

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Соболева Мария Юрьевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖИ С УЧЕТОМ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК**

1.5.22. клеточная биология (медицинские науки)

3.3.1. анатомия и антропология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор Алексеева Наталия Тимофеевна

д.м.н., профессор Клочкова Светлана Валерьевна

Воронеж

2026

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Морфологическая характеристика восстановительных процессов в коже после термического повреждения с учетом антропометрических особенностей (обзор литературы)	16
1.1. Современные данные о структурно-функциональной организации кожи	16
1.2. Зависимость восстановительных процессов в различных тканях организма от антропометрических характеристик	32
1.3. Морфологическая характеристика репаративных процессов при региональном воздействии на зону термического повреждения кожи	43
Глава 2. Материалы и методы исследования	55
2.1. Дизайн исследования	55
2.2. Общая характеристика объектов антропометрического исследования	55
2.2.1. Антропометрические методы исследования	56
2.2.2. Планиметрические методы исследования	57
2.3. Общая характеристика объектов экспериментального исследования и способ моделирования ожирения с последующим нанесением ожоговой раны	58
2.3.1. Планиметрические методы исследования	61
2.3.2. Гистологические методы исследования	62
2.3.3. Гистохимические методы исследования	62
2.3.4. Иммуногистохимические методы исследования	63
2.4. Статистические методы анализа	64
Глава 3. Результаты исследования	66
3.1. Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у детей в зависимости от антропометрических показателей ...	66

3.1.1. Антропометрическая характеристика обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста.....	66
3.1.2. Планиметрическая характеристика заживления ожоговых ран у обследованного контингента с различными антропометрическими показателями	71
3.2 Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у крыс с нормальной массой тела	73
3.2.1 Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при спонтанном заживлении	73
3.2.2. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода	82
3.2.3. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством	90
3.3. Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у крыс с ожирением	100
3.3.1. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при спонтанном заживлении	100
3.3.2. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода	109
3.3.3. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством	117
Глава 4. Обсуждение результатов исследования	128
Выводы	148
Практические рекомендации	149
Список использованной литературы	150

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГАГ – гликозаминогликаны

ДЭС – дермо-эпидермальное соединение

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИДТК – индекс дегрануляции тучных клеток

ИМТ – индекс массы тела

КЛ – клетки Лангерганса

ОГ – окружность головы

ОГК – окружность грудной клетки

ОТ – окружность талии

ТАК – транзиторно-амплифицирующиеся клетки

ТИМП-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1

ТК – тучные клетки

ЭПЕ – эпидермально-пролиферативная единица

ЭСК – эпидермальные стволовые клетки

ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9

WHtR – Waist-to-Height Ratio (отношение окружности талии к росту)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Вопросы репаративной регенерации кожи в условиях воздействия различных региональных факторов представляют значительный фундаментальный и прикладной интерес, открывая возможности для оценки восстановительного потенциала организма как совокупности компенсаторных механизмов, реализуемых в ответ на термическое повреждение. Ожоговые травмы, занимающие значительное место в структуре травматизма, требуют глубокого понимания механизмов тканевой регенерации для разработки эффективных методов лечения и реабилитации пациентов. (Будкевич Л.И. с соавт., 2019, 2012; Алексеев А.А. с соавт., 2018). Структурно-функциональное состояние организма при нарушении целостности кожных покровов находится в прямой зависимости от конституциональных особенностей и на микроскопическом уровне характеризуется изменением активности различных клеточных популяций, обеспечивающих тканевую гомеостаз (Алексеева Н.Т. с соавт., 2015). При воздействии внешних повреждающих факторов механического характера отчетливо проявляются реактивные свойства кожи (Egawa G. et al., 2016; Петрова Г.А. с соавт. 2012). Термические травмы представляют собой специфический вид повреждений, характеризующийся тем, что в пределах одной раневой поверхности клеточные элементы могут быть повреждены на различной глубине, причем патологический процесс затрагивает даже визуально неповрежденные ткани, прилегающие к очагу поражения (Чернигова С.В. с соавт., 2016; Еремеев С.А. с соавт., 2013). Термическое повреждение кожного покрова запускает комплекс последовательных физиологических процессов, направленных на заживление, что в итоге обеспечивает восстановление структуры и функции поврежденных тканей (Theocharis A. D. et al., 2016; Maharlooei M. K. et al., 2013; Diegelmann R.F. et al., 2004) Восстановление целостности поврежденных тканей является одной из ключевых задач современной

медицины, особенно в области травматологии и комбустиологии (Алексеева Н.Т. с соавт., 2015; Flanagan M. et al., 2003).

Современная медицинская наука накопила значительный объем данных о влиянии конституциональных особенностей человека на течение различных патологических процессов (Железнов Л.М. с соавт., 2024; Лященко Д.Н. с соавт., 2024; Калмин О.В. с соавт., 2020; Балко О.А. с соавт. 2018; Львов А.С. с соавт., 2015; Бобрик А.В. с соавт., 2007). Установлены корреляции между антропометрическими параметрами и предрасположенностью к определенным заболеваниям, особенностями их клинического течения и эффективностью применяемого лечения (Гайворонский И.В. с соавт., 2023; Елизарова Е.С. 2017; Мартиросов Э.Г., 2008). Существует ряд теоретических предпосылок, позволяющих предполагать наличие взаимосвязи между антропометрическими характеристиками и особенностями репаративной регенерации (Романцова Т.И., 2021; Будкевич Л.И. с соавт., 2019). Разнообразие антропометрических характеристик у детей позволяет предположить наличие особенностей в процессах восстановления тканей в детском возрасте (Сергеев Ю.С., 2005). На глубину термического поражения при одинаковой интенсивности воздействия повреждающего фактора могут влиять различия в толщине кожи и подкожной клетчатки у людей разных возрастов и конституциональных типов (Будкевич Л.И. с соавт.; 2019, Robson M.C., 2000). Изучение взаимодействий между различными клеточными популяциями позволяет прогнозировать перспективы восстановления целостности кожных покровов и определять приоритетные направления терапевтического воздействия для формирования полноценного регенерата (Holmes D.F. et al., 2018; Schultz G. S., 2003 et al., Chen W.Y. et al., 1992). Определение морфологических критериев регенерации кожи с учетом антропометрических параметров, возрастных особенностей и методов регионального воздействия представляет собой важнейший элемент комплексной оценки структурно-функционального состояния кожного покрова (Кириченко А.К. с соавт.,

2012; Ноздрин В.И с соавт., 2004). Изучение взаимодействий между различными клеточными популяциями позволяет прогнозировать перспективы восстановления целостности кожных покровов и определять приоритетные направления терапевтического воздействия для формирования полноценного регенерата (Шестакова В.Г. с соавт. 2025;). Генетически детерминированные особенности синтеза коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, потенциально связанные с антропометрическими характеристиками, могут определять качество формирующейся рубцовой ткани (Atiakshin D. et al., 2020; Stupin V.A. et al., 2018; Marcos-Garcés V. et al., 2014). Несмотря на значительный прогресс в изучении процессов заживления ран, многие аспекты репаративной регенерации остаются недостаточно изученными. В частности, вопрос о влиянии индивидуальных антропометрических характеристик пациентов на скорость и качество восстановительных процессов в коже представляет собой малоисследованную область, имеющую потенциально высокую клиническую значимость. Ожоговая травма, характеризующаяся высокой частотой встречаемости, представляет собой оптимальную модель для изучения закономерностей тканевой регенерации.

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью выявления взаимосвязи между антропометрическими показателями и особенностями восстановления кожи после термических повреждений. Таким образом, изучение корреляций между конституциональными особенностями и характеристиками репаративной регенерации кожи позволит создать персонализированные протоколы лечения, учитывающие индивидуальные особенности пациентов. В отличие от традиционного подхода, рассматривающего процессы заживления ран преимущественно с позиций универсальных биологических механизмов, данная концепция акцентирует внимание на индивидуальные вариации регенераторного потенциала, обусловленные антропометрическими характеристиками. Значимость предлагаемого подхода заключается в попытке выявить

морфологические эквиваленты регенераторных процессов в коже, коррелирующие с определенными антропометрическими параметрами. Это позволит не только прогнозировать течение восстановительных процессов у конкретных пациентов, но и оптимизировать лечебные мероприятия с учетом индивидуальных особенностей.

Исходя из вышеизложенного, были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: установить зависимость сроков восстановительных процессов в зоне термического повреждения кожи от антропометрических характеристик у мальчиков первого периода детского возраста и выявить морфофункциональные особенности регенерации кожи после термического повреждения при использовании различных методов регионального воздействия в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать антропометрические показатели обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста.
2. Провести сравнительную оценку сроков течения восстановительных процессов в коже после термического повреждения у изучаемого контингента детей в зависимости от антропометрических показателей.
3. Изучить морфологический эквивалент преобразований в коже при репаративной регенерации в зоне термического повреждения при использовании различных методов регионального воздействия, основанных на применении лечебного средства и водного раствора молекулярного водорода.
4. Установить динамику состояния клеточного и волокнистого компонентов в области термического повреждения, особенности иммуногистохимических реакций в зависимости от сроков восстановительного процесса при применении различных методов регионального воздействия.

5. Выявить секреторные паттерны в системе тучных клеток в зависимости от вида регионального воздействия и сроков периода восстановления.

Научная новизна

Впервые на основании комплексного применения гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, антропометрических и статистических методов исследования получены доказательства влияния антропометрических характеристик на динамику репаративных процессов в коже при термической травме.

Определены закономерности репаративной регенерации кожи после термического повреждения, проявляющиеся в активации клеток фибробластического дифферона, трансформации волокнистых структур и изменении их топографических взаимоотношений в зависимости от применяемых методов регионального воздействия, что позволяет прогнозировать течение восстановительных процессов в зоне повреждения.

Впервые продемонстрированы статистически значимые изменения активности матриксной металлопротеиназы - 9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ - 1 (ТИМП-1) в тканях регенерата на фоне использования водного раствора молекулярного водорода.

Установлено, что для покровных тканей экспериментальных животных с ожирением характерно увеличение сроков восстановительных процессов на этапах репаративной регенерации.

Впервые предложен способ морфологического зонирования очага термического поражения (Патент на изобретение RU 2740618 C1: Способ дифференцированного выбора тактики лечения ожоговых ран на основе морфологического зонирования очага поражения / Соболева М.Ю., Алексеева Н.Т./ 2021 г.)

Впервые выявлена зависимость планиметрических показателей и сроков восстановления целостности кожных покровов от антропометрических характеристик у мальчиков первого периода детского

возраста при формировании регенерата в зоне дефекта кожи после термического повреждения.

Доказано, что антропометрические показатели мальчиков первого периода детского возраста и массометрические показатели экспериментальных животных являются значимыми факторами, определяющими динамику заживления раневого дефекта и морфологические характеристики регенерата.

Теоретическая и практическая значимость

Проведённое исследование вносит существенный вклад в фундаментальные знания о репаративной регенерации кожи и обладает высокой прикладной значимостью. Комплексный анализ структурно-функциональных изменений в процессе заживления ожоговых ран с использованием планиметрических, морфологических, антропометрических, иммуногистохимических и статистических методов позволил расширить современные представления о механизмах репаративной регенерации кожного покрова.

Полученные данные о морфофункциональной организации клеточного и волокнистого компонентов соединительной ткани в динамике раневого процесса углубляют понимание механизмов репаративной регенерации, обеспечивают объективную оценку изменений в зоне повреждения на различных этапах восстановительного периода и создают основу для оптимизации использования региональных факторов в практике комбустиолога.

Установлена взаимосвязь антропометрических параметров у детей первого периода детского возраста с планиметрическими показателями и динамикой восстановления кожного покрова в области термического дефекта. Конституциональные особенности организма определяют скорость раневого заживления и морфологический тип регенерата как в эксперименте, так и в клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Сроки восстановления целостности кожных покровов у мальчиков первого периода детского возраста зависят от выраженности девиации значений индекса массы тела.
2. Установлен морфофункциональный эквивалент изменений кожи при восстановлении целостности после термического повреждения на фоне применения различных региональных факторов в эксперименте.
3. Пролиферативный потенциал в зоне регенерата кожи после термического повреждения обусловлен как выбором метода регионального воздействия, так и массометрическими характеристиками животных.
4. Соотношение уровней экспрессии MMP-9 и TIMP-1 является показателем оптимального формирования тканетипического регенерата и зависит от вида регионального воздействия и массометрических характеристик животных.
5. Выявлена оценка структурно-функционального состояния тучноклеточной популяции, отражающая их влияние на репаративную регенерацию кожи при термическом повреждении и характеризующаяся наличием специфических паттернов, связанных с действием региональных факторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.1. Анатомия и антропология. По специальности 1.5.22. Клеточная биология направления исследований соответствуют: пункту №10 – изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также, регуляции этих процессов, выявление динамических морфофункциональных изменений, характерных для репаративной

регенерации кожи при спонтанном заживлении и при воздействии региональных факторов; пункту №13 – изучение молекулярных, иммунологических, цитохимических и физиологических аспектов жизненного цикла клеток при экспериментальных (в том числе повреждающих) воздействиях. Изучение пролиферации клеток, старения и клеточной гибели. Исследование пролиферативных процессов в зоне раневого дефекта с оценкой участия клеток фибробластического дифферона иммуногистохимическими методами с применением маркера Ki-67. По специальности 3.3.1. Анатомия и антропология направления исследований соответствуют: пункту №7 – выявление анатомо-антропометрических маркеров вероятности развития различных нозологических форм, эффективности их лечения, определение анатомо-клинических параллелей; выявление зависимости восстановительных процессов в коже от антропометрических характеристик пациентов детского возраста; пункту №8 – моделирование воздействий различных факторов, в том числе неблагоприятных, на формирование тела и его компонентов в условиях эксперимента; проведение оценки эпителизации раны у пациентов с нормальной и избыточной массой тела и установление статистически достоверной связи со сроками восстановительного периода, что имеет значение для прогнозирования действия региональных факторов.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на использовании комплекса современных морфологических, гистохимических, иммуногистохимических, антропометрических и статистических методов исследования, а также на достаточном количестве наблюдений, составляющих репрезентативную выборку и в полной мере отвечающих поставленным целям и задачам. Верификация полученных данных обеспечена их наглядным представлением в виде микрофотографий гистологических препаратов, аналитических таблиц

и графических материалов. Статистическая обработка результатов проводилась с применением сертифицированного программного обеспечения Jamovi (v. 2.7.26) с соблюдением принятых в биомедицинских исследованиях статистических стандартов.

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Единство науки, образования и практики в медицине будущего», посвященной 110-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора Д.А. Жданова (Москва, 2018); на VIII съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Воронеж, 2019), на научно-практической конференции с международным участием «Современная морфология: проблемы и перспективы развития», посвященной 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, профессора П.И. Лобко (Минск, 2019); V Международной научной конференции «Постгеномные технологии: от теории к практике» (Воронеж, 2019); научной конференции, посвященной 115-летию со дня рождения профессора М.Г. Привеса (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийской научной онлайн-конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы морфологии» (Воронеж, 2021); межвузовской научно-практической онлайн конференции «Профилактическое и терапевтическое применение молекулярного водорода», посвященной Году науки и технологий (Воронеж, 2021); Международной научной конференции «Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных научных исследований» (Воронеж, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026); Всероссийской научной конференции с международным участием «Однораловские морфологические чтения» (Воронеж, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения акад. РАМН, проф. В.В. Куприянова (Москва, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Морфологические

аспекты в практической медицине и биологии», в рамках ежегодного национального конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на севере» (Якутск, 2022); Международной научно-практической конференции «Регенеративная медицина: интеграция хирургии и морфологии», (Воронеж, 2022); Международной научной конференции, посвященной 75-летию профессора П.Г. Пивченко (Минск, 2022); Международной научно-практической конференции, приуроченной к 85-летию доцента С.П. Ярошевича «Актуальные проблемы морфологии на современном этапе» (Минск, 2023).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Курского государственного медицинского университета, а также в лечебный процесс БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №7».

Личный вклад

Личный вклад автора охватывает все ключевые этапы проведенного исследования: постановку целей и задач, выбор и обоснование методов, получение эмпирических данных, их анализ и статистическую обработку, а также формулирование основных положений, выводов, научной новизны, теоретической и практической значимости работы. Автор самостоятельно проводила манипуляции с лабораторными животными, в антропометрической части самостоятельно измеряла показатели физического статуса детей, осуществляла поиск и анализ научной литературы по исследуемой проблеме и разработала дизайн исследования. Выполнила все запланированные в исследовании работы с привлечением обозначенного

комплекса методик, провела количественный анализ и статистическую обработку, интерпретировав результаты.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 6 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. 2 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в Scopus (Q1 и Q4); 18 статей опубликованы в изданиях, индексируемых в РИНЦ. В рамках исследования оформлено 2 патента.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав и выводов. В первой главе рассматриваются современные данные о структурно-функциональной организации кожи, влияние антропометрических характеристик на процессы регенерации, а также морфологические характеристики репаративных процессов при различных методах регионального воздействия. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. В третьей главе описаны антропометрические характеристики обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста и планиметрические характеристики восстановительных процессов кожи после ожога в зависимости от антропометрических показателей, а также морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при различных методах регионального воздействия. В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов. В конце диссертационной работы приводятся выводы, список литературы, который включает 337 источников, в том числе 73 отечественных и 264 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 57 рисунками, 2 таблицами, 3 схемами.

Глава 1. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КОЖЕ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ С УЧЕТОМ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные данные о структурно-функциональной организации кожи

Кожа – сложный по своему строению орган, выполняющий многообразные функции. Является первой линией защиты от агрессивных воздействий внешних факторов, участвует в обеспечении гомеостаза организма, терморегуляции, экскреции, дыхании, депонировании и синтезе ряда веществ (Ноздрин В.И. с соавт., 2006). Обладая обширным количеством рецепторов, выполняет функцию органа чувств. Кожа как орган наряду с другими системами играет важную роль в жизнедеятельности организма. В связи с чем актуальными являются современные данные о морфофункциональных особенностях кожи (Gonzales K.A. et al., 2017).

Эпидермис представляет собой наружный слой кожи, выполняющий важнейшие барьерные, защитные и регуляторные функции. Современные методы исследования, включая электронную микроскопию, иммуногистохимию, конфокальную микроскопию и молекулярно-генетические методы, позволили значительно расширить представления о структурной организации эпидермиса, его клеточном составе и молекулярных механизмах функционирования. Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий эктодермального происхождения толщиной от 0,05 мм до 1,5 мм в зависимости от анатомической локализации. Он не содержит кровеносных сосудов и получает питательные вещества путем диффузии из капилляров дермы. Согласно Gelse K. et al., 2003, основной структурно-функциональной единицей эпидермиса является эпидермальная пролиферативная единица

(ЭПЕ), состоящая из одной стволовой клетки в базальном слое и всех ее потомков, расположенных над ней. Современные исследования подтверждают классическое представление о пяти слоях эпидермиса, но значительно расширяют понимание их структурно-функциональных особенностей. Базальный слой – самый глубокий слой эпидермиса, содержащий меланоциты и стволовые клетки с разным пролиферативным потенциалом. (Gonzales K.A. et al., 2017). На базальной мембране расположен также один ряд призматических или кубических кератиноцитов. Эти клетки характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, содержат многочисленные рибосомы, митохондрии и тонофиламенты, состоящие из кератинов K5 и K14. Современные исследования выявили гетерогенность базальных кератиноцитов. Среди которых выделяют эпидермальные стволовые клетки (ЭСК), составляющие около 2–7% клеток базального слоя, обладающие способностью к самообновлению и дифференцировке, транзиторно-амплифицирующиеся клетки (ТАК), являющиеся потомками ЭСК, способные к ограниченному числу делений, постмитотические дифференцирующиеся клетки, готовые к переходу в шиповатый слой (Fuchs F. et al., 2009). Базальные кератиноциты прикрепляются к базальной мембране с помощью полудесмосом, содержащих интегрин $\alpha 6 \beta 4$, плектин, BP180 и BP230. Современные исследования показали, что интегрин не только обеспечивают адгезию, но и участвуют в передаче сигналов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов (Lynch M.D. et al., 2018).

Шиповатый слой состоит из 5–15 рядов полигональных клеток с центрально расположенным ядром, содержит кератиноциты с десмосомальными контактами. Характерной особенностью этих клеток является наличие многочисленных десмосом, которые при световой микроскопии создают вид «шипов» (Kolarsick P.A. et al., 2011). Исследования с использованием электронной микроскопии и иммуногистохимии показали, что десмосомы представляют собой сложные белковые комплексы,

включающие трансмембранные кадгеринины (десмоглеины и десмоколлины), плакоглобин, плакофилины и десмоплакин, связывающий десмосомы с кератиновыми филаментами (Rognoni E. et al., 2008). Кератиноциты начинают экспрессировать кератины K1 и K10, маркирующие начало дифференцировки, а также синтезируют ламеллярные гранулы (тельца Одланда), содержащие предшественники межклеточных липидов и ферменты, необходимые для формирования эпидермального барьера (Lesko M.H. et al., 2013; Schmidt E. et al., 2013). Данные Tay S.S. et al., 2013 свидетельствуют о важной роли этого слоя в иммунном ответе кожи благодаря присутствию клеток Лангерганса.

