]. После сбривания волос, иногда с последующим применением кремов для депиляции [37, 42, 45] и обработки поверхности тела дезинфицирующими средствами у наркотизированных животных создают один или несколько полнослойных дефектов кожи, удаляя эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку. Дном раны могут служить поверхностная фасция и panniculus carnosus [44, 49]; в других случаях panniculus carnosus также удаляют [42]. Использование устройства для панч-биопсии (трубчатого скальпеля) позволяет создавать стандартные дефекты заданного размера [34, 42, 45–46]. Полнослойный кожный лоскут необходимых величины и формы может быть также вырезан по трафарету скальпелем и ножницами [31, 47, 49–51] или дерматомом [53]. У грызунов обычно создают круглые дефекты диаметром от 8 мм [37] до 2 см [33, 36] у крыс или от 4 мм [42] до 8 мм [44–45] у мышей. Более крупным животным наносят раны в форме квадрата, сторона которого у кроликов [49] и овец [51] может составлять 4 см, а у свиней [53] 7,6 см. Подвижность кожи крыс и мышей затрудняет получение ран одинакового исходного размера, поэтому в ряде работ после нанесения раны к ее краям подшивают пластиковую рамку, которая позволяет также предотвратить контракцию раны и приблизить характер ее заживления к таковому у человека [36, 42]. Для предотвращения загрязнения и инфицирования рана может быть накрыта марлевой салфеткой [49–51] или прозрачной окклюзионной повязкой, поз-

воляющей наблюдать динамику регенерации [42, 45].

Эксцизионные раны заживают под струпом [33, 36], отпадение которого с полной эпителизацией дефекта у крыс происходит приблизительно через 20 дней после вырезания лоскута площадью 3 см² [36]. Динамика заживления нелинейна, площадь раны быстро сокращается в первые 8–12 дней за счет контракции, далее процесс замедляется, и окончательное закрытие раны с формированием рубца отмечается еще через 8–15 дней [31]. Взятие материала для гистологического исследования через 3, 7, 14 и 20–21 день после ранения позволяет анализировать различные стадии раневого процесса, включая воспаление, образование грануляционной ткани, эпителизацию и начало ремоделирования как у крыс [32, 35, 39], так и у мышей [44, 47]. При необходимости оценить состояние сформировавшегося рубца срок наблюдения продляют до 30 дней после нанесения раны [32, 47].

Методы анализа раневого процесса

Динамику заживления ссадины или эксцизионной раны оценивают по сокращению ее площади [29, 31, 34–35, 37, 39, 41–45, 47, 51, 53] и срокам отпадения корки [31, 36]; для инцизионных ран определяют длину [31], ширину раневого канала [50] и время смыкания краев [31]. О качестве заживления полнослойных ран можно судить по результатам тензометрического анализа образцов кожи с определением прочности на разрыв [32, 50, 52]. Как правило, исследование кожных ран включает гистологический анализ. Выраженность некроза и воспаления, объем и состояние грануляционной ткани, васкуляризация, полнота эпителизации, рубцевание, степень восстановления придатков кожи могут быть оценены качественно [31, 33, 36, 43] или полуколичественно в баллах [30, 51–52]. Для оценки воспаления дополнительно проводят иммуногистохимическое выявление маркеров лейкоцитов и макрофагов [32, 38, 47, 51, 53] или анализируют клеточный состав мазка раневого экссудата [36]. Васкуляризация грануляционной ткани может быть оценена прижизненно по перфузии кожи кровью, опреде-

ляемой с помощью лазерного доплеровского томографа [35, 42, 44, 53] либо на срезах по числу сосудов в поле зрения [33] или экспрессии маркеров эндотелия [39, 44-45, 51]. Специальные методы окрашивания, такие как трихром Массона, позволяют оценивать плотность и расположение коллагеновых волокон в дерме [38-39, 43-44], а окрашивание пикросириусом красным с последующим наблюдением в поляризационный микроскоп и оценке соотношения коллагена типов I и III, свидетельствующего о зрелости рубца [32]. Восстановление эпидермиса анализируют, измеряя протяженность новообразованного эпителия [46] и его толщину [53] или окрашивая срезы на кератины [43]. В некоторых работах с помощью иммуногистохимического окрашивания на антитела Ki-67 определяют пролиферативную активность клеток эпидермиса [47] и дермы [51], проводят ПЦР-анализ экспрессии генов, кодирующих воспалительные цитокины, ремоделирующие ферменты, факторы роста [53], коллаген и кератин [51].

