

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНЫХ КОЖНЫХ РАН НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО И РАЗДЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОПНЫХ БИОСТИМУЛЯТОРОВ

Пархоменко Н. В., Воронцова З.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко), 394036, улица Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия

Для корреспонденции: Воронцова Зоя Афанасьевна, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

For correspondence: Zoya A. Vorontsova, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Histology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Information about authors:

Parkhomenko N. V., <https://orcid.org/0000-0002-9687-9202>

Vorontsova Z. A., <https://orcid.org/0000-0002-3610-2549>

РЕЗЮМЕ

Проблема заживления кожных ран является одной из наиболее актуальных в клеточной биологии и клинической медицине. Эффективность репаративной регенерации требует разработки новых подходов, способных ускорить процессы заживления и определить успешность ремоделирования полноценного регенерата со всеми производными, что определяет перспективность дальнейших поисков. Репаративная регенерация кожи включает фазовую активацию тучных клеток, играющих ключевую роль в регуляции местного гомеостаза. Цель: провести морфометрический анализ площадей кожных ран в хронодинамике эксперимента с оценкой численности тучноклеточной популяции и соотношения их морфофункциональных типов, эквивалентно фазной характеристике репаративного процесса. Материал и методы. Эксперимент проведён на 135 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которые были разделены на пять групп: одна контрольная и четыре экспериментальные. После формирования ран площадью 0,79 мм² способом панч-биопсии, крысы испытывали ежедневное воздействие биостимуляторов ранозаживления в комбинации и отдельно: рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, клобетазола пропионат, коллагеновый гель и их комбинация. Затем в хронодинамике эксперимента соответственно срокам перед взятием гистологического материала проводили планиметрический анализ площади ран. Тучные клетки выявляли иммуногистохимически на триптазу с последующим подсчетом их общего числа и индекса дегрануляции. Результаты. Эффект воздействия комбинированного применения биотропных препаратов показал полную эпителизацию ран на 15 сутки, а при отдельном применении и в контроле – на 20-е сутки с проявлением избирательной фазовой активности тучных клеток. Полученные данные подтвердили фазозависимую динамичность тучных клеток в процессе регенерации, предопределяя и смещая фазность процессов на фоне контрольных показателей. Заключение. Комбинированное применение биотропных препаратов определило ранний процесс репарации с полной эпителизацией, констатируя эффект синергизма.

Ключевые слова: репаративная регенерация кожи; тучные клетки; триптаза; индекс дегрануляции; биостимуляторы.

EVALUATION OF THE HEALING DYNAMICS OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS UNDER COMBINED AND INDIVIDUAL APPLICATION OF TROPIC BIOSTIMULATORS

Parkhomenko N. V., Vorontsova Z. A.

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

SUMMARY

The problem of skin wound healing remains one of the most pressing issues in cellular biology and clinical medicine. The effectiveness of reparative regeneration requires the development of new approaches that can accelerate the healing process and ensure the successful remodeling of a fully functional regenerate with all its derivatives, which highlights the relevance of further research in this area. Reparative skin regeneration involves phase-specific activation of mast cells, which play a key role in regulating local homeostasis. Objective. To perform a morphometric analysis of wound surface areas over the chronodynamics of the experiment, with an assessment of the total number of mast cells and the ratio of their morphofunctional types, corresponding to the phase characteristics of the reparative process. Material and methods. The experiment was conducted on 135 male Wistar rats weighing 180–200 g, divided into five groups: one control and four experimental. After creating full-thickness wounds of 0.79 mm² using punch biopsy, the rats received daily applications of wound healing biostimulants—both in combination and separately: recombinant human epidermal growth factor, clobetasol propionate, collagen gel, and their combinations. In accordance with the time points of the experiment, planimetric analysis of wound areas was performed. Mast cells were identified by immunohistochemical staining for tryptase, followed by quantification and calculation of the degranulation index.