Зернистый слой состоит из 1–3 рядов уплощенных клеток, характеризующихся наличием базофильных кератогиалиновых гранул, содержащих профилаггрин, лорикрин, филаггрин и инволюкрин – белки, необходимые для формирования роговых конвертов (Keumeulen A.V. et al., 2009). Baldwin A.K. et al., 2013 выявили ключевую роль белков филаггрина и лорикрина в формировании барьерной функции кожи. Исследования показали, что в зернистом слое происходит активация транскрипционных факторов, регулирующих терминальную дифференцировку кератиноцитов, включая AP1, Sp1, CREB, PPAR и членов семейства p63. Эти факторы контролируют экспрессию генов, кодирующих структурные белки рогового слоя и ферменты, участвующие в формировании эпидермального барьера (Perdigoto C.N. et al., 2013). В зернистом слое также происходит секреция содержимого ламеллярных гранул в межклеточное пространство, что обеспечивает формирование липидного матрикса рогового слоя.

Elias P.M. et al., 2014 выявили сложный состав ламеллярных гранул, включающий церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты, а также ферменты (β -глюкоцереброзидаза, кислая сфингомиелиназа, секреторная фосфолипаза A2), антимикробные пептиды и протеазы.

Блестящий слой присутствует только в коже с толстым эпидермисом (ладони, подошвы) и состоит из 2–3 рядов плоских безъядерных клеток,

заполненных элеидином – промежуточным продуктом превращения кератогиалина в кератин. При электронной микроскопии в этих клетках обнаруживаются остатки органелл и плотно упакованные кератиновые филаменты (Kolarsick P.A. et al., 2011).

Роговой слой состоит из 15–30 рядов плоских безъядерных клеток (корнеоцитов), заполненных кератиновыми филаментами, связанными филаггрином, погруженных в липидный матрикс. Корнеоциты окружены роговыми конвертами – высокопрочными белковыми структурами толщиной 15–20 нм, состоящими из лорикрина, инволюкрина, перифиллина, энвоплакина и других белков, сшитых трансглутаминазами (Yokouchi M. et al., 2015). Современные исследования с использованием атомно-силовой микроскопии и рентгеновской дифракции показали, что корнеоциты организованы по принципу «кирпичи и раствор», где «кирпичами» являются корнеоциты, а «раствором» – межклеточный липидный матрикс, состоящий из церамидов (50%), холестерина (25%) и свободных жирных кислот (25%), организованных в ламеллярные структуры (Elias et al., 2014). В роговом слое выделяют два компартмента: компактный (*stratum compactum*) и отшелушивающийся (*stratum disjunctum*). В компактном слое корнеоциты прочно связаны между собой модифицированными десмосомами – корнеодесмосомами, содержащими корнеодесмозин. В отшелушивающемся слое происходит деградация корнеодесмосом под действием протеаз (калликреинов), что приводит к десквамации корнеоцитов.

Современные методы одноклеточного секвенирования и иммуногистохимии позволили идентифицировать разнообразие клеточных типов в эпидермисе. Основными клетками эпидермиса являются кератиноциты. Joost S. et al., 2018 выявили гетерогенность кератиноцитов в разных слоях и участках кожи.

Меланоциты – дендритические клетки нейроэктодермального происхождения, составляющие 5–10% клеток базального слоя эпидермиса, продуцирующие меланин. Соотношение меланоцитов к базальным

кератиноцитам составляет примерно 1:10. Меланоциты синтезируют пигмент меланин в специализированных органеллах – меланосомах, которые затем передаются кератиноцитам. Lo Cicero et al., 2015 указывает, что активное взаимодействие меланоцитов с кератиноцитами осуществляется через экзосомы. Современные исследования выявили сложные механизмы регуляции меланогенеза, включающие влияние ультрафиолетового излучения, гормонов (α -MSH, АСТН), цитокинов и факторов роста. Ключевую роль в этом процессе играет рецептор меланокортина 1 (MC1R) и транскрипционный фактор MITF, регулирующий экспрессию тирозиназы и других ферментов меланогенеза (D'Mello et al., 2016).

Клетки Лангерганса (КЛ) – дендритические антигенпрезентирующие клетки, происходящие из костномозговых предшественников, составляющие 3–5% клеток эпидермиса. Представляют собой специализированные дендритные клетки, расположенные преимущественно в эпидермисе кожи и эпителии слизистых оболочек. Современные исследования с использованием методов генетического трейсинга и одноклеточного секвенирования значительно расширили представления об их происхождении, структуре и функциях. Согласно Hoeffel G. et al., 2012. КЛ имеют двойное эмбриональное происхождение: из желточного мешка и фетальной печени. Merad et al., 2013 установили, что КЛ способны к самообновлению в тканях без пополнения из костного мозга в стационарных условиях. Современные методы электронной микроскопии и иммуноцитохимии позволили детально охарактеризовать ультраструктуру клеток Лангерганса. Гранулы Бирбека – патогномоничные органеллы КЛ, имеющие характерную форму «теннисной ракетки» или «стержня с пузырьком». Современные исследования показали, что они формируются благодаря лектину лангерину (CD207), который индуцирует образование мембранных инвагинаций (Valladeau et al., 2000). Дендритные отростки – многочисленные цитоплазматические выросты, которые проникают между кератиноцитами и могут достигать рогового слоя. Исследования с использованием интравитальной микроскопии показали, что

эти отростки обладают высокой динамичностью и постоянно сканируют окружающее пространство (Nishibu et al., 2006). Цитоскелет – богат актиновыми филаментами и микротрубочками, обеспечивающими подвижность клетки и ее отростков. Clausen B. et al., 2015 выявили ключевую роль белков Rac1 и CDC42 в регуляции цитоскелета КЛ.

Также рядом исследователей описана гетерогенная популяция КЛ. Artyomov M.N. et al., 2015 сообщают о существовании субпопуляции КЛ с различным профилем экспрессии цитокинов и хемокиновых рецепторов.

Ghigo C. et al., 2013 идентифицировали КЛ с различным пролиферативным потенциалом и способностью к самообновлению. Novav D., 2018 обнаружил функциональные различия между КЛ в разных анатомических локализациях, таких как кожа и слизистые оболочки.

Клетки Меркеля составляют менее 1% клеток эпидермиса и представляют собой специализированные нейроэндокринные клетки, расположенные в базальном слое эпидермиса и волосяных фолликулах. Эти уникальные клетки функционируют как механорецепторы и нейроэндокринные модуляторы. Современные исследования значительно расширили представления об их структуре и функциях. Долгое время происхождение клеток Меркеля оставалось предметом научных дискуссий. Современные исследования установили, что Клетки Меркеля имеют эктодермальное происхождение и развиваются из эпидермальных предшественников, экспрессирующих *Atoh1* (*Math1*) – транскрипционный фактор, необходимый для их дифференцировки (Van Keumeulen et al., 2009; Morrison K.M. et al., 2009). Woo S.-H. et al., 2012 опровергли ранее существовавшую гипотезу о нейральном гребне как источнике клеток Меркеля. Wright M.C. et al., 2015 описали, что популяция клеток Меркеля в постнатальном периоде поддерживается за счет медленно делящихся клеток-предшественников в эпидермисе.

Дерма представляет собой соединительнотканый слой кожи, расположенный между эпидермисом и подкожной жировой клетчаткой. Она

обеспечивает структурную поддержку, эластичность и прочность кожи, а также выполняет важные метаболические, иммунные и гомеостатические функции. Дерма состоит из двух слоев: сосочкового и сетчатого. Современные исследования подтверждают традиционное деление дермы на два основных слоя, но с более детальным пониманием их структуры. Сосочковый слой – поверхностный слой дермы, формирующий дермальные сосочки, которые вдаются в эпидермис. Новейшие исследования с использованием конфокальной микроскопии и 3D-реконструкции показали, что форма и плотность дермальных сосочков варьируют в зависимости от анатомической локализации и возраста, что влияет на механические свойства кожи и эффективность дермо-эпидермального взаимодействия. Сетчатый слой – более глубокий и толстый слой дермы. Современные исследования с использованием поляризационной микроскопии и атомно-силовой микроскопии выявили сложную трехмерную архитектуру коллагеновых и эластических волокон, формирующих анизотропную сеть с различными биомеханическими свойствами в разных направлениях. Современные исследования также выделяют дополнительные функциональные зоны дермы. Перифолликулярная дерма – окружает волосные фолликулы и содержит специализированные фибробласты, участвующие в регуляции цикла волосного фолликула. Периваскулярная дерма – окружает кровеносные сосуды и характеризуется повышенной концентрацией иммунных клеток и перицитов. Дермо-эпидермальное соединение (ДЭС) – специализированная базальная мембрана, соединяющая эпидермис с дермой. Современные исследования выявили сложную молекулярную организацию ДЭС с различными зонами. Клеточный состав дермы представлен фибробластами, иммунными клетками, перицитами и другими клетками.

Фибробласты, являясь основными клетками дермы, обладают значительной гетерогенностью: папиллярные фибробласты – расположены в сосочковом слое, характеризуются высокой экспрессией COL1A1, COL1A2, DCN (декорин) и PDGFRA. Они продуцируют тонкие коллагеновые волокна

и отвечают за поддержание дермо-эпидермального соединения; ретикулярные фибробласты – расположены в сетчатом слое, характеризуются экспрессией АСТА2, CXCL12 и продуцируют толстые коллагеновые волокна, обеспечивающие механическую прочность кожи; перифолликулярные фибробласты – окружают волосные фолликулы, экспрессируют CD26, COL17A1 и участвуют в регуляции цикла волосного фолликула; периваскулярные фибробласты - окружают кровеносные сосуды, экспрессируют MSAM (CD146) и регулируют ангиогенез; фиброциты – циркулирующие предшественники фибробластов, экспрессирующие CD34, CD45 и коллаген I типа, мигрируют в дерму при повреждении и участвуют в заживлении ран.

Современные исследования выявили разнообразие резидентных и мигрирующих иммунных клеток в дерме.

Тучные клетки (ТК) представляют собой долгоживущие резидентные клетки тканей, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (Abraham S.N. et al., 2010;). Они играют ключевую роль в иммунных и воспалительных реакциях, а также участвуют в тканевом гомеостазе, ремоделировании и репарации (Bradding P. et al, 2016; Harvima I. T. et al; Blank U. et al., 2014). ТК развиваются из CD34+ гемопоэтических предшественников в костном мозге, которые экспрессируют рецептор к фактору стволовых клеток (c-kit, CD117) (Dahlin M. et al., 2015). Незрелые предшественники тучных клеток мигрируют в периферические ткани через кровотоки, где завершают свою дифференцировку под влиянием локального микроокружения (Gentek et al., 2018). Транскрипционные факторы GATA-2, MITF и PU.1 играют ключевую роль в развитии ТК (Li M. et al., 2018). В отличие от других миелоидных клеток, ТК сохраняют способность к пролиферации в тканях и могут поддерживать свою популяцию локально без пополнения из костного мозга (Brown M.A. et al., 2018; Galli S.J. et al., 2011). ТК имеют округлую или овальную форму, диаметром 8-20 мкм, с многочисленными поверхностными микроворсинками (Wernersson K. et al.,

2014) Ядро обычно одно, округлое или овальное, часто с небольшими инвагинациями ядерной мембраны. Хроматин умеренно конденсирован, с преобладанием эухроматина, что отражает высокую транскрипционную активность (Galli S.J. et al., 2011). Цитоплазма: богата органеллами, включая хорошо развитый комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии, развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, свободные рибосомы и полисомы, лизосомы и аутофагосомы (Wernersson P. et al., 2014). Патогномоничный признак ТК – наличие многочисленных метахроматических гранул (200–500 нм в диаметре) (Theoharides T.C. et al., 2019). Dvorak A.M. et al., 2005 в своем исследовании выявил гетерогенность гранул по морфологии и содержанию: тип I: электронно-плотные гранулы с кристаллоидной структурой («свитки»), тип II: электронно-плотные гранулы с решетчатой структурой, тип III: гранулы с частично растворенным матриксом, тип IV: гранулы с полностью растворенным матриксом. Dichlberger A. et al., 2014 показал, что ТК содержат многочисленные липидные тельца, которые служат местом синтеза эйкозаноидов (лейкотриенов, простагландинов). Современные методы иммуногистохимии позволяют идентифицировать ТК в тканях (Патент № 2845754 С1).

Ряд исследователей выявили гетерогенность популяции ТК (Overed-Sayer C. et al., 2013; Welle M., 1997). Согласно классической классификации, выделяют тучные клетки, содержащие только триптазу, которые преобладают в слизистых оболочках, экспрессируют триптазу, но не химазу, содержат хондроитинсульфат Е. Тучные клетки, содержащие триптазу и химазу, преобладают в коже и подслизистой оболочке, экспрессируют триптазу, химазу, карбоксипептидазу А и катепсин G, содержат гепарин (Crivellato E. et al., 2010). Galli S.J. et al., 2011 выделяют ТК по локализации и микроокружению: кожные ТК (дермальные и перифолликулярные), ТК слизистых оболочек (респираторного, желудочно-кишечного тракта), перитонеальные ТК, перинейрональные ТК, периваскулярные ТК. Mukai K. et al., 2018 классифицируют по функциональным особенностям:

воспалительные ТК – участвуют в аллергических и воспалительных реакциях, иммунорегуляторные ТК – модулируют адаптивный иммунный ответ, нейроиммунные ТК – взаимодействуют с нервными окончаниями, ангиогенные ТК – стимулируют образование новых сосудов, фиброгенные ТК – участвуют в ремоделировании тканей. Ряд исследователей отмечает роль ТК в воспалительных реакциях. Galli S.J. et al., 2011 отмечали участие ТК в острофазном воспалении посредством вазодилатации и повышения сосудистой проницаемости, рекрутировании лейкоцитов, активации эндотелиальных клеток и стимуляции нервных окончаний. Krystal-Whittemore M. et al., 2016 в своем исследовании описали участие ТК в хроническом воспалении за счет продукция профиброгенных факторов (TGF- β , PDGF), активации фибробластов, ремоделирования внеклеточного матрикса через протеазы и их ингибиторы, неоангиогенез через продукцию VEGF, FGF.

ТК стимулируют пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена и дифференцировку в миофибробласты через TGF- β , триптазу, гистамин (Overed-Sayer C. et al., 2013; Hügler T. et al, 2011).

Помимо ТК в дерме встречаются макрофаги – резидентные клетки, демонстрирующие фенотипическую пластичность (M1/M2 поляризация). Современные исследования выявили их роль в регуляции воспаления, заживления ран и фиброза.

Дендритные клетки – антигенпрезентирующие клетки дермы, включающие несколько подтипов (CD1a⁺, CD14⁺, CD141⁺). Новейшие исследования показали их ключевую роль в инициации и регуляции иммунного ответа в коже.

T-лимфоциты – резидентные клетки памяти (TRM), включающие CD4⁺ и CD8⁺ подтипы, а также $\gamma\delta$ -T-клетки. Исследователями отмечена их роль в иммунологическом надзоре и тканевом гомеостазе.

Кроме описанных клеточных структур в дерме встречаются перициты, которые окружают эндотелиальные клетки капилляров, экспрессируют NG2,

PDGFR β и α -SMA и участвуют в регуляции сосудистой проницаемости и ангиогенезе.

Волоконный компонент дермы формирует сложную трехмерную сеть, которая определяет биомеханические свойства кожи и играет ключевую роль в процессах заживления ран (Almine J.F. et al., 2012); Trengove N.J. et al., 1999.

Коллагеновые волокна составляют 70–80% сухой массы дермы и являются основным структурным компонентом, обеспечивающим прочность и целостность кожи. Современные исследования с применением протеомного анализа, иммуногистохимии и электронной микроскопии выявили присутствие в дерме более 20 типов коллагена, из которых наиболее значимыми являются: коллаген I типа (около 80–85% всего коллагена дермы) – формирует толстые фибриллы, обеспечивающие прочность на растяжение. Синтезируется преимущественно фибробластами и организован в пучки диаметром 2–15 мкм (Soroushanova A., et al., 2019). Коллаген III типа (8–11%) – образует тонкие ретикулярные волокна, придающие коже эластичность. Особенно обилен в папиллярном слое дермы и вокруг придатков кожи. Соотношение коллагена I/III типов изменяется с возрастом и при различных патологических состояниях (Ricard-Blum S., 2011). Коллаген IV типа – основной компонент базальных мембран, формирующий сетчатую структуру на границе дермы и эпидермиса, а также вокруг сосудов и придатков кожи (Nystrom A. et al., 2017). Коллаген V типа (около 4%) – регулирует диаметр фибрилл коллагена I типа и участвует в формировании дермо-эпидермального соединения (Wenstrup et al., 2011). Коллаген VI типа – формирует микрофибриллярную сеть, связывающую крупные коллагеновые волокна с другими компонентами внеклеточного матрикса. Играет важную роль в механотрансдукции и клеточной адгезии (Cescon M. et al., 2015). Коллаген VII типа – основной компонент якорных фибрилл, обеспечивающих прикрепление базальной мембраны к подлежащей дерме (Nyström A. et al., 2013). Коллаген XII и XIV типов – ассоциированные с

фибриллами коллагены (FACIT), модулирующие взаимодействия между коллагеновыми фибриллами и другими компонентами матрикса (Walchli et al., 2018). Коллаген XVII типа – трансмембранный коллаген, участвующий в формировании полудесмосом и стабилизации дермо-эпидермального соединения (Nishie et al., 2017). Metze et al., 2017 отмечают, что в сосочковом слое дермы коллагеновые волокна тонкие (0,3–3 мкм в диаметре), рыхло расположенные и ориентированы преимущественно перпендикулярно к дермо-эпидермальному соединению. По данным Piérard G.E. et al., 2013 коллагеновые волокна сетчатого слоя толще (10–40 мкм), плотнее упакованы и организованы в пучки, ориентированные параллельно поверхности кожи. Они формируют сеть, ориентированную по линиям Лангера, что определяет анизотропные механические свойства кожи.

Holmes D.F. et al., 2018 по результатам криоэлектронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа выявили, что фибриллы коллагена в дерме имеют сложную иерархическую организацию с D-периодичностью 67 нм, что обеспечивает их уникальные биомеханические свойства.

Эластические волокна составляют 2–4% сухой массы дермы и обеспечивают эластичность и упругость кожи, позволяя ей возвращаться к исходной форме после деформации. Ряд исследователей выявили сложную молекулярную организацию эластических волокон, включающую: эластин, микрофибриллы, фибулины, MAGP, EMILIN.

Эластин – высокоэластичный гидрофобный белок, составляющий аморфный компонент эластических волокон. Синтезируется фибробластами в виде предшественника тропоэластина, который затем подвергается сшивке лизилоксидазой с образованием зрелого эластина (Almine J.F., 2009).

Микрофибриллы – филаментозные структуры диаметром 10–12 нм, состоящие преимущественно из фибриллин (FBN1, FBN2, FBN3), которые формируют каркас для отложения эластина и связывают эластические волокна с окружающим матриксом (Thomson J. et al., 2019).

Фибулины (особенно фибулин-4 и фибулин-5) – гликопротеины, участвующие в сборке и стабилизации эластических волокон путем связывания эластина с микрофибриллами (Yanagisawa et al., 2009).

MAGP (microfibril-associated glycoproteins) – группа белков, ассоциированных с микрофибриллами, которые регулируют эластогенез и взаимодействие эластических волокон с клетками (Craft C.S. et al., 2014).

EMILIN (elastin microfibril interface located protein) – гликопротеины, локализованные на границе между эластином и микрофибриллами, участвующие в регуляции эластогенеза и клеточной адгезии (Colombatti A. et al., 2012).

В дерме выделяют три взаимосвязанные сети эластических волокон, различающиеся по морфологии и локализации: окситалановые волокна – тонкие (диаметром 10–12 нм) вертикально ориентированные волокна в папиллярной дерме, состоящие преимущественно из микрофибрилл без эластина. Они прикрепляются к дермо-эпидермальному соединению и обеспечивают структурную связь между эпидермисом и более глубокими слоями дермы (Shioya et al., 2018). Элауниновые волокна – промежуточные по толщине (0,5–1 мкм) горизонтально ориентированные волокна в верхней части ретикулярной дермы, содержащие микрофибриллы с небольшим количеством эластина (Sherratt M., 2009). Зрелые эластические волокна – толстые (1–2 мкм) разветвленные волокна в ретикулярной дерме, состоящие из центрального аморфного компонента (эластина), окруженного микрофибриллами. Они формируют трехмерную сеть, ориентированную преимущественно параллельно поверхности кожи (Baldwin A.K. et al., 2013).