Сфера применения

экспериментальных моделей кожных ран

Модели механического повреждения кожи используют для оценки терапевтического эффекта ранозаживляющих средств [31, 36, 47], перевязочных материалов [49], физиотерапевтических методов воздействия на регенеративный процесс, таких, например, как фототерапия лазерным излучением [43] и электромеханическая стимуляция [37]. В качестве перспективного ресурса для лечения ран рассматриваются и мезенхимные стромальные клетки (МСК) – мультипотентные предшественники клеточных элементов соединительных тканей, которые благодаря паракринной продукции противовоспалительных, митогенных, проангиогенных и противовоспалительных факторов способны благотворно влиять на все стадии раневого процесса [58]. На модели эксцизионных ран изучают эффект трансплантации МСК в виде суспензии, инъекцируе-

мой в края раны [35, 51] или наносимой на ее поверхность [33, 51], либо в составе гидрогелей [35], а также эффект локального введения секреторных продуктов МСК [33]. Кроме того, на инцизионных ранах тестируют шовные материалы [52] и методы закрытия раны с помощью клеев [38] и лазерной сварки – соединения краев дефекта путем обработки лазерным излучением, вызывающим термическую коагуляцию белков [50].

Высоко актуальным направлением исследований является моделирование хронических ран. С этой целью вышеописанными методами травмируют кожу после облучения [34] или индукции сахарного диабета [29, 39, 44-45] либо кожу старых животных [29, 35]. В этих случаях поиск способов стимуляции регенерации приобретает особое значение в связи с трудностью самопроизвольного заживления [1-2, 58]. На моделях хронических ран обнадеживающие результаты получены, в частности, при трансплантации МСК [45], а также с помощью средств, стимулирующих ангиогенез [44] и регулирующих поляризацию макрофагов [39].

Закключение. Таким образом, моделирование кожных ран на лабораторных животных дает широкие возможности для изучения механизмов регуляции раневого процесса и разработки способов терапевтического воздействия на него. Экспериментальные модели поверхностных, инцизионных и эксцизионных повреждений кожи могут служить основой для воспроизведения осложненных ран, заживление которых затруднено нарушениями метаболизма или иммунного статуса, дисциркуляторными расстройствами, инфекциями или другими причинами. Однако при изучении повреждений кожи следует помнить о неполном соответствии характера ее регенерации у животных и человека, в связи с чем результаты экспериментов требуют подтверждения в клинических исследованиях.