Results. The combined application of biotropic agents resulted in complete wound epithelialization by day 15. In contrast, separate applications and the control group showed complete healing only by day 20, accompanied by selective phase-specific mast cell activity. The data confirmed the phase-dependent dynamics of mast cells during regeneration, indicating a shift in the reparative phases compared to controls. Conclusion. The combined use of biotropic agents led to early reparative processes with full epithelialization, demonstrating a synergistic effect.

Key words: reparative skin regeneration; mast cells; tryptase; degranulation index; biostimulants.

Современные условия, с учетом военных конфликтных ситуаций, бытового травматизма, распространённостью хирургических и косметологических вмешательств делают проблему заживления кожных ран одной из наиболее актуальных в клеточной биологии и клинической медицине [1-3]. Эффективность подходов, определяющих восстановительные процессы при репаративной регенерации, заслуживает особого внимания и на современном уровне заключается не только в разработке механизмов, ускоряющих эпителизацию [4], но и в характере ремоделирования дермального матрикса с отсутствием гипертрофического рубцевания и воспалительных осложнений [5; 6]. Регламентированный и фазный репаративный процесс требует тонкого подхода в развитии перспектив для дальнейших исследований в поиске универсальных разработок [7]. Ключевая роль, определяющая местные регуляторные процессы, принадлежит тучным клеткам, способным транспортироваться и функционально реагировать в ответ на возникшие тканевые поражения, как маркеры, решая судьбу гомеостаза опосредованно через дегрануляцию [8]. Их участие охватывает все фазы репарации, начиная с инициации воспалительной реакции, модуляции ангиогенеза и заканчивая ремоделированием внеклеточного матрикса [9]. Исследования указывают, что факторы роста, препараты группы глюкокортикоидов

и коллагенсодержащих средств, обладают потенциалом к взаимодополняющему действию, охватывающему как воспалительную, так и пролиферативную фазы заживления кожных ран [10]. Целью исследования является установление взаимосвязи между динамикой изменения площади асептических полнослойных кожных ран при их заживлении и морфофункциональной активностью тучных клеток в условиях раздельного и комбинированного воздействия тропных препаратов в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 135-ти половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар в возрасте четырех месяцев и массой 180-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. На выбритой коже в области холки формировали округлые полнослойные кожные раны площадью 0,79 мм² методом панч-биопсии под хлоралгидратной анестезией в асептических условиях. Крысы были рандомизированы на 5 групп: контрольную (n=15, по 3 в каждой) и четыре экспериментальные (n=30, по 6 в каждой), испытывавших раздельное и комбинированное воздействие тропных препаратов: рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста, клобетазола пропионата и коллагенового геля (Таблица 1). Аппликацию препаратов проводили ежедневно.

Таблица 1. Модель распределения крыс по группам в условиях эксперимента.
Table.1. Model of rat distribution by groups under experimental conditions.

Сроки / Группы	Контроль	Эксперимент			
	К	РЧЭФР	КП	КГ	РЧЭФР+КП+КГ
3 сут	3	6	6	6	6
7 сут	3	6	6	6	6
10 сут	3	6	6	6	6
15 сут	3	6	6	6	6
20 сут	3	6	6	6	6
Всего по группам	15	30	30	30	30
Всего	135				

Примечание. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Note. Legend: C – Control, rhEGF – Recombinant human epidermal growth factor, CP – Clobetasol propionate, CG – Collagen gel.

Экспериментальный протокол по выбору, содержанию и выведению животных из опыта способом декапитации под наркозом был проведен, соответственно принципам биоэтики и правилам лабораторной практики, представленных в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (1996) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г «Об утверждении правил лабораторной практики», а также с соблюдением гуманных правил Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001 и одобрен этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (заявка от 10.01.2022).

Выведение крыс из эксперимента осуществляли передозировкой ингаляционного анестетика в хронодинамике эксперимента. Динамику заживления оценивали по изменению площади раны, которую ежедневно фиксировали с использованием цифровой макросъемки и программе ImitoMeasure (Imito AG, Швейцария), рассчитывая в абсолютных (мм²) и относительных значениях (%).