Ретикулярные волокна представляют собой тонкие (0,5–2 мкм) разветвленные волокна, формирующие трехмерную сеть в папиллярной дерме, вокруг придатков кожи и кровеносных сосудов. Основу ретикулярных волокон составляет коллаген III типа, организованный в тонкие фибриллы диаметром 30–40 нм (Karsdal M.A. et al., 2017). Они богаты гликопротеинами (фибронектин, ламинин) и протеогликанами (декорин, бигликан), которые

обеспечивают взаимодействие с клетками и другими компонентами внеклеточного матрикса (Theocharis A.D. et al., 2016). Karsdal M.A. et al., 2017 показали, что ретикулярные волокна содержат также коллаген V типа и тенасцин, которые регулируют их диаметр и взаимодействие с клетками. В отличие от коллагеновых волокон I типа, ретикулярные волокна имеют высокое содержание углеводных компонентов, что обуславливает их аргентофильность (способность окрашиваться солями серебра) и PAS-положительность (Bancroft et al., 2019). Ретикулярные волокна выполняют ряд важных функций в дерме. Формируют опорный каркас для клеток и сосудов, особенно в папиллярном слое дермы и периваскулярных пространствах (Sorrell J.M. et al., 2009). Участвуют в формировании базальных мембран и обеспечивают структурную поддержку дермо-эпидермального соединения (Bruckner-Tuderman et al., 2014). Играют ключевую роль в процессах заживления ран, являясь первым типом коллагена, который откладывается в ранней грануляционной ткани (Хуе X. et al., 2015). Обеспечивают пластичность и адаптивность дермы к механическим нагрузкам благодаря своей гибкости и способности к реорганизации (Piérard G.E. et al., 2013).

Помимо волокнистых структур, внеклеточный матрикс дермы содержит разнообразные неволокнистые компоненты, которые играют важную роль в поддержании структуры и функции волокон. Протеогликаны представляют собой сложные макромолекулы, состоящие из белкового ядра с ковалентно присоединенными цепями гликозаминогликанов (ГАГ). Основными протеогликанами дермы являются: декорин – малый лейцин-богатый протеогликан с цепями дерматансульфата, регулирующий фибриллогенез коллагена и модулирующий активность факторов роста (TGF- β , FGF). Современные исследования показали его ключевую роль в определении диаметра и организации коллагеновых фибрилл (Gubbiotti M.A. et al., 2016). Структурно родственной декорину бигликан – протеогликан, участвующий в регуляции фибриллогенеза и взаимодействии с клетками

через Toll-подобные рецепторы. Недавние исследования выявили его роль в регуляции воспалительных процессов в коже (Hsieh L.T.-H. et al., 2016).

Крупный протеогликан версикан с цепями хондроитинсульфата обеспечивает гидратацию дермы и регуляцию миграции и пролиферации клеток. Современные данные указывают на его важную роль в процессах заживления ран и фиброза (Wight et al., 2014). Перлекан – крупный протеогликан базальных мембран с цепями гепарансульфата, участвующий в формировании дермо-эпидермального соединения и регуляции ангиогенеза (Iozzo R.V. et al., 2015). Люмикан – малый лейцин-богатый протеогликан, регулирующий организацию коллагеновых фибрилл и прозрачность роговицы. Недавние исследования показали его участие в регуляции миграции кератиноцитов и заживлении ран (Karamanou K. et al., 2018).

К гликозаминогликанам дермы относят гиалуроновую кислоту – несulfатированный ГАГ, не связанный с белковым ядром, обеспечивающий гидратацию и вязкоупругие свойства дермы. Современные исследования выявили ее ключевую роль в регуляции воспаления, заживления ран и старения кожи (Papakonstantinou E. et al., 2012). Дерматансульфат – sulfатированный ГАГ, преимущественно связанный с декорином и бигликаном, участвующий в регуляции фибриллогенеза коллагена и взаимодействии с факторами роста (Trowbridge J.M. et al., 2002). Хондроитинсульфат – sulfатированный ГАГ, связанный с версиканом и другими протеогликанами, обеспечивающий гидратацию и компрессионную устойчивость дермы (Schaefer L. et al., 2010). Гепарансульфат – высокосulfатированный ГАГ, связанный с перлеканом и синдеканами, участвующий в регуляции активности факторов роста и цитокинов (Sarrazin et al., 2011).

Таким образом внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой сложную трехмерную сеть макромолекул, обеспечивающую структурную и биохимическую поддержку окружающим клеткам. Регулирование ВКМ – это динамический процесс, включающий синтез, модификацию, деградацию и

ремоделирование компонентов матрикса. Эти процессы критически важны для нормального функционирования тканей, органогенеза и заживления ран.

С точки зрения морфологии раневой процесс представляет собой сложный, высокоорганизованный каскад событий, направленный на восстановление целостности поврежденных тканей. Ключевую роль в этом процессе играет динамическое ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ), которое регулируется системой матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП). Баланс между активностью ММП и ТИМП определяет эффективность заживления ран и формирование функционально полноценной ткани.

В начальной фазе раневого процесса происходит формирование фибринового сгустка и инфильтрация раны нейтрофилами и макрофагами. На этом этапе наблюдается повышенная экспрессия ММП-8 и ММП-9 (нейтрофильные коллагеназа и желатиназа), способствующие миграции нейтрофилов и очищению раны от поврежденных тканей. ММП-1, ММП-3 участвуют в деградации компонентов поврежденного ВКМ. ТИМП-1 начинает экспрессироваться для контроля активности ММП. Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α) стимулируют экспрессию ММП, в то время как противовоспалительные медиаторы (IL-10, TGF- β) индуцируют синтез ТИМП, создавая динамический баланс.

В пролиферативная фаза происходит формирование грануляционной ткани, ангиогенез, реэпителизация и контракция раны. Ключевые процессы включают участие ММП-9 в ангиогенезе, активируя VEGF. Баланс смещается в сторону синтеза новых компонентов ВКМ, хотя локальная деградация необходима для миграции клеток и ремоделирования ткани.

В фазу ремоделирования происходит созревание рубцовой ткани, реорганизация коллагеновых волокон и восстановление нормальной архитектуры ткани, ТИМП-1 регулируют активность ММП для предотвращения избыточной деградации ВКМ. Постепенно активность ММП

снижается, а экспрессия ТИМП поддерживается на определенном уровне для обеспечения стабильности новообразованного ВКМ.

При патологическом заживлении ран наблюдается нарушение баланса ММП/ТИМП. В хронических ранах отмечается повышенная активность ММП-1, ММП-8, ММП-9 и сниженная экспрессия ТИМП-1 и ТИМП-2. Возникает избыточная деградация компонентов ВКМ и факторов роста, нарушение миграции клеток и формирования грануляционной ткани. Этот дисбаланс приводит к «застреванию» раны в воспалительной фазе и нарушению нормальной последовательности процессов заживления.

Система ММП/ТИМП играет центральную роль в регуляции ремоделирования ВКМ при заживлении ран. Точный баланс между деградацией и синтезом компонентов ВКМ необходим для нормального течения раневого процесса. Нарушения этого баланса приводят к патологическому заживлению – хроническим ранам или избыточному рубцеванию. Понимание молекулярных механизмов регуляции ММП и ТИМП открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических подходов, направленных на оптимизацию заживления ран и предотвращение осложнений.

1.2. Зависимость восстановительных процессов в различных тканях организма от антропометрических характеристик

В настоящее время в анатомической науке отчётливо прослеживается устойчивая тенденция к расширению исследований антропологического направления, ориентированных на изучение конституциональных особенностей строения тела человека в различных возрастных группах (Железнов Л.М. с соавт., 2024; Митрофанова И.В. с соавт. 2024; Васильев А.А. с соавт., 2023; Пашкова И.Г. с соавт., 2019; Щербак В.А., 2014). Данное направление приобретает всё большую научную и практическую значимость, поскольку конституция человека формируется на ранних этапах онтогенеза и во многом определяет характер морфофункциональных реакций организма

на протяжении всей последующей жизни (Гайворонский И.В. с соавт. 2023; Петухов А.Б. с соавт., 2015; Сергеев Ю.С., с соавт. 2005; Никитюк Б.А. 1990). Принципиально важным следствием этого положения является то, что ещё до клинической манифестации различных форм заболеваний у врача появляется реальная возможность проведения превентивных мероприятий посредством целенаправленной модификации внешних факторов среды, оптимизации режима двигательной активности и рационализации питания (Гайворонский И.В. с соавт. 2024; Николенко В.Н. с соавт., 2017; Щербак В.А. с соавт., 2014).

В рамках изучения конституциональных особенностей мужского организма в различные возрастные периоды авторами было проведено комплексное исследование, посвящённое анализу индекса массы тела и соматотипологических характеристик у лиц мужского пола. Антропометрическое обследование включало оценку 21 параметра по схеме В.В. Бунака – Б.А. Никитюка – В.П. Чтецова (Никитюк Б.А., 1983), необходимых для проведения соматотипирования. В ходе исследования была выявлена закономерность, свидетельствующая о том, что при переходе от юношеского к первому периоду зрелого возраста значения индекса массы тела закономерно возрастают. Аналогичная тенденция сохраняется и при сравнении показателей юношеского возраста со вторым периодом зрелости, однако у мужчин мускульного соматотипа данное увеличение не достигает уровня статистической достоверности. Полученные данные о соматотипологических и возрастных характеристиках длины тела и индекса массы тела у лиц мужского пола различных возрастных групп и соматотипов представляют значительный интерес для восстановительной и клинической медицины, открывая перспективы для разработки персонафицированных подходов к оценке физического развития и прогнозирования рисков развития патологических состояний (Сакибаев К.Ш. с соавт., 2018).

Методом биоимпедансометрии были изучены закономерности выраженности анатомических компонентов массы тела у подростков в норме

и при синдроме вегетативной дисфункции различных типов – ваготонического, смешанного и симпатикотонического, – а также проведена их сравнительная характеристика (Елизарова Е.С., 2017). В группе практически здоровых подростков было выявлено нормальное распределение с преобладанием лиц мезосомного типа телосложения, что свидетельствует о наличии определённой взаимосвязи между соматотипом и состоянием вегетативной регуляции. Микросомный и микромезосомный типы телосложения достоверно чаще встречались в группе подростков с синдромом вегетативной дисфункции ваготонического типа, тогда как мезосомный и мезомакросомный типы преобладали в группах со смешанным и симпатикотоническими типами вегетативной дисфункции соответственно. На основании полученных результатов авторами была разработана практическая рекомендация, согласно которой подростков микросомного и макросомного типов телосложения с индексом массы тела выше 25,3 и ниже 16,2 следует относить к группе риска по развитию синдрома вегетативной дисфункции и включать в программы усиленного клинического наблюдения.

Изучение взаимосвязи между конституциональными характеристиками, уровнем двигательной активности и состоянием костной ткани представляет важное направление в современной медицине. Установлено, что в позднем периоде полового созревания у девушек эстрадиол оказывает неоднозначное влияние на минеральный состав костной ткани: являясь важным детерминантом увеличения минеральной плотности кости в пубертатном периоде, в позднем периоде полового созревания он ответственен за снижение содержания минералов в костной ткани (Cadogan J., 1998). При этом нежировая масса тела обнаруживает тесную корреляционную связь с динамикой прироста костной массы. Для достижения пиковых значений костной массы у девушек в возрасте от 16 до 20 лет прогностически благоприятными факторами являются высокий уровень двигательной активности и степень развития мышечной ткани (Douchi T., 2003). В ходе специально спланированного исследования

молодые женщины-атлетки были разделены на три группы в зависимости от величины нежировой массы тела – с высокими, средними и низкими её значениями. В результате исследования установлен характер зависимости между уровнем двигательной активности, минеральной плотностью костной ткани и показателями состава тела. Результаты исследования показали, что показатели минеральной плотности костной ткани были сопоставимы во второй и третьей группах, тогда как у атлетов первой группы, характеризующихся наибольшими значениями нежировой массы тела, отмечались достоверно более высокие показатели минеральной плотности. (Proctor D.N., 2000). Таким образом, большая нежировая масса тела, выступая прогностическим фактором высокой минеральной плотности кости в молодом возрасте, одновременно является гарантом минимального снижения данного показателя в пожилом возрасте, что имеет принципиальное значение для профилактики остеопороза.

Проблема дисплазии тазобедренных суставов сохраняет свою актуальность в современной клинической практике, однако её диагностика нередко сопряжена со значительными трудностями интерпретации выявляемых морфологических изменений (Anderson L.A. et al., 2017; Anderson L.A. et al., 2012). Следует подчеркнуть, что изменения морфологии тазобедренного сустава, в том числе сопровождающиеся нарушением покрытия головки бедренной кости, нередко неоправданно квалифицируются как проявления данной патологии, тогда как в действительности они могут представлять собой разновидности возрастной или профессиональной нормы, то есть относиться к так называемым маргинальным вариантам конституции. (Anderson L.A., 2012) Пограничная дисплазия тазобедренных суставов у подростков в ряде случаев является не патологическим состоянием, а вариантом нормальной морфологии суставов либо имеет иной генез, обусловленный адаптационными изменениями процессов окостенения и роста тканей, особенно у лиц, систематически подвергающихся узкоспециализированным физическим нагрузкам высокой интенсивности.

(Anderson L.A., 2017; Wells J., 2017). Спортсмены с пограничной дисплазией тазобедренных суставов отличаются повышенной чувствительностью к чрезмерным и неадекватным физическим нагрузкам, которые способны стать причиной развития серьёзных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности болезни Легга–Кальве–Пертеса и асептического некроза головки бедренной кости. Данной категории спортсменов настоятельно рекомендуется избегать осевой перегрузки тазобедренных суставов, систематически выполнять компенсирующие восстановительные упражнения на протяжении всего учебного года, включая каникулярный период. Несоблюдение указанных рекомендаций сопряжено с реальным риском развития тяжёлых патологических состояний, что обуславливает необходимость повышенной диагностической настороженности в отношении данного контингента детей и подростков. (Pun S., 2016).

В рамках изучения механизмов адаптации организма к воздействию эндогенных и экзогенных факторов среды было проведено исследование, направленное на установление корреляционных связей между конституциональным типом телосложения, состоянием здоровья и структурой заболеваемости студентов специальных медицинских групп (Львов А.С., 2015). Полученные результаты свидетельствуют о наличии отчётливых конституционально-детерминированных закономерностей в распределении патологии по нозологическим формам. Заболевания сердечно-сосудистой системы достоверно чаще встречаются у представителей торакального и мышечно-дигестивного типов телосложения, что, по всей видимости, обусловлено особенностями анатомического строения грудной клетки и функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы у данных соматотипов. У представителей астеноидного типа телосложения преобладают нарушения функций дыхательной системы, что может быть связано с конституционально обусловленными особенностями строения грудной клетки и сниженными резервными возможностями респираторного аппарата. Заболевания опорно-двигательного аппарата наблюдаются

преимущественно у студентов торакального и астеноидного типов телосложения, тогда как патология желудочно-кишечного тракта в большей степени характерна для представителей торакального и дигестивного типов. Заболевания мочеполовой системы достоверно чаще регистрируются у представителей торакального типа телосложения. По мнению исследователей, полученные данные обосновывают актуальность дальнейшего изучения двигательных качеств студентов специальных медицинских групп после применения дозированных физических нагрузок с учётом их конституциональной принадлежности.

При анализе отдельных составляющих анатомической конституции у мужчин зрелого возраста с наиболее распространёнными хроническими соматическими заболеваниями были определены характерные конституциональные особенности, имеющие важное диагностическое и прогностическое значение (Бобрик А.В., 2007). Для патологии органов дыхательной системы наиболее типичен мезоморфный тип телосложения в сочетании с увеличением длины тела и снижением массы тела, что отражает конституционально обусловленные особенности строения грудной клетки и функциональные характеристики дыхательного аппарата у данной категории пациентов. Тенденция к ожирению первой степени в сочетании с мезоморфным типом телосложения и увеличением основных антропометрических показателей свойственна лицам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что указывает на взаимообусловленность конституциональных особенностей и метаболических нарушений в патогенезе кардиоваскулярной патологии. Для заболеваний пищеварительной системы наиболее характерен лептоморфный тип телосложения, отличающийся относительно малой массой тела, узкими поперечными размерами и сниженным развитием мышечного и жирового компонентов. Выявленные достоверные различия в показателях соматической конституции у мужчин зрелого возраста с хроническими заболеваниями открывают перспективы для использования

конституциональных характеристик в клинической практике в качестве маркеров предрасположенности к определённым нозологическим формам, что может существенно повысить эффективность ранней диагностики и профилактики. (Балко О.А., 2018)

Физиологические системы организма непрерывно изменяют уровень своего функционирования в ответ на чрезвычайные воздействия внешней и внутренней среды, и тип реагирования приспособительных механизмов является неотъемлемой составляющей конституции индивида (Мартиросов Э.Г., 2008). Пищеварительная система, находясь в непосредственном контакте с внешней средой, занимает особое место в системе гомеостатических механизмов организма. Регуляторные процессы в желудочно-кишечном тракте осуществляются двумя основными путями – нервным и гуморальным, – постоянно подвергаясь разнообразным модифицирующим воздействиям. Длительное воздействие на слизистую оболочку желудка дуоденального содержимого, в составе которого выделяют желчные кислоты, лизолецитины и панкреатические ферменты, играет важную роль в развитии воспалительных изменений. На фоне истощения компенсаторных механизмов происходит формирование дистрофических и эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка, а также нарушение процессов её регенерации. Психогенные и неврогенные факторы оказывают существенное влияние на состояние желудочно-кишечного тракта, изменяя желудочно-кишечный кровоток, нарушая целостность слизисто-бикарбонатного барьера и оказывая отрицательное воздействие на секреторную, моторную и эвакуаторную функции. Вегетативная нервная система, являясь центральным звеном психовегетативной организации, воспринимает напряжение всех жизненных систем, подвергаясь постоянным функциональным перегрузкам (Yamaoka Y., 2010).

В развитии психосоматической патологии особую отрицательную роль играет эмоциональный стресс, причём длительно существующий стрессовый фон выступает не только пусковым механизмом заболевания, но и оказывает

существенное влияние на характер его течения. Таким образом, эмоциональные нарушения нередко являются предшественниками соматической патологии и зачастую сохраняются после купирования её клинических проявлений, что необходимо учитывать при разработке комплексных программ лечения и реабилитации (Мартиросов Э.Г., 2008)

Конституциональные особенности оказывают прямое влияние на характер течения заболеваний пищеварительной системы. Установлено, что основным соматотипам соответствуют определённые варианты психической конституции, которые во многом определяют тип реагирования на заболевание. Гиперстенику свойственны расслабленность в движениях, медленные реакции, социализация пищевой потребности и социофилия. Для нормостеника характерны любовь к физическим нагрузкам, энергичность и выраженная потребность в движении. Астенику присущи сдержанность в движениях, повышенная физиологическая реактивность, тревожность, склонность к умственному напряжению и скрытность в проявлении чувств. Понимание данных конституциональных закономерностей необходимо клиницисту для реализации индивидуального персонифицированного подхода к пациенту.

В контексте изучения конституциональных факторов риска развития хронического холецистита у мужчин и женщин на фоне ожирения была проведена оценка пищевого поведения и определение соматотипа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при брюшном, брюшно-мускульном и аномальных типах телосложения у мужчин частота встречаемости ожирения не зависит от типа пищевого поведения. Прогностически неблагоприятным фактором для развития ожирения и формирования на его фоне холецистита является наличие эмоциогенного пищевого поведения у мужчин с мускульно-брюшным и мускульно-грудным типами телосложения. У женщин, независимо от типа пищевого поведения, риск развития ожирения с последующим формированием хронического холецистита в большей степени ассоциирован с мегалосомными

конституциями телосложения, тогда как экстернальный и эмоциогенный типы пищевого поведения являются значимыми факторами риска при других типах телосложения. Данные результаты подчёркивают необходимость учёта конституциональных особенностей при разработке программ профилактики алиментарно-зависимых заболеваний. Конституциональная норма реакции позволяет выявить соматотипически зависимые признаки болезни и определить индивидуальные особенности её течения. В развитии хронического гастродуоденита конституциональный фактор является одним из важнейших патогенетических детерминантов, что необходимо учитывать клиницисту в рамках индивидуального персонифицированного подхода к пациенту (Жукова Е.В., 2018).