Литература References

1. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 2001;38(2):72-140. <https://doi.org/10.1067/msg.2001.1111167>
2. Maksimova NV, Lyundup AV, Lyubimov RO i dr. Patofiziologicheskie aspekty protsessa zazhivleniya ran v norme i pri sindrome diabeticheskoy stopy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2014;69(11-12):110-117. In Russian
3. Sorg H, Sorg CGG. Skin wound healing: Of players, patterns, and processes. *Eur Surg Res.* 2023;64(2):141-157. <https://doi.org/10.1159/000528271>
4. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM et al. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology.* 2011;216(7):753-762. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001>
5. Scully D, Sfyri P, Wilkinson HN et al. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(1):82-98. <https://doi.org/10.1002/term.2965>
6. Kingsley K, Huff JL, Rust WL et al. ERK1/2 mediates PDGF-BB stimulated vascular smooth muscle cell proliferation and migration on laminin-5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(3):1000-1006. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00331-5)
7. Ebermeyer T, Cognasse F, Berthelot P et al. Platelet innate immune receptors and TLRs: A double-edged sword. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7894. <https://doi.org/10.3390/ijms22157894>
8. Wang PH, Huang BS, Horng HC et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(2):94-101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
9. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
10. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018;7(7):209-231. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0761>
11. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
12. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
13. Hassanshahi A, Moradzad M, Ghalamkari S. Macrophage-mediated inflammation in skin wound healing. *Cells.* 2022;11(19):2953. <https://doi.org/10.3390/cells11192953>
14. Shaw TJ, Martin P. Wound repair: a showcase for cell plasticity and migration. *Curr Opin Cell Biol.* 2016;42:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2016.04.001>
15. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):9-18. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
16. Santoro MM, Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp Cell Res.* 2005;304(1):274-286. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.10.033>
17. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg.* 2005;31(6):674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>
18. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
19. Huang SP, Wu MS, Shun CT, et al. Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci.* 2005;12(1):229-241. <https://doi.org/10.1007/s11373-004-8177-5>
20. Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Gurtner GC. Stem cell recruitment after injury: lessons for regenerative medicine. *Regen Med.* 2012;7(6):833-850. <https://doi.org/10.2217/rme.12.82>
21. Niehues H, Bouwstra JA, Ghalbzouri A et al. 3D skin models for 3R research: The potential of 3D reconstructed skin models to study skin barrier function. *Exp Dermatol.* 2018;27(5):501-511. <https://doi.org/10.1111/exd.13531>
22. Stamm A, Reimers K, Strauß S et al. In vitro wound healing assays - State of the art. *BioNanoMat.* 2016;17(1-2):79-87. <https://doi.org/10.1515/bnm-2016-0002>
23. Hofmann E, Fink J, Pignet AL et al. Human in vitro skin models for wound healing and wound healing disorders. *Biomedicine.* 2023;11(4):1056. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11041056>
24. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020;101(1-2):21-37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>
25. Elliot S, Wikramanayake TC, Jozic I et al. A modeling conundrum: murine models for cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):736-740. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.001>
26. Grada A, Merois J, Falanga V. Research techniques made simple: Animal models of wound healing. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2095-2105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.005>
27. Reid RR, Said HK, Mogford E et al. The future of wound healing: pursuing surgical models in transgenic and knockout mice. *J Am Coll Surg.* 2004;199(4):578-585. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.262>
28. Shrimanker M, Patel N, Modi H et al. A review: screening models for wound healing activity in animals. *Am J Pharm Tech Res.* 2013;3(3):237-251
29. Warner RL, Bhagavathula N, Nerusu K et al. MDI 301, a nonirritating retinoid, improves abrasion wound healing in damaged/atrophic skin. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):117-124. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00338.x>
30. Stupin VA, Smirnova GO, Manturova NE i dr. Sraunitel'ny analiz protsessov zazhivleniya khirurgicheskikh ran pri ispol'zovanii razlichnykh vidov radiochastotnykh rezhushchikh ustroysto i metallicheskogo skal'pelya. *Chelovek i ego zdorov'e.* 2010;4:9-14. In Russian
31. Pavlyut' TO, Melik-Kasumov TB, Zhavoronok IP i dr. Vliyaniye N-pal'mitoiletanolamina i N-stearoiletanolamina v liposomal'noy forme na zazhivleniye eksperimental'nykh ran kozhi. *Novosti khirurgii.* 2016;24(5):425-435. In Russian. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.5.425>
32. Obratsova AE, Nozdrevatykh AA. Morfofunktsional'nye osobennosti reparativnogo protsessa pri zazhivlenii kozhnykh ran s uchetoм vozmozhnykh rubtsovykh deformatsiy (obzor literatury). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2021;15(1). In Russian. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-3-3>
33. Payushina OV, Butorina NN, Sheveleva ON i dr. Vliyaniye mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok i konditsionirovannoy sredy na zazhivleniye kozhnykh ran. 2018;165:572-575. In Russian
34. Medhora M, Gasperetti T, Schamerhorn A et al. Wound trauma exacerbates acute, but not delayed, effects of radiation in rats: Mitigation by Lisinopril. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3908. <https://doi.org/10.3390/ijms21113908>
35. Silina EV, Stupin VA, Suzdaltseva YG et al. Application of polymer drugs with cerium dioxide nanomolecules and mesenchymal stem cells for the treatment of skin wounds in aged rats. *Polymers (Basel).* 2021;13(9):1467. <https://doi.org/10.3390/polym13091467>
36. Gulyaev AE, Shul'gau ZT, Sergazy ShD i dr. Ranozazhivlyayushchee i protivovospalitel'noe deystvie rekombinantnogo angiogenina cheloveka. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2022;22(3):293-307. In Russian. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-293-307>