Измерения ран производили в дни выведения крыс из эксперимента перед взятием материала. После извлечения кожных фрагментов проводили фиксацию в 10% нейтральном формалине, стандартную проводку и заливку в парафин для изготовления срезов толщиной 5 мкм на микротоме Rotary HM325. Тучные клетки классифицировали на недегранулированные – в состоянии покоя с плотно упакованными гранулами в цитоплазме, и дегранулированные – функционально активные, с рыхло расположенными гранулами, констатирующие высвобождение биологически активных веществ, определяющих местные регуляторные процессы. Индекс дегрануляции был вычислен в процентном соотношении по формуле: ДГТК / ОЧТК × 100%, где ДГТК – дегранулированные тучные клетки, ОЧТК – общее число тучных клеток [11]. Количественный анализ морфофункциональных типов тучных клеток из расчета на 10 полей зрения (рис. 1) был проведен с использованием бинокулярного микроскопа ОПТИКА Serie DM-15/20.

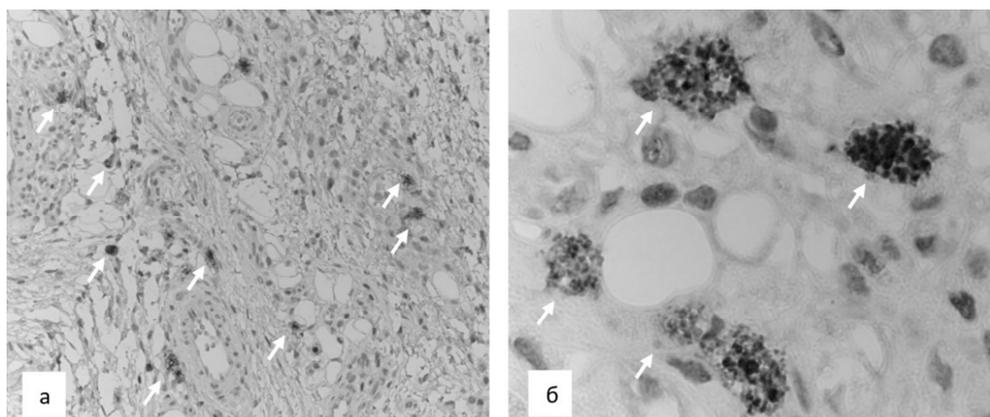


Рис. 1. а. Микропрепарат кожного регенерата крысы. Окраска – иммуногистохимия с детекцией на триптазу. Стрелкой обозначены тучные клетки. Увеличение x100. **б.** Распределение тучных клеток на одно поле зрения. Стрелкой обозначены тучные клетки. Увеличение x400.

Fig.1. a. Histological section of rat skin regenerating tissue. Staining – immunohistochemistry with tryptase detection. Arrows indicate mast cells. Magnification x100. **b.** Distribution of mast cells within a single field of view. Arrows indicate mast cells. Magnification x400.

Методологически работа представляет собой проспективное контролируемое экспериментальное исследование на животных. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Расчёт средних значений, стандартных отклонений и статистическая значимость различий между группами проведена с применением t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$. Корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона был проведен между исследуемыми параметрами: площадью ран, общим числом тучных клеток и индексом дегрануляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведённого исследования были проанализированы морфологические критерии, определяющие репаративные процессы при заживлении кожных ран у лабораторных крыс на фоне отдельного и комбинированного применения тропных препаратов, с акцентом на участие тучных клеток. Полученные результаты констатировали изменение площадей раневой поверхности в хронодинамике эксперимента.