По данным Бродовской Т.О. с соавт., 2019 одними из ключевых патогенетических факторов синдрома обструктивного апноэ сна являются метаболические нарушения и ожирение, тесно связанные с конституциональными особенностями индивида. Антропометрические предикторы ожирения, такие как индекс массы тела и окружность талии, подвержены существенному влиянию пола, типа конституции и гидратационного баланса, что ограничивает их диагностическую ценность при использовании стандартных нормативных диапазонов. Нормальный диапазон значений индекса массы тела и окружности талии существенно ограничивает диагностический поиск метаболических нарушений и висцерального ожирения у пациентов с нарушениями дыхания во сне, что обуславливает необходимость применения дополнительных диагностических инструментов. В ходе специально спланированного исследования авторами были проанализированы предикторы висцерального ожирения у пациентов с нормальной массой тела и синдромом обструктивного апноэ сна, а также изучены дополнительные маркеры висцерального ожирения, включая накопление липидных продуктов, индекс висцерального ожирения, индекс конусности и отношение окружности талии к росту. В основной группе были установлены выраженные нарушения метаболизма липидов: повышение

уровня триглицеридов на 94%, липопротеинов низкой плотности на 32% и общего холестерина на 10% по сравнению с группой контроля. Кроме того, были выявлены достоверные различия по антропометрическим показателям ожирения: окружность талии в основной группе была достоверно выше, чем в группе контроля, что было обусловлено увеличением висцерального жирового компартмента, о чём свидетельствовали показатели индекса конусности и отношения окружности талии к росту. Полученные данные указывают на то, что традиционно используемые антропометрические показатели, в частности индекс массы тела, не в полной мере отражают истинную степень висцерального ожирения у данной категории пациентов, что может приводить к недооценке метаболических рисков и несвоевременному началу профилактических и лечебных мероприятий.

Важнейшим результатом проведённого исследования явилось выявление достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями висцерального ожирения и степенью тяжести синдрома апноэ сна, что подтверждает патогенетическую роль избыточного накопления висцерального жира в развитии и прогрессировании данного заболевания. Установлено, что в зоне повышенного риска находятся пациенты с избыточным накоплением висцерального жира при нормальных значениях индекса массы тела, что принципиально меняет подход к скринингу и диагностике синдрома обструктивного апноэ сна. Данная категория пациентов нередко остаётся вне поля зрения клиницистов именно вследствие нормальных значений стандартных антропометрических показателей, тогда как реальный метаболический риск у них существенно повышен. В связи с этим авторами была сформулирована обоснованная рекомендация о включении в протоколы диспансерного наблюдения дополнительных маркеров оценки висцерального ожирения у пациентов с нормальной массой тела и синдромом обструктивного апноэ сна, что позволит существенно повысить эффективность ранней диагностики и своевременного начала терапии. Таким образом, представленный анализ современных исследований

убедительно свидетельствует о том, что конституциональные особенности человека оказывают многоплановое и глубокое влияние на характер морфофункциональных реакций организма, предрасположенность к различным заболеваниям и особенности их течения. Соматотип индивида, формирующийся в ранние периоды онтогенеза, во многом определяет не только внешние морфологические характеристики, но и функциональные резервы органов и систем, особенности метаболизма, характер вегетативной регуляции и психоэмоционального реагирования.

Конституционально ориентированный подход в клинической медицине открывает широкие перспективы для совершенствования методов ранней диагностики, профилактики и лечения широкого спектра заболеваний. Учёт соматотипологических характеристик пациента позволяет не только прогнозировать риск развития определённых нозологических форм, но и разрабатывать индивидуализированные программы лечения и реабилитации, учитывающие конституционально обусловленные особенности реагирования организма на патологические воздействия и терапевтические вмешательства. Особую значимость данный подход приобретает в педиатрической практике, где своевременное выявление конституциональных факторов риска и их коррекция способны предотвратить формирование хронической патологии в зрелом возрасте. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется разработка комплексных конституционально ориентированных диагностических алгоритмов, интегрирующих данные соматотипирования, биоимпедансометрии, оценки компонентного состава тела и метаболического статуса. Внедрение подобных алгоритмов в клиническую практику будет способствовать реализации принципов персонифицированной медицины, направленной на достижение максимального терапевтического эффекта при минимальных рисках для каждого конкретного пациента с учётом его индивидуальных конституциональных особенностей. Накопленные к настоящему времени данные убедительно обосновывают необходимость широкого внедрения

конституционального подхода в повседневную клиническую практику врачей различных специальностей — терапевтов, педиатров, хирургов, ортопедов, гастроэнтерологов и специалистов в области восстановительной медицины, — что в конечном счёте будет способствовать повышению качества медицинской помощи и улучшению показателей здоровья населения в целом (Бродовская Т.О., 2019).

1.3. Морфологическая характеристика репаративных процессов при региональном воздействии на зону термического повреждения кожи

Вопросы репаративной регенерации тканей кожи при ожоговой травме не теряют своей актуальности. Выбор оптимального метода регионарного воздействия на очаг повреждения кожных покровов зависит от знания структурно – функциональных особенностей соединительной ткани. Изучение морфологических закономерностей течения раневого процесса в зависимости от применяемого метода лечения остаются в центре внимания многих исследователей (Буглак А.О. с соавт., 2025; Гатиатуллин И.З. с соавт., 2019).

Поиск оптимального сочетания лекарственных препаратов и веществ для местного лечения термического ожога является целью многих клинических и фундаментальных исследований (Ноздрин К.В. с соавт., 2021; Глуткин А.В. с соавт., 2020; Попова Т.В. с соавт., 2016; Большаков И.Н. с соавт., 2011; Власов А.А., 2010). Для изучения морфологических эквивалентов репаративной регенерации кожи и метаболических процессов, происходящих при термической травме, авторы моделировали термический ожог третьей степени у неполовозрелых крыс. В сыворотке крови определяли интенсивность перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантной защиты и содержание коллагена. В результате проведенного исследования установлено, что в ранние сроки после термического воздействия в пораженном участке кожи отмечалось минимальное содержание коллагена, а концентрация продуктов перекисного окисления липидов напротив

наблюдалась высокой. В дальнейшем, по мере стихания воспалительной реакции, происходило постепенное увеличение содержания коллагена и снижение выработки продуктов перекисного окисления липидов. При этом повышение активности ферментов антиоксидантной защиты и снижение интенсивности перекисного окисления липидов свидетельствовало о мобилизации защитных механизмов и нормализации процессов синтеза белка для заполнения дефекта соединительнотканными компонентами. Так же исследователями отмечено, что содержание коллагена в исследуемых образцах приближалось к контрольному значению к 14-м суткам эксперимента (Чернигова С.В. с соавт., 2016). Учитывая данные патофизиологические процессы термической травмы, представляется интересным использование в лечении ожоговых ран новых фармакологических смесей, таких как йодиол – хлорофиллиптовый раствор и винилин – салициловый линимент, действие которых направлено на купирование боли, снижение перифокального воспаления, профилактику инфекции и создание условий для своевременной эпителизации (Шнякина Т.Н. с соавт., 2016).

Среди исследований встречаются работы, в которых существенная роль отводится адаптации организма к повреждению на всех этапах раневого процесса (Гатиатуллин И.З., 2019; Рева И.В., 2013; Яцковский А.Н., 2000). Доказана важная роль не только препаратов, воздействующих симптоматически, но и необходимость местного применения лекарственных форм, предотвращающих декомпенсацию репаративных функций. Одним из таких препаратов является производное пиримидинов – 5-оксиметилурацил. При проведении исследований, где в качестве ранозаживляющего средства использовалась 5% мазь с оксиметилурацилом, приготовленная на геле, были выявлены такие свойства препарата, как повышение фагоцитоза и резистентности к инфекции, стимуляция репаративных процессов, противовоспалительное действие. Однако авторами исследования отмечено, что заживляющее действие данного препарата не выражено при лечении

ожогов по сравнению с резаными ранами. При гистологическом изучении ожоговых ран у контрольных животных через 25 дней репаративная регенерация кожного покрова была не завершена, в дерме определялись очаги воспалительного процесса. Значимый эффект в виде ускорения полноценной эпителизации раны был достигнут лишь при комбинации местного применения 5-оксиметилурацила с энтеральным введением в дозе 100мг/кг (Плечева Д.В. с соавт., 2018).

Обосновано местное лечение ожоговых ран в условиях собственной жидкой среды под влагосберегающей пленкой DDB-M (Dressing-Dressing dr.Breitman-dr.Menzul). При морфологическом исследовании биоптатов выявлены существенные различия в течении раневого процесса при использовании покрытия DDB-M по сравнению с традиционными методами лечения. Островковая и краевая эпителизация начиналась уже с 3-х суток и носила интенсивный характер, в дерме отмечалось снижение воспалительной инфильтрации и перестройка некротизированных участков. Кроме этого, в собственной жидкой среде, скапливающейся под влагосберегающей пленкой, определялась достаточная концентрация интерлейкинов IL-1, IL-4 и IL-6, факторов роста фибробластов (FGF-1), тромбоцитарного фактора роста (TGF-1) (Войновский Е.А., 2015). Известно, что указанные эпидермальные факторы способствуют увеличению митотической активности кератиноцитов и фибробластов, усиливая их миграционную подвижность и ускоряя синтез коллагена (Воронкина И.В. с соавт., 2004; Bates-Jensen B.M. et al., 1992).

Группой авторов в экспериментальных и клинических исследованиях отмечена стимуляция регенераторных процессов в лечении ран различной этиологии при местном применении низкоинтенсивного лазерного облучения. Усиливался процесс васкулогенеза, резко увеличивалось число макрофагов и тучных клеток. Грануляционная ткань отличалась отсутствием выраженных зон некроза с формированием неокапилляров. Благодаря репродуктивной деятельности фибробластов, адвентициальных клеток и активации пролиферативных процессов при использовании

низкоинтенсивного лазерного облучения наблюдалось эффективное и своевременное очищение раны с последующей полноценной эпителизацией в более ранние в сроки в сравнении с традиционными методами лечения (Касумов Н. А. О. с соавт., 2015; Мнихович М.В. с соавт., 2013; Чекмарев В.Н. с соавт., 2002).

Доказана эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комбинации с другими средствами регионарного воздействия, такими как антиоксидант – аргосульфат, влагосберегающая пленка Брейтмана–Мензула. Использование данных методов лечения ускоряло сроки раневого процесса за счет более раннего созревания грануляционной ткани и возникновения краевой эпителизации. В группах с применением комбинированного лечения отмечалось сокращение сроков выздоровления на 15–20%, при этом процесс заживления ран становился более атравматичным (Касумов Н. А. с соавт., 2015; Чекмарев В.М. с соавт., 2002).

Перспективным направлением в качестве местного лечения ран является использование нанопрепаратов, поскольку они обладают антиоксидантным, иммуномодулирующим и антибактериальными свойствами (Жилинский Е.В. с соавт., 2017; Ятманов А.Н. с соавт., 2011) В исследовании *in vivo* на ожоговую рану экспериментального животного накладывали стерильную салфетку, пропитанную супернатантом сплава никелида титана. В ходе анализа выявлен бактериостатический и бактерицидный эффект препарата с выраженными свойствами в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. При морфологическом исследовании обнаружена хорошая васкуляризация регенерата, что способствовало быстрому формированию соединительнотканного остова с преобладанием эластического каркаса, упорядочиванию волокон и, как следствие, формированию более мягкого рубца (Урузбаев Р.М., 2019).

В формировании патологического очага важное значение имеет состояние специфического тканевого микроокружения, представленного

сосудами, клеточным компонентом и экстрацеллюлярным матриксом. Кожа как орган обладает специализированным клеточным ансамблем тканей, необходимым для поддержания гомеостаза. В управлении клеточными кооперациями активно принимают участие тучные клетки, выполняя мониторинг большинства параметров клеточного микроокружения (Atiakshin D. et al., 2017; Krystal–Whittemore M. et al., 2016). Уникальность тканевых базофилов заключается в наличии адаптированного сенсорного аппарата к информационно значимым сигналам метаболической среды. Секретом тучных клеток, являющийся полифункциональным эффекторным аппаратом, представлен широким спектром веществ: биогенными аминами, протеазами, ферментами, протеогликанами, цитокинами, хемокинами и многочисленными регуляторными пептидами. К настоящему моменту накоплено множество экспериментальных данных о существенной роли активных форм кислорода в регуляции дегрануляции тучных клеток и, как следствие, стимуляции продукции ряда провоспалительных медиаторов (Dwyer D.F. et al., 2016; Theocharis A.D. et al., 2016; Forsythe P. et al., 2012).

В последние годы многие исследования показали, что водород (H_2) оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие на организм за счет снижения цитотоксичности активных форм кислорода, тем самым защищая ткани от повреждений (Рахманин Ю.А. с соавт., 2019). Одним из наиболее значимых и хорошо изученных механизмов терапевтического действия молекулярного водорода является его способность выступать в роли селективного антиоксиданта (Ichihara M. et al., 2015). В отличие от большинства известных антиоксидантных соединений, молекулярный водород обладает уникальной избирательностью в отношении активных форм кислорода, нейтрализуя преимущественно наиболее цитотоксичные из них — гидроксильный радикал и пероксинитрит — без вмешательства в физиологически необходимые окислительно-восстановительные реакции (Huang L. et al., 2016). Данное свойство принципиально отличает молекулярный водород от неселективных антиоксидантов, бесконтрольное

применение которых способно нарушать нормальные сигнальные процессы в клетке. Гидроксильный радикал представляет собой одну из наиболее агрессивных активных форм кислорода, способную в короткие сроки вызывать необратимые повреждения ДНК, белков и липидных мембран. Молекулярный водород эффективно взаимодействует с данным радикалом, переводя его в молекулу воды и тем самым предотвращая развитие окислительного стресса на клеточном уровне (Ohsawa I. et al., 2007). Аналогичным образом H_2 инактивирует пероксинитрит – высокореактивное соединение, образующееся при взаимодействии супероксид-аниона с оксидом азота и оказывающее выраженное повреждающее действие на клеточные структуры. Помимо прямой нейтрализации активных форм кислорода, молекулярный водород активирует эндогенные антиоксидантные системы организма. Ключевую роль в данном процессе играет транскрипционный фактор Nrf2, активация которого под влиянием H_2 запускает экспрессию целого ряда защитных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и гемоксигеназы-1. Таким образом, молекулярный водород не только непосредственно устраняет уже образовавшиеся активные формы кислорода, но и существенно повышает собственный антиоксидантный потенциал клеток и тканей, формируя долгосрочную защиту от окислительного повреждения (Qian L. et al., 2013).

Воспалительная реакция, являясь универсальным ответом организма на повреждение, при избыточной интенсивности и хронизации становится самостоятельным патогенетическим фактором, усугубляющим тканевые повреждения. Молекулярный водород оказывает выраженное противовоспалительное действие, реализуемое через несколько взаимосвязанных молекулярных механизмов. Центральное место среди них занимает ингибирование транскрипционного фактора NF- κ B — ключевого регулятора воспалительного ответа, контролирующего экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Подавляя активацию NF- κ B, молекулярный

водород снижает синтез и секрецию таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-1 β , -6 и -12, что приводит к значительному уменьшению интенсивности воспалительной реакции. Одновременно H₂ снижает активность MAPK-сигнального каскада, включающего киназы ERK, JNK и p38, которые играют важную роль в передаче провоспалительных сигналов внутри клетки. Существенное значение имеет также способность молекулярного водорода модулировать активность NLRP3-инфламмосомы — многобелкового комплекса, ответственного за процессинг и секрецию интерлейкина-1 β и интерлейкина-18, а также за запуск пироптоза — особой формы воспалительной гибели клеток (Ostojic S.M. et al., 2015). Подавление активности данного комплекса под влиянием H₂ способствует ограничению чрезмерного воспалительного ответа и предотвращению вторичного повреждения тканей. Кроме того, молекулярный водород снижает активность циклооксигеназы-2, уменьшая тем самым синтез простагландинов и других медиаторов воспаления и боли (Iida A. et al., 2016). Благодаря уникальным свойствам проникновения и распределения в тканях использование молекулярного водорода как вещества с антиоксидантными свойствами патогенетически является важнейшим механизмом для снижения секреторной активности тучных клеток и новой возможностью по уменьшению воспалительного фона в специфическом тканевом микроокружении (Рахманин Ю.А., 2019).

В ряде исследований была доказана эффективность применения водорода не только ингаляционно (Ohsawa I. et al., 2007), перорально (Kajiya M. et al., 2009), парентерально), но и в качестве местной терапии (Kawamura T. et al., 2020). Молекулярный водород реализует своё терапевтическое действие через многоуровневую систему взаимосвязанных механизмов: селективную антиоксидантную защиту, подавление воспалительных каскадов, предотвращение апоптоза, оптимизацию клеточного метаболизма и стимуляцию регенеративных процессов. Уникальное сочетание высокой диффузионной способности, физиологической безопасности и

плейотропности эффектов определяет значительный терапевтический потенциал H_2 при широком спектре патологических состояний, включая ожоговую травму, ишемические повреждения, нейродегенеративные и воспалительные заболевания (Zhou P. et al., 2019).

Традиционным методом лечения локальных ожогов является аппликация мази на раневую поверхность. Группой авторов проведено масштабное экспериментальное исследование, посвященное морфологическим процессам в ожоговой ране на фоне использования различных лекарственных средств на мазевой основе (Ноздрин В.И., 2006). Ежедневные аппликации мази Видестим, содержащей 0,5% ретинола пальмитат стимулируют пролиферативные процессы в ране и рост грануляционной ткани дермы с увеличением плотности клеточной инфильтрации. Усиливается репаративная регенерация кожи, ускоряются сроки заживления за счёт уменьшения размеров раневой поверхности (Ноздрин К.В., 2021; Ноздрин В.И., 2000; Яцковский К.С., 2000). При применении мази Стизамет на основе 3% метилурацила было отмечено отсутствие гнойного экссудата и менее выраженное полнокровие сосудов. Данные процессы объясняются выраженным сдвигом клеточного пула в сторону фибробластического ряда и быстрым разрешением воспалительного процесса, что в совокупности доказывает ранозаживляющее действие метилурацила (Ноздрин В.И., 2004). Представляется интересным морфологическое обоснование использования в местном лечении ожогов комбинированного препарата Редecil на основе 0,5% ретинола пальмитата и 3% метилурацила. На ранних этапах раневого процесса отмечено выраженное ранозаживляющее действие после аппликации мази, в коже животных обнаруживалось два края эпителизации (Яцковский А.Н., 2001). В сравнении с действием монопрепаратов (Видестим и Стизамет), при использовании мази Редecil определялась максимальная скорость эпителизации раны с отсутствием дефектов эпителия, а признаки гиперкератоза носили очаговый характер. В результате проведенного

исследования удалось определить, что комбинированная мазь Редецил обладает стимулирующим влиянием на процессы репаративной регенерации кожи, активизируя пролиферацию эпителия в зоне повреждения и инициируя сокращение сроков заживления ожоговой раны.

В протоколах местного лечения термических ожогов успешно используются коллаген – хитозановые раневые покрытия (Фидоровская Ю. С. с соавт., 2019; Ступин А.В. с соавт., 2018; Попова Т.В. с соавт., 2016; Кириченко И.Н. с соавт., 2012; Власов А.А., 2010).

Применение эмбриональных фибробластов на основе биосовместимого коллаген – хитозанового комплекса «Коллахит - Бол» способствует восстановлению утраченного кожного покрова после глубокого ожога, достоверно увеличивает скорость заживления раны, ускоряет образование грануляционной ткани и повышает пролиферативную реакцию эпидермиса. При местном лечении покрытием «Коллахит - Бол» определена высокая экспрессия маркеров Ki-67, CD68, TGF- β 1 в макрофагах и моноцитах. Отмечалась повышенная продукция коллагена IV в мембранах эпителия и сосудов. В стромальном компартменте соединительной ткани супрессия маркеров MMP-2, MMP-9. Полученные данные свидетельствовали о выраженной активности клеток фибробластического ряда, раннем купировании воспалительного процесса с активацией васкулогенеза и фагоцитоза в грануляционной ткани, и, как следствие, укорочении сроков альтерации и экссудации (Власов А.А., 2010).

В арсенале врача-комбустиолога в настоящий момент существует множество раневых покрытий для местного лечения ожоговых ран (Майорова А.В. с соавт., 2018; Шаблин Д.В. с соавт., 2013). Требования, которым должны соответствовать современные перевязочные материалы заключаются в бактерицидном и бактериостатическом эффекте, достаточной абсорбционной способности в отношении раневого экссудата. Современная повязка не должна оказывать пирогенного, антигенного, токсического, местного раздражающего и аллергического действий, создавать

оптимальную микросреду для заживления раны, быть эластичной и атравматичной для предотвращения повреждения вновь образованной ткани. Патогенетически обоснованными критериями выбора ранозаживляющих средств для обработки ожогов являются способность быстро восстанавливать гистогенез с сокращением сроков эпителизации, в составе ранозаживляющих рецептур должны содержаться противовоспалительные и антиоксидантные средства и факторы направленной стимуляции процессов репаративной регенерации (ростковые и колониестимулирующие факторы роста) (Еремеев С.А. с соавт., 2012). По современным данным существует несколько групп раневых покрытий: гидроколлоидные, альгинатные, пленочные, гидрогелевые, абсорбирующие, губчатые, повязки с коллаген – хитозановым комплексом, бактерицидные на тканевой, нетканой и полимерной основах, биологические заменители кожи (Goossens An. et al., 2010; Boateng J.S. et al., 2008).