37. Yao G, Mo X, Yin C et al. A programmable and skin temperature-activated electromechanical synergistic dressing for effective wound healing. *Sci Adv.* 2022;8(4):eabl8379. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8379>
38. Ren H, Zhang Z, Cheng X et al. Inectable, self-healing hydrogel adhesives with firm tissue adhesion and on-demand biodegradation for sutureless wound closure. *Sci Adv.* 2023;9(33):eadh4327. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adh4327>
39. Zhang Z, Chen T, Liu W et al. Paeonol accelerates skin wound healing by regulating macrophage polarization and inflammation in diabetic rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2023;27(5):437-448. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2023.27.5.437>
40. Gopee NV, Roberts DW, Webb P et al. Quantitative determination of skin penetration of PEG-coated CdSe quantum dots in dermabrased but not intact SKH-1 hairless mouse skin. *Toxicol Sci.* 2009;111(1):37-48. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp139>
41. Dai T, Tegoe GP, Zhiyentayev T et al. Photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a mouse skin abrasion model. *Lasers Surg Med.* 2010;42(1):38-44. <https://doi.org/10.1002/lsm.20887>
42. Dunn L, Prosser HC, Tan JT et al. Murine model of wound healing. *J Vis Exp.* 2013;(75):e50265. <https://doi.org/10.3791/50265>
43. Gupta A, Dai T, Hamblin MR. Effect of red and near-infrared wavelengths on low-level laser (light) therapy-induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice. *Lasers Med Sci.* 2014;29(1):257-265. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1319-0>
44. Li Y, Xu T, Tu Z et al. Bioactive antibacterial silica-based nanocomposites hydrogel scaffolds with high angiogenesis for promoting diabetic wound healing and skin repair. *Theranostics.* 2020;10(11):4929-4943. <https://doi.org/10.7150/thno.41839>
45. Chen Z, Zhang B, Shu J et al. Human decellularized adipose matrix derived hydrogel assists mesenchymal stem cells delivery and accelerates chronic wound healing. *J Biomed Mater Res A.* 2021;109(8):1418-1428. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37133>
46. Rhea L, Dummwald M. Murine excisional wound healing model and histological morphometric wound analysis. *J Vis Exp.* 2020;(162):10.3791/61616. <https://doi.org/10.3791/61616>
47. Shidin VA, Aptekar' IA, Akhmatov AV i dr. Morfogenez kozhnogo regenerata i lokal'nye faktory ego regulyatsii. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023;(4):153-168. In Russian. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-4-153-168>
48. Dovnar RI. Modelirovanie kozhnykh ran v eksperimente. *Novosti khirurgii.* 2021;29(4):480-489. In Russian. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.4.480>
49. Xu X, Cui N, Wang E. Application of an acellular dermal matrix to a rabbit model of oral mucosal defects. *Experimental and therapeutic medicine.* 2018;15(3):2450-2456
50. Gerasimenko AY, Morozova EA, Ryabkin DI et al. Reconstruction of soft biological tissues using laser soldering technology with temperature control and biopolymer nanocomposites. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(6):238. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9060238>
51. Martinello T, Gomiero C, Perazzi A et al. Allogeneic mesenchymal stem cells improve the wound healing process of sheep skin. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1527-8>
52. Zaruby J, Gingras K, Taylor J, Maul D. An in vivo comparison of barbed suture devices and conventional monofilament sutures for cosmetic skin closure: biomechanical wound strength and histology. *Aesthet Surg J.* 2011;31(2):232-240. <https://doi.org/10.1177/1090820X10395010>
53. Mauskar NA, Sood S, Travis TE et al. Donor site healing dynamics: molecular, histological, and noninvasive imaging assessment in a porcine model. *J Burn Care Res.* 2013;34(5):549-562. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3182839aca>
54. Swindle MM, Makin A, Herron AJ et al. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012;49(2):344-356. <https://doi.org/10.1177/0300985811402846>
55. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP et al. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:969618. <https://doi.org/10.1155/2011/969618>
56. Tamrazova OB. Reparativnaya terapiya «malykh» ran s pozitsii dermatologa i kosmetologa. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2019;2(57):4-12. In Russian. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00006>
57. Shrestha R, Krishan K, Ishaq H, Kanchan T. Abrasion. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. App. Date is 06/06/2024. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554465*
58. Domaratetskaya EI, Payushina OV. Perspektivy ispol'zovaniya mezenkhimnykh stromal'nykh kletok dlya regeneratsii povrezhdennoy kozhi. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2017;137(1):56-69. In Russian

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Булгакова Варвара Викторовна, студентка, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;
e-mail: varya.bulgakova.02@mail.ru

Доронина Полина Андреевна, студентка, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;
e-mail: pasha.dodo1@yandex.ru

Черешнева Елизавета Васильевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Иванова Марина Юрьевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;
e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Varvara V. Bulgakova, Studentin of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
e-mail: varya.bulgakova.02@mail.ru

Polina A. Doronina, Studentin of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
e-mail: pasha.dodo1@yandex.ru

Elizaveta V. Cheresheva, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Sechenov First Moscow State Medical University Human Anatomy and Histology Department, Moscow, Russia;
e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Marina Yu. Ivanova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Sechenov First Moscow State Medical University Human Anatomy and Histology Department, Moscow, Russia;
e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

Цомартова Элина Сослановна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; **e-mail:** elina.tsomartova@gmail.com

Паюшина Ольга Викторовна, доцент, доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; **e-mail:** payushina@mail.ru

Elina S. Tsomartova, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Sechenov First Moscow State Medical University Human Anatomy and Histology Department, Moscow, Russia; **e-mail:** elina.tsomartova@gmail.com

Olga V. Payushina, Docent, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Sechenov First Moscow State Medical University Human Anatomy and Histology Department, Moscow, Russia; **e-mail:** payushina@mail.ru