В ходе эксперимента в контрольной группе (К) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,76 мм²; 0,65 мм²; 0,31 мм² и 0,20 мм², со-

ответственно. В хромодинамике эксперимента в группе РЧЭФР с использованием рекомбинантного человеческого эпидермального фактора роста (РЧЭФР) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,76 мм²; 0,55 мм²; 0,23 мм² и 0,15 мм², соответственно. В группе КП с применение клобетазола пропионата (КП) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,75 мм²; 0,60 мм²; 0,25 мм² и 0,17 мм², соответственно. В груп-

пе КГ с применение коллагенового геля (КГ) на 3; 7; 10 и 15 сутки размеры раны составили 0,78 мм²; 0,67 мм²; 0,30 мм² и 0,19 мм², соответственно. При комбинированном воздействии в группе РЧЭФР+КП+КГ на 3; 7; 10 сутки размеры раны составили 0,75 мм²; 0,49 мм²; 0,23 мм², соответственно. На 15 сутки было отмечено полное заживление раневой поверхности ($p < 0,05$), а при раздельном – на 20 сутки (рис. 2, 3).

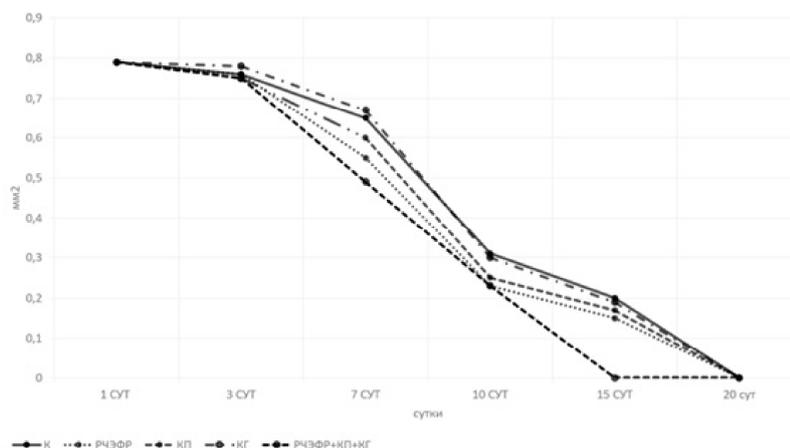


Рис. 2. Хронодинамика изменения площади ран в условиях эксперимента. Ось ординат – диаметр ран (мм²). Ось абсцисс – сроки наблюдения. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Fig. 2. Chronodynamic changes in wound area under experimental conditions. Y-axis – wound area (mm²). X-axis – observation time points. Legend: C – control, rhEGF – recombinant human epidermal growth factor, CP – clobetasol propionate, CG – collagen gel.

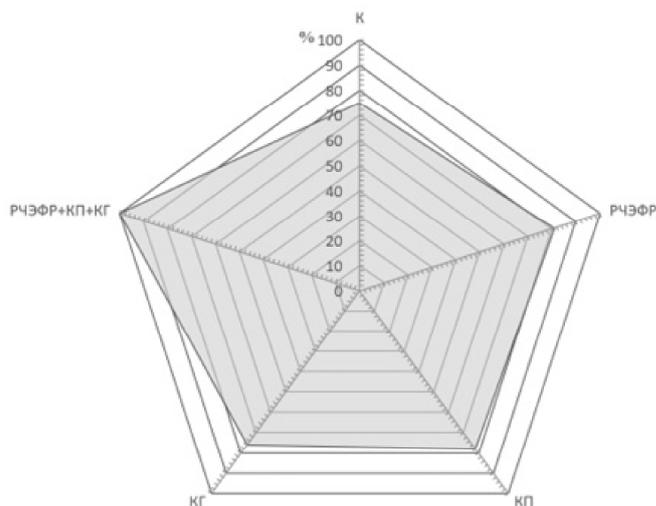


Рис. 3. Процент ранозаживления на 15 сутки на фоне применения биостимуляторов. Ось ординат – процент (%) заживления раны в группах. Условные обозначения: К – контроль, РЧЭФР – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста, КП – клобетазола пропионат, КГ – коллагеновый гель.