В настоящее время для адекватной консервативной терапии предлагаются раневые покрытия, воздействующие на все фазы раневого процесса с целью улучшения качества репаративной регенерации кожи (Woodley D.T., 2017; Boateng J.S. et al., 2008). Совершенствование качества и состава перевязочных материалов, отвечающих современным требованиям клинической медицины, является актуальной задачей для науки. Интерес представляют покрытия на основе биополимеров, содержащие гиалуроновую кислоту, интерлейкины, бишофит и Тизоль® (Майорова А.В., 2018).

Интересным представляется клиническое исследование по оценке эффективности местного применения серебросодержащих раневых покрытий при лечении локальных ожогов. Изучены сроки эпителизации, частота гнойных осложнений ожоговых ран с учетом видов перевязочных средств, экономическая целесообразность применения указанных препаратов. Установлено, что использование липидно-коллоидного раневого покрытия с сульфадиазином серебра сокращало сроки окончательной эпителизации на 8 суток. При аппликации данных повязок у большинства пациентов

отмечались явления гипостезии и купирования болевых симптомов уже спустя 30 мин после перевязки. При локальных ожогах использование серебросодержащих раневых покрытий в местном лечении создавало благоприятные условия для течения раневого процесса, существенно ускоряя закрытие раневого дефекта посредством эпителизации кожного покрова. При использовании раневого покрытия из карбоксиметилцеллюлозы с серебром частота гнойных осложнений ожоговых ран снижалась до 22%. Применение мазей и раневых покрытий с сульфадиазином серебра оправдано экономически, так как позволяет снизить общие расходы на курс лечения пациента на 29% (Еремеев С.А., 2012).

В другом оригинальном исследовании в качестве местной терапии ожоговых ран была предложена субстанция, состоящая из следующих компонентов: тонкодисперсного серебросодержащего сорбента (Ag/ТАГА) и хитозана в соотношении 1:1. Применение разработанной субстанции в виде пасты обеспечило положительный эффект в первой фазе раневого процесса, способствовала формированию гранулем без признаков перифокального воспаления (Попова Т.В., 2016).

В настоящее время для лечения термических ожогов в мировой медицинской практике широко и наиболее перспективно применяются коллагенсодержащие материалы, способные оказывать стимулирующее действие на репаративную регенерацию поврежденных кожных покровов, эффективно контролировать раневую экссудат, инактивировать протеиназы, защищать эндогенные и экзогенные факторы роста от деградации, служить биопластическим материалом для формирования собственной соединительной ткани (Stupin V.A. et al., 2018; Будкевич Л.И., 2012).

Коллагенсодержащий препарат – «Коллост» является высокомолекулярным коллагеном I типа, полученным из кожи крупного рогатого скота. Для обеспечения инертности материала данный препарат обработан таким образом, что эпидермис, дермальные клетки и жировая клетчатка удалены без нарушения коллагеновой матрицы. «Коллост» по

своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Эффективность применения данного покрытия в виде 7% геля и мембран была оценена при местном лечении термических ожогов кожи у детей младшего возраста с ожогами от 3 до 12% поверхности тела (Глуткин А.В., 2016). Наблюдалось сокращение сроков эпителизации по сравнению с контрольной группой, получавшей традиционное местное лечение. В проведенном исследовании (Будкевич Л.И. и др., 2018) продемонстрирована эффективность материала «Коллост» в разных его формах (гель, мембраны, порошок). Обладая высокой биосовместимостью, данный препарат подходит для закрытия ожоговых ран II–III степени различной локализации (Ивашкин А.Н. с соавт., 2022). Специальная обработка с сохраненной нативной структурой и биологической активностью коллагеновых волокон обеспечивает направленный рост клеток здоровых тканей по коллагеновой матрице, инициирует клеточную пролиферацию и рост новой ткани, восстановление эпидермиса из областей сохранившихся дериватов кожи (Сельская Б.Н. с соавт., 2017). Сокращение площади ожоговых ран за две недели в среднем происходит на 30% в сравнении с группой традиционного лечения. Все исследователи подчеркивают комфортность и простоту использования биопластического материала «Коллост» в виде 7% геля в сравнении с другими формами. В исследованиях с применением биопластического коллагенового материала оценивалось состояние послеожогового рубца через 1 и 6 месяцев после завершения лечения ожогов II-III (по МКБ-10) степени у детей. Эффективность изделия «Коллост» объясняется значительной биосовместимостью. Сохраненная структура коллагеновых волокон обеспечивает быстрое проникновение и пролиферацию камбиальных клеток здоровых тканей внутрь коллагенового матрикса, рост новой полноценной ткани на месте дефекта. Во 2 фазе раневого процесса происходит более быстрое замещение коллагена III типа на коллаген I типа, благодаря чему в 3 фазу течения раневого процесса поддерживается баланс между синтезом и деструкцией коллагена, что

приводит к формированию нормотрофического рубца. Доказано, что «Коллост» выступая в роли внеклеточного матрикса, обеспечивает направленное движение фибробластов, создавая их оптимальную миграцию и ориентацию. Фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую матрицу, распространяются строго по ней. В результате биопластический материал, постепенно рассасываясь в течение процесса репаративной регенерации, формирует новый аутодермальный слой, тем самым исключая беспорядочный рост грануляционной ткани и, как следствие, препятствуя возникновению патологического рубцевания (Урузбаев Р.М., 2019)

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование включало в себя две части. В антропометрической части оценивали физическое развитие мальчиков 4–6 лет, находившихся на лечении в ожоговом отделении БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница №2» г. Воронежа. Изучали планиметрическую характеристику заживления ожоговых ран у исследуемого контингента пациентов в зависимости от антропометрических показателей.

В экспериментальной части выполняли моделирование ожоговой раны кожи у лабораторных крыс в области холки с последующим изучением структурно-функциональных особенностей репаративной регенерации кожи с учетом веса животного при применении различных методов регионального воздействия.

2.2. Общая характеристика объектов антропометрического исследования

Было обследовано 125 детей мужского пола первого периода детского возраста (4–6 лет) с различным уровнем физического развития,

находившихся на лечении в ожоговом отделении БУЗ ВО ОДКБ №2 г. Воронежа за период с 2016 по 2020 гг. Исследование проводилось согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол №6 от 17.11.2016 г., протокол №5 от 14.11.2019 г.). От каждого родителя (законного представителя) пациента было получено информированное согласие об участии в исследовании.

Критериями включения в исследование служили: пациенты мужского пола европеоидной расы в возрасте от 4 до 6 лет; отсутствие задержки или опережения физического развития, отсутствие хронических заболеваний и эндокринной патологии, патологии желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией, острых заболеваний на момент исследования, период после острого заболевания не менее 4 недель до измерений, наличие локальных ожогов туловища и / или верхних конечностей I–II ст. площадью, не превышающей 5% поверхности тела, горячая жидкость в качестве повреждающего термического агента.

Критериями исключения являлись: недоношенность и наличие ЗВУР в анамнезе, наличие эндокринной патологии, острых и хронических заболеваний, генетических синдромов, а также врожденных пороков сердца с нарушением гемодинамики. Наличие выраженных деформаций опорно-двигательного аппарата (сколиоз III–IV степени), социальные критерии (отказ родителей / законных представителей от участия в исследовании).

2.2.1. Антропометрические методы исследования

С целью оценки физического развития обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста были выполнены измерения ряда антропометрических показателей (согласно методическим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по оценке физического развития детей и подростков; Москва 2017). Измеряли рост (см),

массу тела (кг), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружности головы (см), грудной клетки (см) и талии (см) в день поступления пациента с помощью стандартного набора антропометрических инструментов. В качестве дополнительного показателя, регистрирующего избыточную массу тела, определяли индекс WHtR как отношение окружности талии к росту.

На основании вычисления ИМТ с учетом возраста все пациенты были разделены на 3 группы: с нормальной массой тела, с избыточным весом и с ожирением (рис.1).

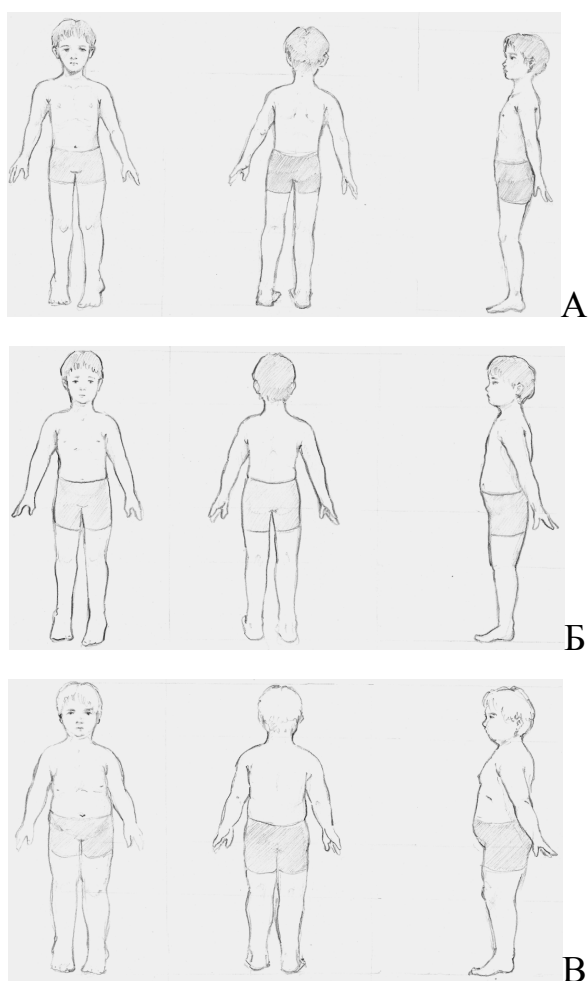


Рис. 1. Типология обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста согласно показателям ИМТ: А – нормальный вес, Б – избыточный вес, В – ожирение.

2.2.2. Планиметрические методы исследования

В день поступления дежурным хирургом или врачом ожогового отделения выполнялась первичная хирургическая обработка ран,

включающая макроскопическую оценку раны, санацию раствором антисептика, вскрытие эпидермальных пузырей и удаление десквамированного эпидермиса с последующим наложением повязки с раневым покрытием. Первично оценивали глубину ожога по трем степеням согласно МКБ10 путем определения сосудистой реакции (пальцевой пробы). Для точного измерения площади раны на раневой дефект накладывали прозрачную, полиэтиленовую пленку, предварительно обработанную раствором антисептика, обводили края раны маркером, полученное изображение сканировали и с помощью программы Image J вычисляли площадь раны в см². За период стационарного лечения перевязки осуществлялись с интервалом в один день на 3-и, 5-, 7- и 9-е сутки с использованием современных раневых покрытий до момента полной эпителизации раневого дефекта и выписки пациента. Течение раневого процесса оценивали по изменению площади раневой поверхности, формированию краевой эпителизации, наличию/отсутствию перифокального воспаления и состоянию дна раны.

2.3. Общая характеристика объектов экспериментального исследования и способ моделирования избыточной массы тела с последующим нанесением ожоговой раны

Эксперимент выполнен в НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко на 108 белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 180–200 г в возрасте 2 месяцев. Перед исследованием животные находились под наблюдением в течение 14 дней. При выявлении признаков какого-либо заболевания – выбраковывались из эксперимента. Животных содержали в стандартных условиях вивария, при 14-часовом световом режиме. Манипуляции с животными проводили в соответствии с правилами, изложенными в приказе Минздравсоцразвития № 708-н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23.08.2010 г. На проведение исследования

получено разрешение локального этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол № 6 от 17.11.2016 г.; протокол №5 от 14.11.2019 г.).

В начале эксперимента животные были случайным образом разделены на 2 группы по 54 особи в каждой. В одной из групп моделировали алиментарное ожирение в течение 8 недель. После успешного течения периода наблюдения крыс 1-й группы кормили сбалансированным стандартным кормом с добавлением пальмового масла из расчета 30 г на 1 кг массы тела животного (Кетова Е.С., 2024). Для этого пальмовое масло заранее растапливали и смешивали со стандартным гранулированным кормом.

Пищевой рацион 2-й группы составлял обычный гранулированный корм без пальмового масла из расчета 30 г на 1 кг массы тела животного. Все животные имели свободный доступ к воде и корму. Ежедневно осуществляли физикальный осмотр и наблюдение за поведенческими реакциями. Крыс еженедельно взвешивали и рассчитывали среднее значение массы особи в группе. В первые недели значимой разницы в весе между группами не отмечалось, но к концу третьей недели незначительная разница появилась. В группах, где животные получали корм с пальмовым маслом, масса тела крысы составляла 625 [594,2; 638,5] г, против 475 [425,7; 498,3] г в группе животных, получавших корм без пальмового масла.

Таким образом, животных разделили на 2 группы (схема 1): крысы с нормальной массой тела (n=54) и крысы с ожирением (n=54). Каждая группа включала 3 подгруппы в зависимости от метода регионального воздействия: с моделированием ожоговой раны без лечебного воздействия (со спонтанным заживлением); подгруппу с использованием аппликации на раневую поверхность лечебного средства, содержащего в качестве активного вещества сульфадиазин серебра, обладающего высокой антибактериальной активностью; группу с использованием в качестве регионального воздействия водного раствора с повышенным содержанием молекулярного водорода, которой орошалась поверхность раны.

Экспериментальным животным термический ожог наносили под ингаляционным наркозом с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем TEC-3 Zoomed Minor Vet Optima (КНР). Для моделирования ожоговой травмы (по модифицированной методике Пахомовой А.Е. с соавт., 2015) использовали портативную паяльную станцию термовоздушного типа марки Yihua 8858 (КНР). Ожоговую травму наносили путем экспозиции нагревательного элемента, разогретого до температуры 80°C, на расстоянии 10 мм от поверхности предварительно выбритого участка кожи в области холки животного в течение 40 секунд (рис. 2).

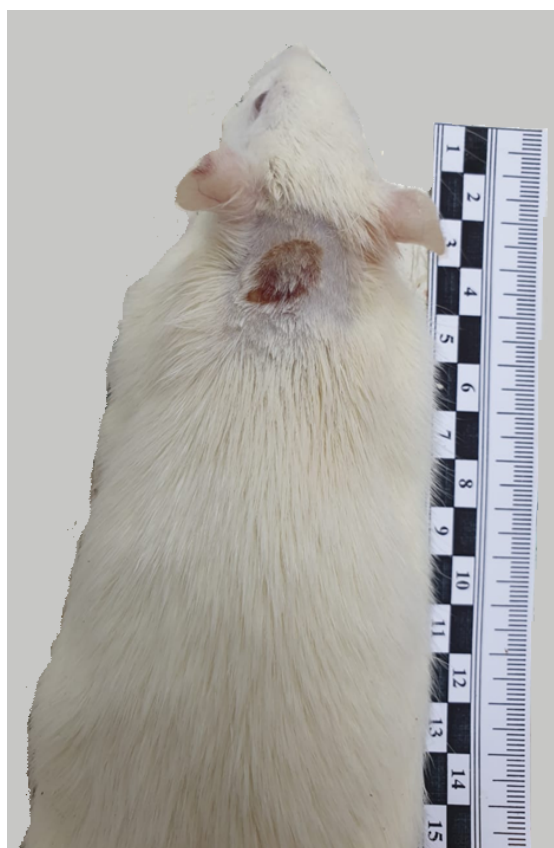


Рис. 2. Ожоговая рана кожи крысы в области холки на 3-и сутки восстановительного периода при использовании водного раствора молекулярного водорода.

Раствор молекулярного водорода приготавливали *ex tempore* в соответствии с инструкцией производителя Aquela 8.0 (Aquela 8.0 & Aquela High-PSI Bottles, Ecomo International co., LTD, Япония), используя бутилированную воду и соблюдая температурный режим в помещении

+20°C. Концентрация водорода в используемом для орошения ран в растворе достигала 8.0 ppm. Измерение производили с помощью анализатора растворенного водорода МАРК-501, с датчиком водородным ДВ-501 (ООО «Взор», Нижний Новгород, Россия).

Аппликация мази на раневую поверхность и орошение раны в соответствующих экспериментальных группах проводили ежедневно.

Результаты оценивали на 3-и, 7- и 14-е сутки восстановительного периода. Животных выводили из эксперимента путем передозирования средства для ингаляционной анестезии «Аерран» (Baxter Helthcare, США) на ветеринарной наркозной станции ТЕС-3 Zoomed Minor Vet Optima (КНР).

Схема 1

Дизайн эксперимента для оценки регенерации кожи в зоне ожога у крыс с различной массой тела

Весовые характеристики	Спонтанное заживление (контроль)			Использование воды, обогащенной молекулярным водородом			Использование мази, содержащей сульфадиазин серебра (лечебное средство)		
	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.
Нормальная масса тела	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6
Избыточная масса тела	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6

2.3.1. Планиметрические методы исследования

Проведение планиметрического исследования ожоговых ран осуществлялось на 3-и, 7-е и 14-е сутки путем фотографирования раны и

последующего измерения с помощью программы Image J 1.51J8. и вычисления площади раны в мм².

2.3.2. Гистологические методы исследования

Для морфологического исследования иссекали участок кожи с ожоговой поверхностью и прилежащими тканями размером 1×1 см. Образцы фиксировали в нейтральном растворе 10% формалина в течение 48–72 часов. Фиксированный материал подвергался процедуре пробоподготовки с заливкой в парафиновую среду с использованием гистологического процессора MTP SLEE (Германия). Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 (Япония) готовили срезы толщиной 5 мкм для гистохимического анализа и 2 мкм для иммуногистохимического окрашивания. Для рутинного гистологического анализа проводили стандартное окрашивание гематоксилином Джилла и эозином тканей кожи согласно общепринятому протоколу. Морфометрические исследования изучаемых параметров проводили с помощью программы Image J 1.51J8.

При морфологическом исследовании проводилось зонирование области ожоговой раны на гистологическом микропрепарате по запатентованному авторами методу (зонирование ожоговой раны Патент № 2740618 С1). На микропрепаратах кожи, окрашенных гематоксилином и эозином, была проведена описательная оценка морфологии тканей и выполнен количественный подсчет клеточных элементов в составе воспалительного инфильтрата, выраженный в процентном отношении к другим клеточным элементам.

2.3.3. Гистохимические методы исследования

С целью выявления и подсчета тучных клеток, а также анализа их дегрануляционной активности использовали комбинированное окрашивание по Май-Грюнвальду–Гимзе, выявляющее тучные клетки с явлениями метакромазии. Подсчитывали общее количество тучных клеток в различных

зонах ожоговой раны на 1 мм^2 с учетом морфологических типов – дегранулированные, а также недегранулированные формы. Индекс дегрануляции тучных клеток (ИДТК) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИДТК} = \frac{\text{количество дегранулированных ТК}}{\text{количество недегранулированных ТК}} \times 100\%.$$

Трихромное окрашивание методом пикро-Маллори позволило стереометрически оценить динамические изменения волокнистого компонента кожи на разных стадиях течения ожогового процесса. Относительные величины доли ретикулярных и коллагеновых волокон на срезе определяли с помощью программы Image J 1.51J8.

В работе использовалась авторская методика выявления тучных клеток, ретикулярных и коллагеновых волокон при светлопольной микроскопии с использованием гистохимического комбинированного окрашивания гистологических препаратов (Патент № 2845754 С1), позволившая оценить морфофункциональные особенности солокализации тучных клеток с волокнистыми элементами соединительной ткани.

2.3.4. Иммуногистохимические методы исследования

Методом ручной иммуногистохимии по стандартным протоколам с использованием первичных антител выявляли пролиферативную активность клеток, динамические процессы деградации и синтеза волокнистых компонентов соединительной ткани:

1. Моноклональные кроличьи антитела anti-Ki-67 для оценки пролиферативной активности (каталожный номер ab16667, клон [SP6], разведение 1:200, Abcam, Великобритания);

2. Поликлональные рекомбинантные кроличьи антитела anti-MMP-9, матриксные металлопротеиназы 9, регулирующие литические процессы (каталожный номер ab283575, клон [RM1020], разведение 1:2500, Abcam, Великобритания);

3. Поликлональные кроличьи антитела anti-TIMP-1, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, обладающий способностью подавлять экспрессию MMP (каталожный номер ab216432, разведение 1:500, Abcam, Великобритания).