Fig. 3. Wound healing percentage on day 15 under the influence of biostimulators. Axis – percentage (%) of wound closure in each group. Legend: C – control, rhEGF – recombinant human epidermal growth factor, CP – clobetasol propionate, CG – collagen gel.

Учитывая фазность процессов регенерации, были рассмотрены тучные клетки (ТК) относительно контрольных показателей и их динамики на фоне воздействия биостимуляторов репарации.

В контрольной группе крыс в условиях репаративной регенерации на третьи сутки общее число тучных клеток (ОЧТК) и их морфофункциональные типы в дерме кожи отразили фазовую динамику заживления ран в норме. Показатели ОЧТК составили $3,8 \pm 0,4$, при индексе дегрануляции (ИД) 68,4% и топографическим преимуществом их распределения в паравазальной зоне ближе к границе раны с преобладанием дегранулированных тучных клеток (ДГТК) на фоне недегранулированных тучных клеток (НДГТК), что являлось диагностическим критерием для фазы воспаления. В эксперименте при аппликационном применении на раны РЧЭФР отмечены признаки активизации регенеративного процесса при неизменной площади ран на третьи сутки с возрастанием ОЧТК – $4,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), ИД – 72,5% относительно контроля, особенно в области краёв ран и периваскулярной зоны. Преобладание ДГТК констатировало интенсификацию фазы воспаления на фоне модулирующего действия РЧЭФР. В экспериментальной группе с применением КП, выявлена закономерная иммуносупрессия воспалительного ответа на третьи сутки (ОЧТК – $2,7 \pm 0,3$; ИД – 49,2%). Было отмечено снижение ДГТК ($p < 0,05$) относительно контроля при возрастании числа НДГТК, локализовавшихся преимущественно в глубоких слоях дермы. Такая реакция свидетельствовала о характерном воздействии применяемого глюкокортикоидного препарата (КП), локально подавляющего воспаление. При раздельном использовании КГ не обнаружено статистически значимых изменений в динамике ОЧТК, их морфофункциональных типов и топографической позиции на третьи сутки (ОЧТК – $3,9 \pm 0,4$; ИД – 66,7%). В группе с применением РЧЭФР + КП + КГ на третьи сутки показатели ОЧТК были самыми высокими по отношению к контролю и относительно факторов, применяемых раздельных, составили $4,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); ИД – 78,6%. Отмечены гипертрофированные ТК вблизи краев раны в области лимфоидной инфильтрации.

На седьмые сутки репаративного процесса у контрольных крыс в дерме кожи были отмечены пиковые значения ОЧТК – $5,2 \pm 0,6$; ИД – 54,1%. Часть ТК сохранила дегрануляцию с преобладанием НДГТК. Была отмечена миграция ТК в зону развивающейся грануляционной ткани на фоне активизации ангиогенеза. В хронодинамике эксперимента на седьмые сутки при аппликационном применении на раны ЧРЭФР показатели

ОЧТК составили $5,0 \pm 0,6$; ИД – 60,2%. Топографически ТК визуализировались в области ангиогенеза и активного клеточного пролиферата фибробластического ряда клеток с преобладанием ДГТК. Применение КП на седьмые сутки констатировало изменение динамики снижением показателей ОЧТК до $3,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и ИД до 44,6% относительно контроля. ТК сохраняли топографическую позицию и единично были обнаружены в зоне грануляционного матрикса. На седьмые сутки после применения КГ исследуемые показатели были на уровне контроля: ОЧТК – $5,1 \pm 0,6$ при ИД – 53,4%. ТК группировались вблизи новообразованных сосудов и в субэпителиальной зоне, не отражая количественного дисбаланса между соотношением ДГТК и НДГТК. Был отмечен матрикс-модулирующий эффект КГ, благоприятствующий клеточной миграции, предполагая индуцированный воспалительный ответ. Комбинированный трехкомпонентный эффект применения РЧЭФР + КП + КГ на седьмые сутки констатировал максимальные показатели ОЧТК – $6,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$); ИД – 64,2% относительно контроля. Топографически ТК формировали скопления в зонах интенсивного ангиогенеза, обеспечивая равномерное заполнение дефекта грануляционной тканью на фоне преобладания ДГТК ($p < 0,05$).