Для связывания первичных антител применяли вторичные антитела Anti-Rabbit IgG (козьи конъюгированные с пероксидазой хрена, каталожный номер ab 7090, разведение 1:1000). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Окрашенные микропрепараты фотографировали и оценивали на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования на основе прямого исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager.A2, объектив 40. Изображения подвергали обработке в программе ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). Репрезентативность выборки достигалась оценкой не менее 40 полей зрения. Количественный и морфометрический анализ результатов проводили с помощью программы Image J 1.51J8.

Показатели MMP-9 и TIMP-1 рассчитывали, как количество иммунореактивных клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

Индекс пролиферации определяли как процентное соотношение клеток с иммунореактивными ядрами к общему числу ядер клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

2.4. Статистические методы анализа

Статистический анализ проводился в программе Jamovi (v. 2.7.26). Первоначально проводили оценку типа распределения данных с помощью критерия Шапиро–Уилка и графического метода построения диаграмм. Описательные статистики включали вычисление следующих показателей: среднего арифметического и стандартного отклонения (при нормальном распределении данных), медианы, нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, асимметрии, эксцесса.

С учетом того, что в большинстве выборок распределение отличалось от нормального, для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрические критерии.

При сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении трех и более независимых выборок применяли непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа ANOVA Краскела–Уоллиса. После обнаружения статистически значимых результатов в дисперсионном анализе, во избежание возникновения ошибки I рода проводили апостериорные попарные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони.

Для сравнения трех и более связанных выборок при проведении повторных измерений применяли ранговый дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA). Апостериорные парные сравнения в зависимых выборках проводили с помощью критерия Дурбина–Коновера.

Наличие корреляции между изучаемыми показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ).

Наличие статистической взаимосвязи между фактором риска (избыточной массой тела) и состоянием раневого процесса оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$; корректировка значения уровня статистической значимости (p adjusted) при проведении множественных сравнений рассчитывалась автоматически в статистической программе.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у детей в зависимости от антропометрических показателей

3.1.1. Антропометрическая характеристика обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста

Среди 125 детей, получавших лечение в ожоговом отделении БУЗ ВО ОДКБ №2 и включенных в исследование, на основании методических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Оценка физического развития детей и подростков», 55,2% пациентов имели нормальную массу тела, 29,6% – избыточную массу тела, а у 15,2% регистрировалось ожирение ($\chi^2=30,8$; $df=2$, $p<0,001$). Результаты основных антропометрических показателей, находившихся на лечении, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические показатели у детей в исследуемых группах

Антропометрические показатели	1	2	3	ANOVA K–W, post hoc Dunn test
	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	
Рост, см	114,1 [108,0; 118,0]	118 [115,4; 122,0]	118 [109,0; 119,7]	$\chi^2=9,0$, $df=2$, $p=0,011$, $\varepsilon^2=0,07$ $p_{1-2}=0,008$
Вес, кг	20,0 [18,0; 22,0]	24,8 [22,5; 26,0]	26,8 [23,0; 28,0]	$\chi^2=49,2$, $df=2$, $p<0,001$, $\varepsilon^2=0,40$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
ИМТ	15,8 [15,0; 16,3]	17,5 [17,1; 18,0]	19,4 [19,3; 20,6]	$\chi^2=98,4$, $df=2$, $p<0,001$, $\varepsilon^2=0,80$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,026$
ППТ, см ²	80,0 [73,0; 85,0]	91,0 [85,0; 95,0]	93,0 [83,0; 96,5]	$\chi^2=35,1$, $df=2$, $p<0,001$, $\varepsilon^2=0,28$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

продолжение таблицы 1

ОГ, см	51,0 [50,0; 51,5]	52,0 [51,4; 53,0]	52,0 [51,1; 53,1]	$\chi^2=29,3$, df=2, p<0,001, $\varepsilon^2=0,24$ p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ОТ, см	53,0 [52,0; 55,0]	61,0 [58,0; 62,0]	61,0 [59,5; 63,5]	$\chi^2=82,8$, df=2, p<0,001, $\varepsilon^2=0,67$ p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
WHtR	0,47 [0,46;0,49]	0,52 [0,5; 0,52]	0,53 [0,52; 0,54]	$\chi^2=66,1$, df=2, p<0,001, $\varepsilon^2=0,53$ p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ОГК, см	55 [54;57]	59,0 [57,0; 61,0]	60,0 [58,4; 61,7]	$\chi^2=44,8$, df=2, p<0,001, $\varepsilon^2=0,39$ p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ОГ – окружность головы, ОТ – окружность талии, ОГК – окружность грудной клетки, WHtR – отношение окружности талии к росту.

В группе пациентов с избыточной массой тела по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела наблюдались статистически значимые различия по следующим показателям: рост пациентов был на 3,5% выше, вес – на 24,0%, ИМТ – на 10,8%, площадь поверхности тела – на 13,7%, окружность головы – на 2%, окружность талии – на 15,1%, окружность грудной клетки – на 7,3%, WHtR – на 10,6%.

В группе пациентов с ожирением по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела наблюдались статистически значимые различия по следующим показателям: рост пациентов был на 3,5% выше, вес – на 34,0%, ИМТ – на 22,8%, площадь поверхности тела – на 16,2%, окружность головы – на 2%, окружность талии – на 15,1%, окружность грудной клетки – на 9,1%, WHtR – на 12,8%.

Статистически значимые различия между пациентами с избыточной массой тела и пациентами с ожирением регистрировались только в отношении ИМТ, его значение у мальчиков с ожирением было на 10,8% выше, чем у детей с избыточным весом.

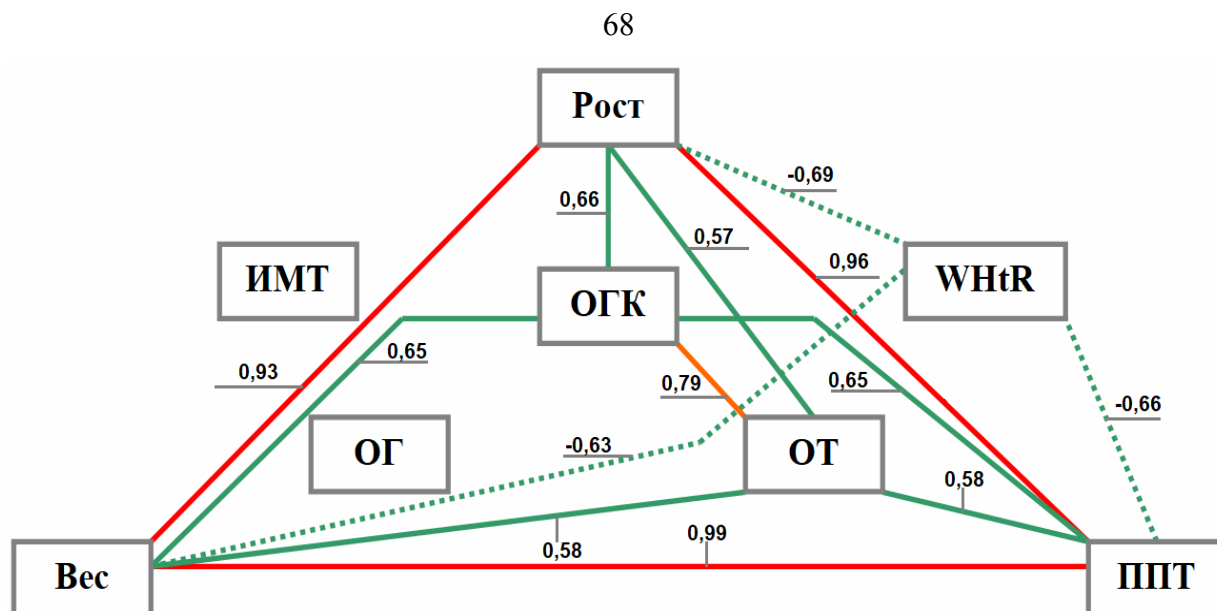


Рис. 3. Корреляционные плеяды, демонстрирующие связи между антропометрическими показателями у мальчиков с нормальной массой тела. Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ОГ – окружность головы, ОТ – окружность талии, ОГК – окружность грудной клетки, WHtR – отношение окружности талии к росту. Красные линии – очень сильные корреляции, оранжевые линии – сильные корреляции, зеленые линии – средние корреляции. Сплошные линии – прямые корреляции, пунктирные линии – обратные корреляции.

При оценке антропометрических параметров у детей в изучаемых группах были установлены статистически значимые корреляционные связи.

У мальчиков с нормальной массой тела были установлены прямые корреляции средней силы между следующими показателями: ростом и окружностью талии ($\rho=0,57$), ростом и окружностью грудной клетки ($\rho=0,66$); весом и окружностью талии ($\rho=0,58$), весом и окружностью грудной клетки ($\rho=0,65$); площадью поверхности тела и окружностью талии ($\rho=0,57$), площадью поверхности тела и окружностью грудной клетки ($\rho=0,65$). Выявлена прямая сильная корреляция окружности талии и окружности грудной клетки ($\rho=0,79$). Установлена прямая очень высокая корреляция между ростом и весом ($\rho=0,93$). Также наблюдались обратные корреляционные связи средней силы (рис. 3) между показателем WHtR и

ростом ($\rho=-0,69$), WHtR и весом ($\rho=-0,63$), WHtR и площадью поверхности тела ($\rho=-0,65$).

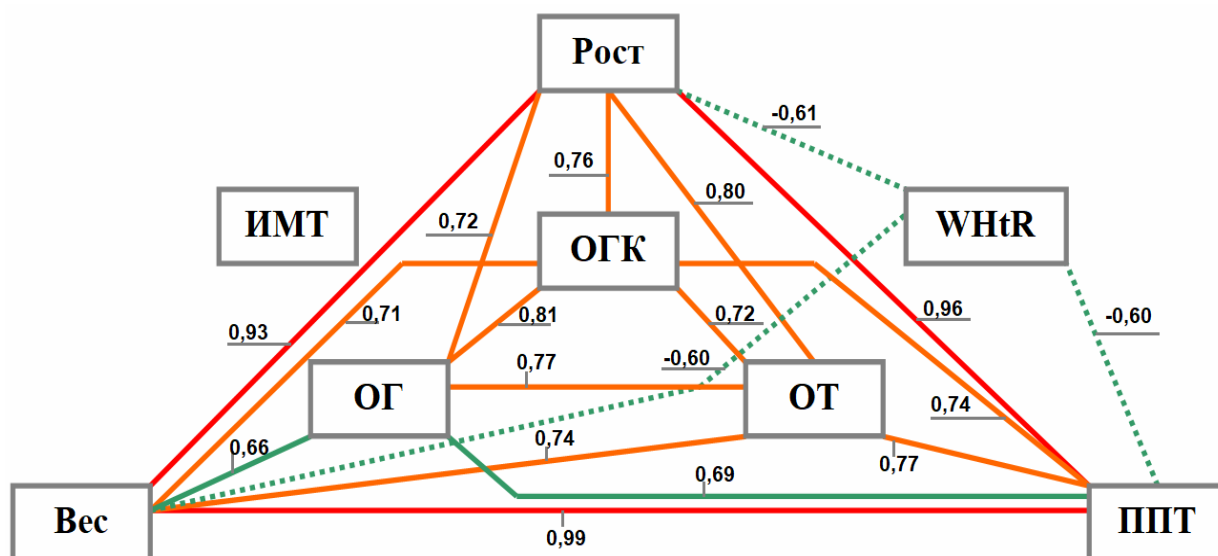


Рис. 4. Корреляционные плеяды, демонстрирующие связи между антропометрическими показателями у мальчиков с нормальной массой тела. Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ОГ – окружность головы, ОТ – окружность талии, ОГК – окружность грудной клетки, WHtR – отношение окружности талии к росту. Красные линии – очень сильные корреляции, оранжевые линии – сильные корреляции, зеленые линии – средние корреляции. Сплошные линии – прямые корреляции, пунктирные линии – обратные корреляции.

У детей с избыточной массой тела установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между весом и окружностью головы ($\rho=0,67$); высокой силы между ростом и окружностью головы ($\rho=0,72$), ростом и окружностью талии ($\rho=0,8$); ростом окружностью грудной клетки ($\rho=0,76$), весом и окружностью талии ($\rho=0,74$), весом и окружностью грудной клетки ($\rho=0,71$), площадью поверхности тела и окружностью головы ($\rho=0,69$), площадью поверхности тела и окружностью талии ($\rho=0,78$), площадью поверхности тела и окружностью грудной клетки ($\rho=0,74$), окружностью грудной клетки и окружностью талии ($\rho=0,72$). Очень сильные корреляции присутствовали между ростом и весом ($\rho=0,93$), ростом и

площадью поверхности тела ($\rho=0,96$), весом и площадью поверхности тела ($\rho=0,99$). В этой же группе выявлены обратные корреляционные связи средней силы между показателем WHtR и ростом ($\rho=-0,60$), WHtR и весом ($\rho=-0,60$), WHtR и площадью поверхности тела ($\rho=-0,60$) (рис. 4).

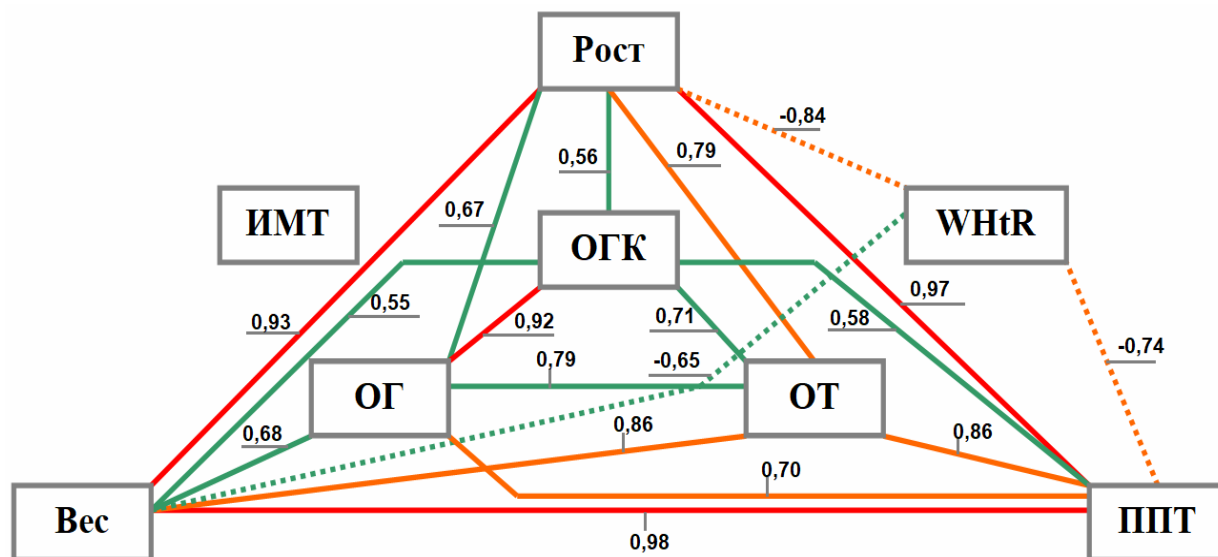


Рис. 5. Корреляционные плеяды, демонстрирующие связи между антропометрическими показателями у мальчиков с нормальной массой тела. Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, ОГ – окружность головы, ОТ – окружность талии, ОГК – окружность грудной клетки, WHtR – отношение окружности талии к росту. Красные линии – очень сильные корреляции, оранжевые линии – сильные корреляции, зеленые линии – средние корреляции. Сплошные линии – прямые корреляции, пунктирные линии – обратные корреляции.

У мальчиков с ожирением установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между ростом и окружностью головы ($\rho=0,67$); ростом и окружностью грудной клетки ($\rho=0,56$); весом и окружностью головы ($\rho=0,68$); весом и окружностью грудной клетки ($\rho=0,55$); площадью поверхности тела и окружностью грудной клетки ($\rho=0,58$); высокой силы между ростом и окружностью талии ($\rho=0,79$), ростом и WHtR ($\rho=0,83$); весом и окружностью талии ($\rho=0,86$), площадью поверхности тела и окружностью головы ($\rho=0,70$), площадью поверхности

тела и окружностью талии ($\rho=0,86$), окружностью головы и окружностью талии ($\rho=0,79$), окружностью талии и окружностью грудной клетки ($\rho=0,71$). Очень сильные корреляции присутствовали между ростом и весом ($\rho=0,93$), ростом и площадью поверхности тела ($\rho=0,97$), весом и площадью поверхности тела ($\rho=0,98$). В этой же группе выявлены обратные корреляционные связи средней силы между показателем WHtR и весом ($\rho=-0,65$), и обратные сильные корреляции между WHtR и ростом ($\rho=-0,83$), WHtR и площадью поверхности тела ($\rho=-0,74$) (рис. 5).

3.1.2. Планиметрическая характеристика заживления ожоговых ран у обследованного контингента с различными антропометрическими показателями

В связи с тем, что по большинству изучаемых показателей не было установлено статистически значимых различий между детьми с избыточной массой тела и с ожирением, сравнительную оценку планиметрических показателей заживления ожоговых ран проводили в двух группах, объединив контингент с избыточной массой тела и ожирением в одну выборку.

При поступлении в стационар площадь раневого дефекта у детей в сравниваемых группах не имела статистически значимых различий и находилась в пределах 2,7 [2,3; 3,4] см² ($p=0,622$).

Результаты оценки скорости заживления ожоговых ран у детей в группах сравнения отражены в табл. 2.

На 3-и сутки в группе с нормальной массой тела (1-я группа) отмечалось уменьшение размеров раны на 32% ($p<0,001$) за счет начала краевой эпителизации и уменьшения перифокального воспаления, а в группе детей с избыточной массой тела и ожирением (2-я группа) – на 22% ($p<0,001$) от первоначальной площади раневого дефекта соответственно. При этом дно ран во всех группах выглядело отечным с незначительным количеством экссудата и легко отделяемым фибрином.

На 5-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками во 2-й группе площадь раны сокращалась на 30% ($p < 0,001$), а в 1-й группе – на 36% ($p < 0,001$). При макроскопической оценке раневого дефекта в группе детей с нормальной массой тела признаки перифокального воспаления и количество экссудата были менее выражены по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2

Динамика изменения площади раны у детей с нормальным и избыточным весом

Сроки эксперимента	Площадь раневого дефекта, %		U	p
	1-я группа (нормальный вес)	2-я группа (избыточный вес)		
1-е сутки	100	100	–	–
3-и сутки	68,0 [63,0; 74,0]	78,0 [66,5; 87,0]	1152,5	<0,001
5-е сутки	32,0 [23,0; 38,0]	48,0 [33,0; 61,0]	968	<0,001
7-е сутки	0 [0; 0,3]	24,5 [0; 36,0]	804,5	<0,001
Friedman ANOVA	$\chi^2=207,0$, df=3, N=69; $p < 0,001$	$\chi^2=168,0$, df=3, N=56; $p < 0,001$		

Примечание: на 3-и, 5- и 7-е сут площадь раневого дефекта представлена в % по отношению к показателям 1-х суток. Сравнение между группами проведено с помощью критерия Манна–Уитни; сравнение внутри групп между сроками наблюдения – с помощью критерия Friedman ANOVA и апостериорными сравнениями Дурбина–Коновера.

На 7-е сутки у 73,9% детей с нормальной массой тела (1-я группа) отмечалась эпителизация раневого дефекта на всей площади поверхности раны, а у детей с избыточной массой тела и ожирением (2-я группа) – только в 28,6% случаев ($\chi^2=25,5$, df=1, $p < 0,001$), которая полностью завершалась к 9-м суткам нахождения в стационаре.

3.2. Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у крыс с нормальной массой тела

3.2.1. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при спонтанном заживлении

Макроскопически на 3-и сутки после термического повреждения у крыс с нормальной массой тела раневая поверхность была преимущественно темно-коричневого цвета с формирующимся плотным струпом, спаянным с окружающими тканями без признаков отторжения. Наблюдался умеренный экссудат серозного характера. Мягкие ткани были отечны и гиперемированы. Признаки краевой эпителизации отсутствовали. Площадь ожоговой раны по сравнению с исходной увеличивалась в 3,5 раза ($p=0,011$) и составляла 17,4 [16,8; 17,7] мм².

При микроскопическом исследовании поверхностные слои были представлены некротическими массами с нечеткими границами (рис.6 А). В дерме наблюдался интерстициальный отек средней степени выраженности с частичным разволокнением коллагеновых структур. Отмечалось повреждение некоторых волосяных фолликулов и сальных желез, но большая часть придатков кожи сохраняла жизнеспособность в более глубоких слоях дермы. Клеточный инфильтрат имел смешанный характер, был представлен нейтрофильно-эозинофильными клеточными элементами (60–65%), гистиоцитами (25–30%) и лимфоцитами (10–15%). В микроциркуляторном русле отмечалось умеренное полнокровие с единичными участками стаза. По краям раневого дефекта определялось начальное формирование грануляционной ткани с преобладанием клеточных представителей фибробластического дифферона.

Под эпителием количество ТК с явлениями метахромазии на 3-и сутки составляло 87,5 [78,9; 114] (рис 7). ТК сохраняли свои морфологические признаки и гистохимические свойства секретома. ИДТК составлял 44 [43; 46] %, (рис.8.), количество СЛГ равнялось 8,79 [8,59; 8,9]. Интенсивность

секреторной деятельности некоторых ТК была настолько высока, что выражалась в существенном сокращении секреторных гранул в некоторых клетках, практически до полного исчезновения. В то же время, встречались ТК с хорошей сохранностью пула секреторных гранул.

При окрашивании методом пикро-Маллори с последующим морфометрическим анализом установлено, что объемная доля коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы кожи крыс на 3-и сутки после ожога составляла 48,7% от общего объема дермы. Коллагеновые волокна демонстрировали преимущественно голубое окрашивание. Наблюдалась частичная деструкция фибриллярной архитектоники с формированием отдельных концентрических структур; при этом в некоторых участках сохранялись различимые границы между волокнами и пучками. Физиологическая волнистость коллагеновых волокон была не полностью утрачена, однако имелось некоторое ее снижение. Между разнонаправленными волокнами определялись единичные клеточные элементы: преимущественно фибробластического дифферона и гистиоциты.

Количество MMP-9-позитивных клеток составляло 187,2 [179,7; 199,6] (рис.12). Экспрессия TIMP-1 у крыс с нормальной массой тела - 95,6[88,6; 102,5] (рис. 13). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 1,96.

На 3-и сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе составлял 9,15 [6,77; 11,3] %, а в дерме – 8,6 [7,6; 9,6] % (рис. 10).

На 7-е сутки после термического повреждения макроскопически у крыс с нормальной массой тела раневая поверхность приобретала более однородный вид, отмечалась пестрота с незначительными желтоватыми включениями. Присутствовал плотноватый струп с начальными признаками естественного отторжения по краям раны. Экссудат минимальный, серозного характера. Перифокальное воспаление значительно уменьшалось по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, проявляясь лишь незначительными участками гиперемии по периферии раны. Отек окружающих тканей практически отсутствовал. По краям раневого дефекта

определялись начальные признаки эпителизации в виде тонкого белесоватого ободка, формирующего новый эпителиальный пласт. Площадь раневой поверхности составляла 10,1 [9,85; 10,3] мм², сократившись в 1,7 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p=0,021$).

При микроскопическом исследовании в эпидермисе отмечалось умеренное количество некротического детрита с заметной тенденцией к краевой эпителизации. По периферии раневого дефекта определялись тонкие пласты новообразованного эпителия, постепенно мигрирующего в центральные отделы раны. В сосочковом слое дермы наблюдалось формирование молодых коллагеновых волокон с упорядоченной структурой в периферических участках и более хаотичным расположением в центральных зонах раны. Клеточный инфильтрат имел преимущественно репаративный характер с преобладанием гистиоцитов (45–50%) и представителей фибробластического дифферона (30–35%), при незначительном содержании нейтрофилов (15–20%). Грануляционная ткань формировала равномерные пласты с достаточным количеством зрелых и созревающих фибробластов, активно продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса. Отмечалась хорошая васкуляризация грануляционной ткани с неоваскулогенезом, что создавало благоприятные условия для дальнейшего заживления раны.

В контрольной группе животных со спонтанным заживлением в подранежной зоне ТК определялись на 7-е сутки, их численность составляла 18,6 [17; 22,8] (рис.7), ИДТК был равен 18 [18;18] % (рис.8), количество СЛГ не превышало 1,59 [1,55; 1,61]. В перифокальной зоне, субэпителиально количество ТК возрастало, увеличиваясь на 7-е сутки по сравнению с 3-ми в 1,5 раза ($p=0,043$) (рис.7). Высокая активность дегрануляции наблюдалась как в подранежной, так и перифокальной зонах. По сравнению с предыдущим сроком отмечалось формирование тонких коллагеновых волокон в субэпителиальной зоне и расположение ТК поблизости стромальных компонентов микроциркуляторного русла.

На 7-е сутки раневого процесса при спонтанном заживлении у крыс с нормальной массой тела при окрашивании методом пикро-Маллори морфометрический анализ показал, что объемная доля коллагеновых волокон в сосочковом слое дермы составляла 18,3 % от общего объема дермы. Коллагеновые волокна демонстрировали умеренную плотность с тенденцией к равномерному распределению в периферических участках раны. Большинство волокон приобретали параллельную ориентацию, особенно в краевых зонах раневого дефекта, формируя начальную упорядоченную структуру. В слоях дермы определялись незначительные пласты фибрина. Обращало на себя внимание появление новообразованных сосудов микроциркуляторного русла, ориентированных перпендикулярно волокнам дермы, преимущественно со стороны стечатого слоя (рис.6В).

Количество MMP-9-позитивных клеток составляло 142,7 [134,3; 156,6] (рис. 11а, рис. 12). Экспрессия TIMP-1 была равна 124,6 [117,5; 133,5] клеток (рис.11б, рис.13). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 1,14.

На 7-е сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе по сравнению с 3-ми сутками увеличился в 2,7 раза до 24,8 [22,5; 28,2] % ($p=0.011$), в дерме – в 2,25 раза и до 19,4 [16,7; 22,2] % ($p=0,002$) (рис.10).

В ходе исследования на 14-е сутки после термического повреждения у крыс с нормальной массой тела макроскопически раневая поверхность приобретала преимущественно однородный интенсивный оксифильный (розовый) цвет с незначительными красноватыми вкраплениями в отдельных участках. В центральных отделах раны наблюдались лишь единичные фрагменты тонкого, практически полностью подсохшего струпа. Экссудат отсутствовал, поверхность раны была суховатой и чистой. Перифокальная зона характеризовалась нормальным цветом окружающих тканей без признаков гиперемии. Отек полностью регрессировал, кожа вокруг раны имела нормальную эластичность и подвижность. По периферии раны наблюдалась выраженная равномерная эпителизация с формированием тонкого эпителиального ободка, активно продвигающегося к центру раневого

дефекта. Отмечалась значительная контракция раны с уменьшением ее площади примерно на 60–70% от исходного размера. Грануляционная ткань в центральных отделах раны имела зрелый вид: поверхность гладкая, блестящая, розового цвета, что свидетельствовало о завершающей стадии формирования рубцовой ткани с минимальными признаками воспалительного процесса. Площадь раневой поверхности составляла 5,25 [4,40;5,88] мм².

При микроскопическом исследовании отмечалась неравномерная краевая эпителизация, эпителиальный пласт был частично сформирован. Новообразованный эпителий с признаками созревания и начальной стратификацией с формированием четких слоев в периферических участках. Тонкая базальная мембрана визуализировалась на большем протяжении регенерата. В дерме наблюдалось значительное количество коллагеновых волокон с преобладанием упорядоченной параллельной ориентации, особенно в периферических отделах раны. Клеточный состав характеризовался преимущественным содержанием клеточных элементов фибробластического дифферона (60–65%) и гистиоцитов (25–30%) с минимальным количеством лимфоцитов (10–15%) и практически полным отсутствием нейтрофилов (единичные клетки) в дерме, однако, субэпителиально сохранялись признаки воспаления с наличием смешанного клеточного инфильтрата (рис. 6Б). Пласт грануляционной ткани с равномерным распределением и оптимальной плотностью имел зрелый вид. Фибробласты с признаками созревания (уменьшением размеров ядер и увеличением объема цитоплазмы) свидетельствовали об увеличении их синтетической активности и продукции компонентов внеклеточного матрикса. Наблюдалось умеренное количество коллагеновых волокон, преимущественно хаотично расположенных с участками параллельной ориентации (рис.6Е).

На 14-е сутки под раной в области сосочкового слоя дермы ТК уже не визуализировались, однако их представительство обнаруживалось на границе

с гиподермисом (рис.6Г, Д). Перифокально на 14-е сутки количество ТК возросло в 1,7 раза ($p=0,011$) по сравнению с 3-ми сутками (рис.7).

При окрашивании комбинированным методом импрегнирования серебром с докрашиванием толуидиновым синим на 14-е сутки раневого процесса наблюдались преимущественно, зрелые коллагеновые волокна, имеющие интенсивный коричневый цвет и большой диаметр, они составляли 45–50% от общего количества волокон, что указывало на активацию фибриллогенеза и, следовательно, активное созревание компонентов соединительной ткани. Незрелые коллагеновые волокна составляли 50–55% от общего количества. Ретикулярные волокна визуализировались в виде тонких, коротких фибрилл с черным окрашиванием и формировали равномерную, упорядоченную сеть, в ячеистых структурах локализовались тучные клетки, что свидетельствовало о незавершенном фибриллогенезе (рис.6 Д, Е.).

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество MMP-9-позитивных клеток уменьшилось на 59,1% ($p= 0,001$) и составляло 76,5 [71,0; 83,1](рис.12). Экспрессия TIMP-1 по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 55,3% ($p= 0,002$) и была равна 68,9 [64; 78,1] (рис.13). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 1,11.

На 14-е сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе (рис.9А) был выше в 2,4 раза по сравнению с 3-ми сутками и составлял 22,1 [18,9; 26,6] % ($p=0,011$) (рис.10). Значение данного показателя в дерме (рис.9Б) было равно 12,5 [10,2; 14,9] % и не имело статистически значимых различий с предыдущими сроками исследования (рис.10).

Описанные выше морфологические изменения свидетельствовали о физиологическом течении процессов созревания соединительной ткани с формированием правильной архитектоники дермы у крыс с нормальной массой тела, тем самым создавая благоприятные условия для полноценного восстановления кожного покрова.

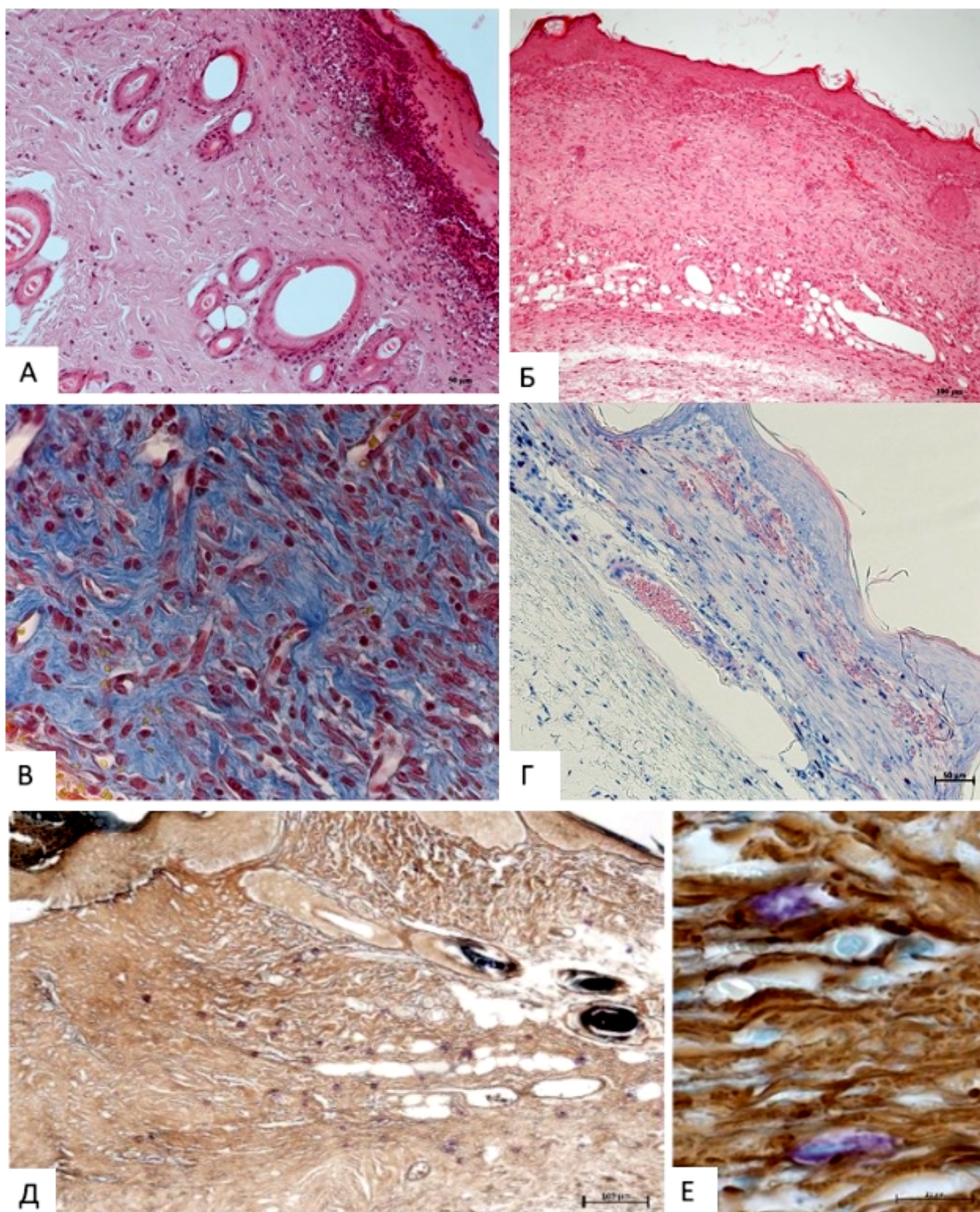


Рис. 6. Морфофункциональные изменения кожи крыс с нормальным весом в области ожоговой раны, спонтанное заживление. Методы окрашивания: А, Б – гематоксилин и эозин; В – пикро-Маллори; Г – раствор Гимзы; Д, Е – комбинированное окрашивание: импрегнация серебром с докраской толуидиновым синим. Сроки наблюдения: 3-и сут. (А), 7-е сут. (В), 14-е сут. (Б, Г, Д, Е). Ув.: А, Г – $\times 20$; Б, Д - $\times 10$; В – $\times 40$, Е – $\times 100$.

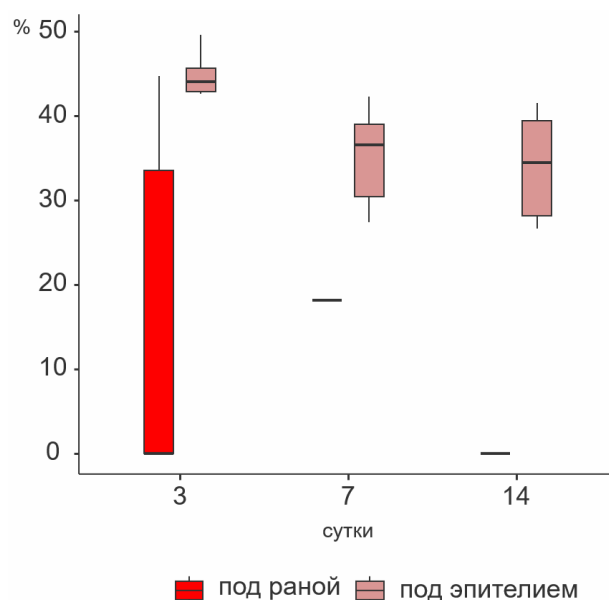
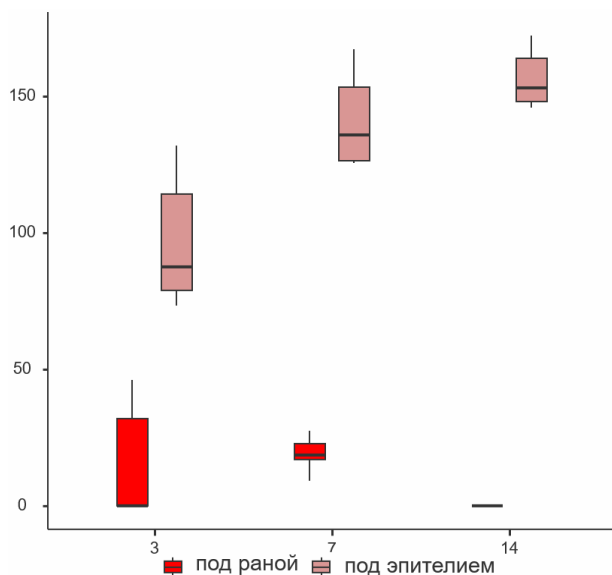


Рис. 7. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2 .

Рис. 8. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

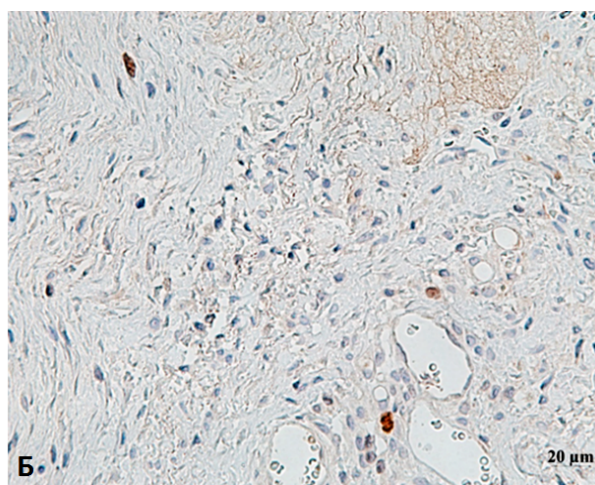
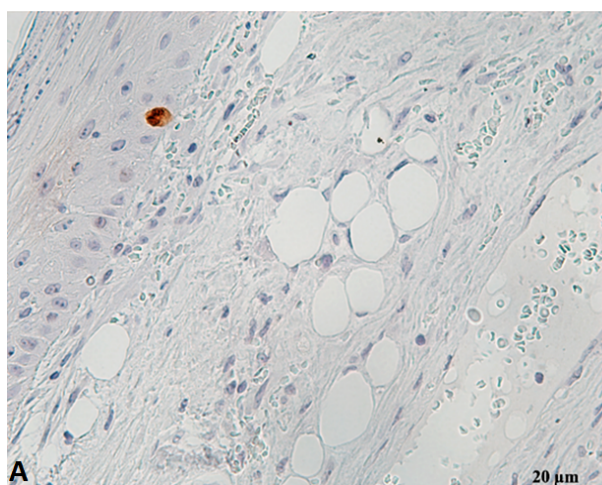


Рис. 9. Экспрессия Ki-67 в эпидермисе (А) и в дерме (Б) кожи крыс с нормальным весом на 14-е сутки при спонтанном заживлении ожоговой раны. ИГХ-реакция с антителами к Ki-67. Об. $\times 40$, масштабный резок – 20 мкм.

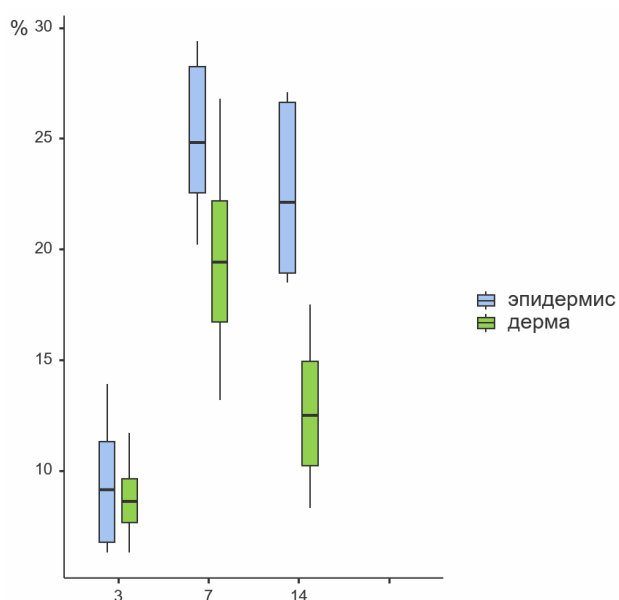


Рис. 10. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

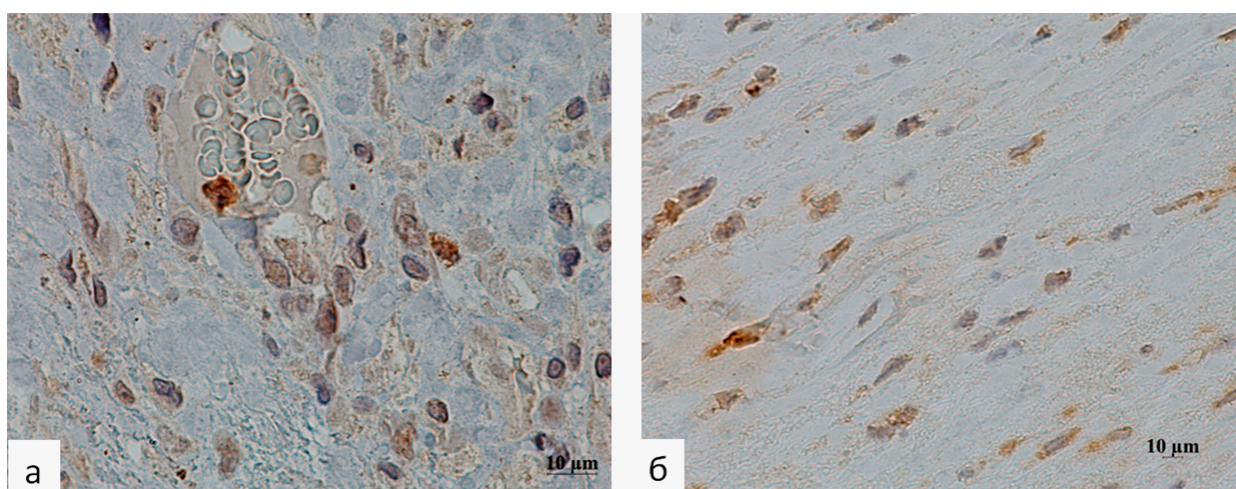


Рис. 11. Экспрессия MMP-9 (а) и TIMP-1 (б) в коже крыс с нормальным весом на 7-е сутки при спонтанном заживлении ожоговой раны. ИГХ-реакция с антителами к MMP-9 и TIMP-1. Об. $\times 100$, масштабный отрезок – 10 мкм.