В контрольной группе крыс на десятые сутки исследования показатели ОЧТК составили $4,3 \pm 0,4$; ИД – 39,5%. Топография ТК характеризовалась субэпителиальным распределением вдоль новообразованных сосудов на фоне снижения ДГТК, отражая процесс эпителизации и созревания грануляционной ткани. Воздействие РЧЭФР на десятые сутки определило снижение ОЧТК до $4,0 \pm 0,4$ и ИД до 37,8%. ТК располагались в зонах ремоделирующегося матрикса и под формирующимся эпителием на фоне снижения ДГТК. Топографическая плотность их распределения предполагала снижение активности процессов пролиферации. На десятые сутки после воздействия КП было отмечено снижение ОЧТК до $3,0 \pm 0,3$ и ИД до 31,8% относительно контроля с преобладанием НДГТК ($p < 0,05$), тормозящих стимуляцию восстановительных процессов на данном этапе. При воздействии КГ на десятые сутки показатели ОЧТК составили $4,2 \pm 0,4$, что соответствовало уровню контроля, однако ИД был снижен до 36,2%. ТК сохранялись в зоне ремоделирования матрикса, ближе к сосудистой сети. Роль ДГТК в этот период воспринималась как стабилизирующая, определяя условия для завершения фазового перехода от воспаления к созреванию образующихся тканей. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на десятые сутки привел к повышению ОЧТК до $5,2 \pm 0,5$; ИД – 42,9%.

ТК концентрировались под восстанавливающимся эпителием и между сосудистыми петлями с преобладанием ДГТК ($p < 0,05$) и сохранением активности при снижении уровня острого воспаления.

На 15 сутки показатели ОЧТК контрольных крыс составили $3,0 \pm 0,4$; ИД – 21,4% с преобладанием диффузно расположенных НДГТК в области соединительнотканной основы, что констатировало переход к формированию зрелой рубцовой ткани. После воздействия РЧЭФР на 15 сутки показатели ОЧТК составили $2,8 \pm 0,3$; ИД – 20,7% с топографией в глубокой дерме, определяющее стабилизацию сосудистой сети и грануляционной ткани. На 15 сутки после воздействия КП показатели ОЧТК были снижены до $2,1 \pm 0,3$; ИД до 16,4% относительно контроля. Концентрация ТК в регенерате была минимальна. После применения КГ на 15 сутки ОЧТК составило $2,9 \pm 0,3$; ИД – 20,4%. Наблюдалась топографическая разрозненность ТК с преобладанием мелких НДГТК ($p < 0,05$) в средних и глубоких участках дермы с разной степени зрелости без признаков скопления. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на 15 сутки определил: ОЧТК – $3,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); ИД – 26,8%, что отразило переход к фазе тканевой организации.

В контрольной группе крыс на 20 сутки показатели ОЧТК составили $1,8 \pm 0,3$; ИД – 12,1%. Единичные клетки сохранялись в составе зрелой, плотно-неоформленной соединительной ткани дермы. После воздействия РЧЭФР показатели ОЧТК на 20 сутки были $1,7 \pm 0,2$; ИД – 10,4%. ДГТК были единичны на фоне незначительного числа уплощенных ТК с плотной цитоплазмой. Эффект КП на 20 сутки определил показатель ОЧТК и составил $1,2 \pm 0$; ИД – 9,1%. Отмечены единичные ТК без признаков дегрануляции ($p < 0,05$) по отношению к контролю. При воздействии КГ показатели ОЧТК на 20 сутки составили $1,6 \pm 0,3$; ИД – 10,7%, что соответствовало завершению их активного участия в процессе заживления. Эффект РЧЭФР + КП + КГ на 20 сутки определил показатели ОЧТК, составившие $2,1 \pm 0,3$; ИД – 13,7%, и констатировал незначительное количество НДГТК ($p < 0,05$), распределенных вдоль зрелых сосудов и пучков коллагеновых волокон.

Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимые связи между ИД и ОЧТК в контроле ($r = 0,77$), что подчёркивает их функциональную сопряжённость при естественном заживлении. Группа с применением КП, несмотря на иммуносупрессивный эффект препарата, продемонстрировала статистически значимую корреляцию между ОЧТК и ИД ($r = 0,99$), что определило прямую зависимость

ИД от ОЧТК. Сильная корреляция возникала между ОЧТК и ИД ($r = 0,89$ и $0,92$ соответственно), констатируя регулируемую роль КП фазы воспаления. Применение КГ констатировало статистически значимую корреляцию между ОЧТК и площадью ран ($r = 0,98$), а также с ИД ($r = 0,97$). Это свидетельствует об участии коллагена в ремоделировании внеклеточного матрикса. При использовании РЧЭФР выявлена статистически значимая корреляция между ИД и площадью ран ($r = 0,98$), свидетельствующей об интенсивной дегрануляции ТК; между площадью ран и ОЧТК ($r = 0,94$); между ОЧТК и ИД ($r = 0,89$), определяя комплексный ответ. Применение комбинации РЧЭФР+КП+КГ показало статистически значимое взаимодействие между площадью ран и ИД ($r = 0,98$), подчеркивая прогностическую значимость эффекта дегрануляции ТК. Корреляционная связь между ОЧТК и ИД была умеренной ($r = 0,78$), демонстрируя более сложный, фазозависимый механизм участия ТК. В целом, учитывая показатели коэффициента корреляции, можно отметить прогностическую значимость в оценки эффективности процесса репаративной регенерации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили фазозависимую активность ТК в репарации асептических полнослойных кожных ран [2; 3]. Выявлены сильные корреляции между динамикой площади ран, ОЧТК и ИД, отражающие сопряжённость клеточной активности с фазами воспаления, пролиферации и ремоделирования. В контрольной группе заживление происходило на фоне постепенного снижения ИД и ОЧТК. Аппликационный эффект РЧЭФР способствовало ускоренному заживлению с возрастанием ИД и ДГТК, особенно в ранние сроки, что подтверждает данные о митогенном эффекте факторов роста на компоненты кожи [10]. Применение КП как глюкокортикостероида, уменьшало воспалительную реакцию на фоне снижения числа ДГТК, однако эпителизация по срокам оставалась на уровне контроля. При использовании коллагена не наблюдалось изменений в динамике ранозаживления, показатели соответствовали уровню контроля. Комбинированный эффект вызвал полную эпителизацию на 15 сутки при максимальных значениях показателей ОЧТК и ИД, как эффект синергизма, определяющий тропную избирательность для каждого, ремоделируя матрикс и предопределяя смещение фаз [10]. Статистически значимая корреляция между площадью ран и показателями ТК подчёркивает возможность использования ИД и ОЧТК как прогностических маркеров эффективности репарации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое экспериментальное исследование продемонстрировало динамичность заживления асептических кожных ран с обоснованием морфологических эквивалентов функциональности, определивших перспективность комбинированного применения биостимуляторов, проявивших эффект синергизма с избирательным характером мишени на фоне смещения фазных процессов, ускоряющих репаративный гистогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Налогова И. В., Ляхова Н. П. Регенеративная активность кожного покрова и заживление ожоговой раны у взрослых и детей при ожогах второй степени. Реабилитационная и косметическая медицина. 2022. doi:10.33619/2414-2948/99/27.
2. Rabenhorst A., Oliveira-Neto P., et al. Mast cells in wound healing and tissue remodeling. *Front Immunol.* 2019;10:1277. doi:10.3389/fimmu.2019.01277.
3. Oliveira-Neto P., Almeida-Lopes L. Mast cell function in skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2021;29(3):439-448. doi: 10.1111/wrr.12879.
4. Никогосян В. В., Горбулич А. В. Клеточно-дифферонный состав грануляционной ткани в репаративном гистогенезе. *Регенеративная Медицина.* 2020;39(1):118-120. doi:10.17816/rmmar43387.
5. Park H. Y., et al. Effect of Epidermal Growth Factor on Wound Healing in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10565. doi:10.3390/ijms221910565.
6. Andrade P., Ferreira J. A. Advances in topical delivery for skin wound healing. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3689-3702. doi:10.2174/1381612825666191028123851.
7. Zhang Y., Yu T., et al. Collagen-based biomaterials for tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2021;9(28):6326-6346. doi:10.1039/D1TB00645F.
8. Chodankar R., Rani A., et al. The immunological role of mast cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol.* 2022;31(5):711-725. doi:10.1111/exd.14560.
9. Носенко М. А., Амбарян С. Г., Друцкая М. С. Провоспалительные цитокины и заживление кожных ран у мышей. *Молекулярная биология.* 2019;53(5):741-754. doi:10.1134/S0026898419050136.
10. Rousselle P., Braye F., Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2019;146:344-365. doi:10.1016/j.addr.2018.06.019.
11. Be S.-J., Ji J.-Y., Oh D.-Y., Won J., Ryu Y.-H., Lee H., Jhun H.-S., Park H.-J. The Role of Skin Mast Cells in Acupuncture Induced Analgesia in Animals: A Preclinical Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Pain.* 2021;22(12):1560-1577. doi:10.1016/j.jpain.2021.06.006.

REFERENCES

1. Nalogova I. V., Lyakhova N. P. Regenerative activity of the skin and healing of second-degree burns in adults and children. *Rehabilitational and Cosmetic Medicine.* 2022. doi:10.33619/2414-2948/99/27.
2. Rabenhorst A., Oliveira-Neto P., et al. Mast cells in wound healing and tissue remodeling. *Front Immunol.* 2019;10:1277. doi: 10.3389/fimmu.2019.01277.
3. Oliveira-Neto P., Almeida-Lopes L. Mast cell function in skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2021;29(3):439-448. doi:10.1111/wrr.12879.
4. Nikogosyan V. V., Gorbulich A. V. Regenerative histion of granulation tissue. *Regenerative Medicine.* 2020;39(1):118-120. doi: 10.17816/rmmar43387.
5. Park H. Y., et al. Effect of Epidermal Growth Factor on Wound Healing in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19):10565. doi:10.3390/ijms221910565.
6. Andrade P., Ferreira J. A. Advances in topical delivery for skin wound healing. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3689-3702. doi:10.2174/1381612825666191028123851.
7. Zhang Y., Yu T., et al. Collagen-based biomaterials for tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2021;9(28):6326-6346. doi:10.1039/D1TB00645F.
8. Chodankar R., Rani A., et al. The immunological role of mast cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol.* 2022;31(5):711-725. doi:10.1111/exd.14560.
9. Nosenko M. A., Ambaryan S. G., Drutskaya M. S. Pro-inflammatory cytokines and skin wound healing in mice. *Molecular Biology.* 2019;53(5):741-754. doi: 10.1134/S0026898419050136.
10. Rousselle P., Braye F., Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2019;146:344-365. doi:10.1016/j.addr.2018.06.019.
11. Be S.-J., Ji J.-Y., Oh D.-Y., Won J., Ryu Y.-H., Lee H., Jhun H.-S., Park H.-J. The Role of Skin Mast Cells in Acupuncture Induced Analgesia in Animals: A Preclinical Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Pain.* 2021; 22(12):1560-1577. doi:10.1016/j.jpain.2021.06.006.