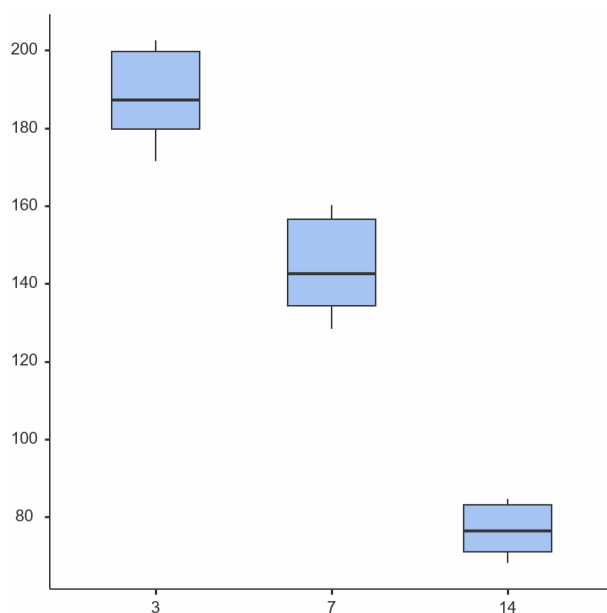


Рис. 12. Динамика экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 у крыс с нормальным весом при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество MMP-9-позитивных клеток.

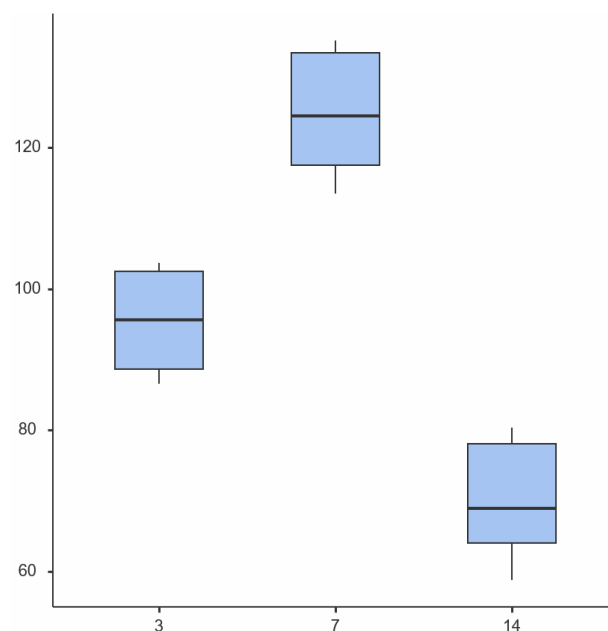


Рис. 13. Динамика экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у крыс с нормальным весом при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество TIMP-1-позитивных клеток.

3.2.2. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода

На 3-и сутки репаративного процесса при региональном использовании молекулярного водорода макроскопически отмечались минимальные проявления воспалительного ответа со стороны ожоговой раны. Раневая поверхность была представлена подвижным эластичным струпом светло-коричневого цвета. Экссудат умеренный, серозного характера. Перифокальное воспаление практически отсутствовало. Признаки краевой эпителизации не отмечались. Площадь ожоговой раны по сравнению с

исходной увеличивалась в 2,4 раза ($p=0,011$) и составляла 12,3 [10,6;13,8] мм².

При микроскопическом исследовании отмечалось выраженное уменьшение воспалительной реакции в сравнении с контрольной группой. В эпидермисе визуализировались некротические изменения, но с хорошей сохранностью клеточных структур по периферии раневого детрита. В дерме – минимальная лейкоцитарная инфильтрация. Клеточный инфильтрат был представлен преимущественно гистиоцитами (45–50%), с меньшим содержанием нейтрофильно-эозинофильных клеточных элементов (40–45%) и лимфоцитов (5–10%). Определялась небольшая зона коагуляционного некроза с частичной сохранностью структуры коллагеновых волокон (рис. 14А).

На 3-и сутки эксперимента при использовании молекулярного водорода ТК выявлялись как в подранево́й зоне (рис.14Б), так и перифокально. При сравнении с помощью критерия Манна–Уитни установлено, что количество ТК перифокально на 3-и сутки раневого процесса было в 3,6 раза ($p=0,002$) больше, чем под раной (рис.15). При этом обращало на себя внимание отсутствие СЛГ в перифокальной зоне при ИДТК 453 [339; 515] %. Тогда как под раной ИДТК составлял 369 [364; 394] % (рис.16), а численность СЛГ соответствовала 4,52 [4,42;4,57].

Наблюдалось значительное сохранение архитектоники коллагеновых волокон с минимальными признаками их деструкции. Преобладали клеточные элементы фибробластического дифферона и гистиоциты с ранним появлением активных форм фибробластов уже на начальных этапах заживления. Объемная доля сохранных коллагеновых волокон достигала 32,4%, что существенно превышало показатели контрольной группы ($p=0,019$). Волокна демонстрировали преимущественно упорядоченное расположение с формированием однонаправленных пучков и сохранением нормальной волнистости. Применение молекулярного водорода способствовало активации репаративных процессов с ранним

формированием полноценной грануляционной ткани и ускоренным созреванием коллагеновых структур. Отмечалась равномерная васкуляризация формирующейся соединительной ткани с оптимальным распределением новообразованных капилляров по всей площади дефекта.

Количество MMP-9-позитивных клеток составляло 155,8 [149,7; 167,1] (рис.20). Экспрессия TIMP-1 составляла 124,7[118,0; 133,8] клеток(рис.21). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 1,25.

На 3-и сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе составлял 24,4 [20,5; 28,6] %, а в дерме – 12,8 [11,1; 14,5] % (рис.18).

На 7-е сутки репаративного процесса макроскопически раневая поверхность была неоднородного светло-коричневого цвета с частично отторгающимся рыхлым струпом и формирующейся грануляционной тканью розового цвета. Наблюдалась контракция раны за счет краевой эпителизации. Минимальный экссудат носил серозный характер. Перифокальное воспаление отсутствовало, отмечалась незначительная гиперемия мягких тканей. Площадь ожоговой раны по сравнению с 3-ми сутками раневого процесса уменьшалась в 1,8 раза ($p=0,033$) и составляла 6,60 [5,6;8,13] мм².

На 7-е сутки раневого процесса гистологическая картина демонстрировала активное развитие репаративных процессов. В эпидермисе отмечалась пролиферация кератиноцитов от краев раны к центру. В дерме наблюдалось активное формирование грануляционной ткани с умеренным количеством коллагеновых волокон. Преобладали клеточные элементы фибробластического дифферона (55–60%) и гистиоциты (30–35%), при минимальном количестве нейтрофильно-эозинофильных клеточных элементов (5–10%), отмечался выраженный вторичный ангиогенез (рис. 14B).

В группе животных с применением водородной воды статистически значимые различия исследуемых показателей определялись во всех областях раны. Количество ТК перифокально на 7-е сут. было в 3,5 раза больше ($p=0,005$) чем под раной (рис.15), ИДТК на 7-е сутки уменьшался перифокально в 1,6 раза ($p=0,004$) по сравнению с подраневой зоной (рис.

16). При этом СЛГ было в 7,7 раза больше ($p=0,005$) перифокально, чем под раной.

На 7-е сутки раневого процесса наблюдался интенсивный коллагеногенез, преимущественно с хорошей организацией волокнистых структур (рис.14В). Отмечалась выраженная неоваскуляризация и практически полный переход от воспалительной фазы к пролиферативной. Объемная доля коллагеновых волокон составляла 45,3%. В срезах отчетливо визуализировались как зрелые, так и молодые коллагеновые волокна. Волокна имели низкую степень извитости с преимущественно вертикальной ориентацией. Между формирующимися коллагеновыми волокнами определялись тучные клетки (рис. 14 Д, Е). Хорошо визуализировались тонкие ретикулярные волокна, преимущественно в сосочковом слое. Признаки воспаления были минимальны, что свидетельствовало о благоприятном течении репаративного процесса

Количество ММР-9-позитивных клеток составляло 118,5 [112,1; 126,7] (рис. 19а, рис.20). Экспрессия ТИМР-1 составляла 148,9 [141,2; 159,1] клеток (рис. рис. 19б, рис.21). Соотношение ММР-9/ТИМР-1 составило 0,80.

На 7-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе увеличился в 1,9 раза до 45,4 [40,9; 50,0] % ($p=0,011$), а в дерме – в 1,9 раза до 24,5 [22,6; 27,9] % ($p=0,002$) (рис. 18).

На 14-е сутки со стороны раневого дефекта наблюдалось отторжение струпа, дно раневого дефекта было выполнено преимущественно зрелой соединительной тканью. Патологическое отделяемое из раны отсутствовало. Перифокальное воспаление не наблюдалось. Краевая эпителизация присутствовала на значительной площади с формированием тонкого эпителиального пласта. Площадь ожоговой раны составляла 1,25 [0,75; 2,58] мм².

На 14-е сутки раневого процесса при местном применении молекулярного водорода у крыс с нормальной массой тела наблюдалось практически полное завершение репаративных процессов с формированием

функционально полноценного рубца. Со стороны раны отмечалась значительная эпителизация с формированием полнослойного эпителиального валика. В дерме – пласты зрелой соединительной ткани с преимущественно горизонтально ориентированными коллагеновыми волокнами (рис.14Г).

На 14-е сутки раневого процесса количество ТК возрастало как в подранево́й зоне, так и перифокально. Перифокально на 14-е сутки количество ТК в 1,6 раза ($p=0,005$) превышало аналогичный показатель под раной (рис.15). При этом показатели ИДТК под раной (306 [278; 333]) и перифокально (363[295; 390]) статистически значимо не различались ($p=0,005$) (рис.16), тогда как количество СЛГ в перифокальной зоне было в 2 раза ($p=0,005$) больше чем в подранево́й. Кроме того, большое количество ТК выявлялось в гиподерме и за ее пределами. ТК активно секретировали гранулы во внеклеточный матрикс. Иногда интенсивная дегрануляция сопровождалась практически полной потерей секреторных гранул и существенным снижением метахроматичности секреторных гранул.

Анализ волоконного состава дермы кожи крыс с нормальной массой тела на 14-е сутки раневого процесса показал, что местное применение молекулярного водорода способствует формированию оптимальных условий для формирования соединительной ткани в зоне повреждения. Это выражается в оптимальном соотношении зрелых и молодых коллагеновых волокон, обеспечивающих необходимую плотность и эластичность формирующегося рубца. Коллагеновые волокна имели преимущественно горизонтальную ориентацию с четкой пучковой организацией. Ретикулярные волокна формировали равномерную тонкую сеть с присутствием зрелых волокон, обладающих выраженными тинкториальными свойствами.

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество MMP-9-позитивных клеток уменьшилось на 60,0 % ($p<0,001$) и составляло 62,3 [58,0; 67,8] на мм² (рис.20). Экспрессия TIMP-1 по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 57,4 % ($p= 0,002$) и была равна 85,4 [80,7; 95,2] клеток на мм² (рис.21). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 0,73.

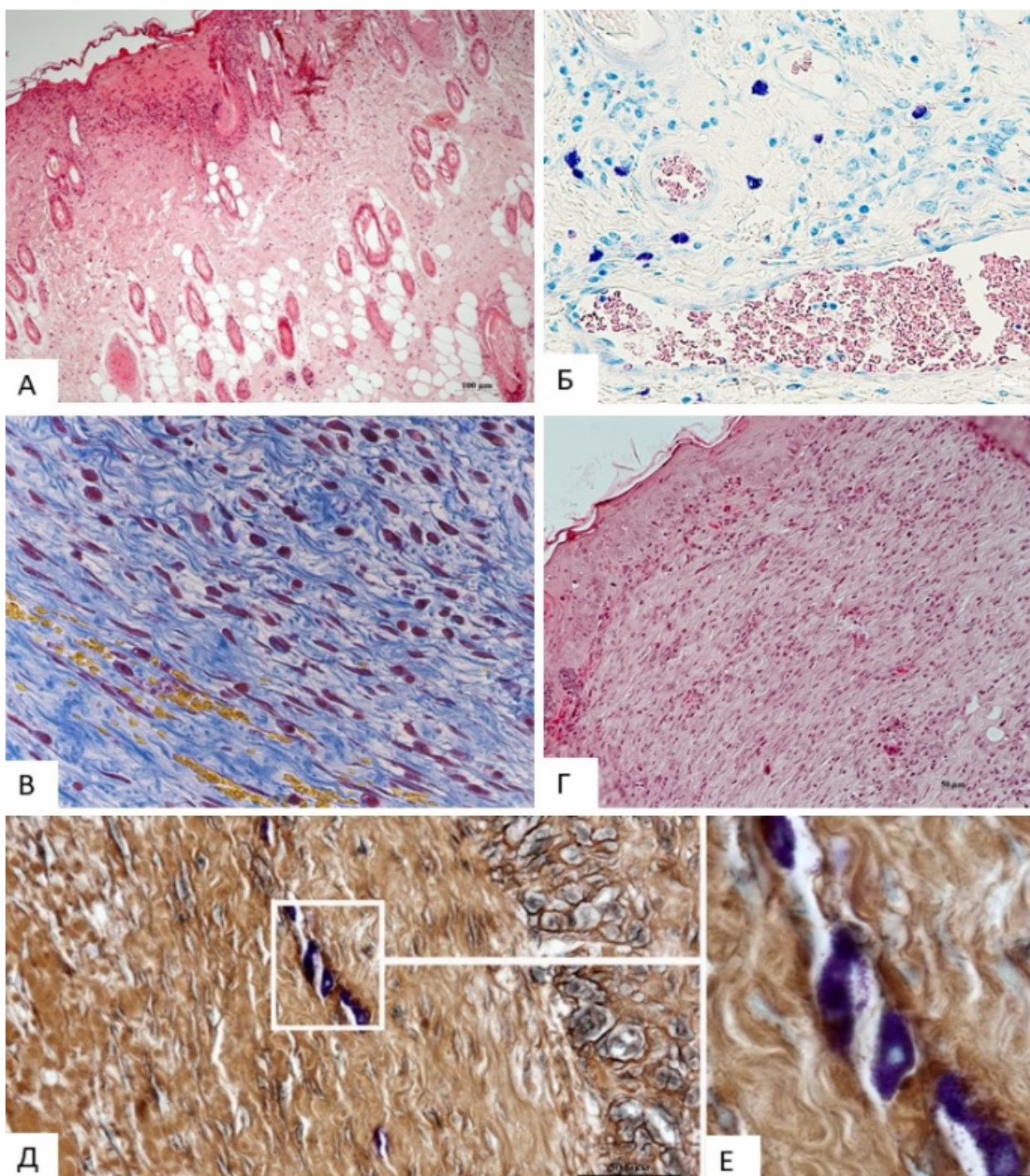


Рис. 14. Морфофункциональные изменения кожи крыс с нормальным весом в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. Окраска: А, Г – гематоксилином и эозином; Б – раствором Гимзы; В – методом пикро-Маллори; Д, Е – комбинированное окрашивание: импрегнация серебром с докрасшиванием толуидиновым синим. Сроки наблюдения: 3-и сут. (А, Б), 7-е сут. (В, Д, Е), 14-е сут. (Г) Ув.: А – $\times 10$; Б - $\times 40$, В – $\times 40$; Г – $\times 20$; Д – $\times 40$; Е – $\times 100$.

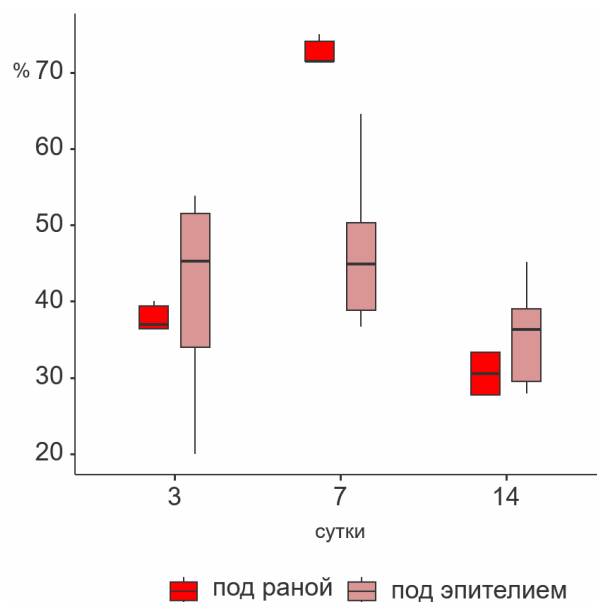
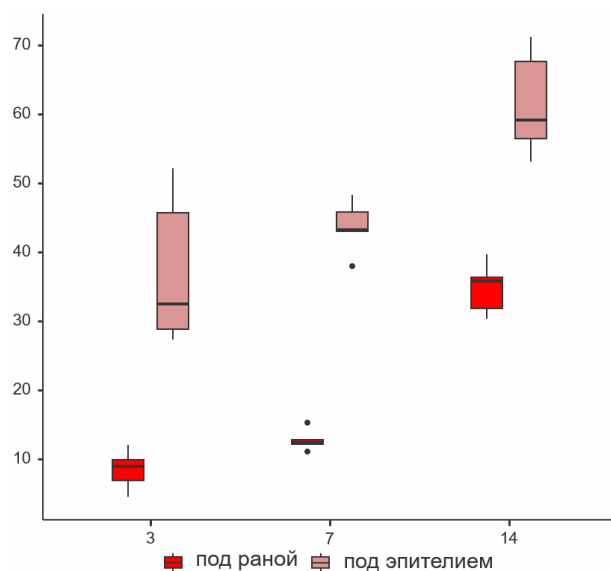


Рис. 15. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2 .

Рис. 16. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

На 14-е сутки раневого процесса по сравнению с 7-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе (рис.17А) уменьшился в 0,7 раза до 32,6 [31,0; 35,6] % ($p=0,011$). Значение данного показателя в дерме (рис. 17Б) составляло 15,9 [13,9; 17,7] % и статистически не отличалось от предыдущих сроков исследования (рис.18).

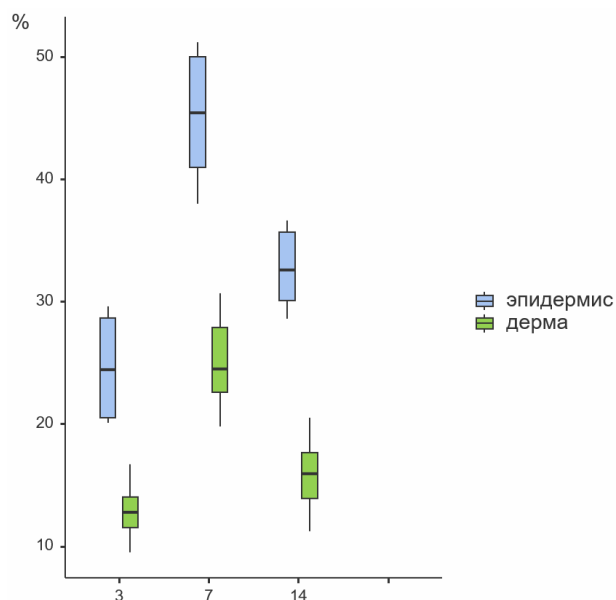


Рис. 18. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

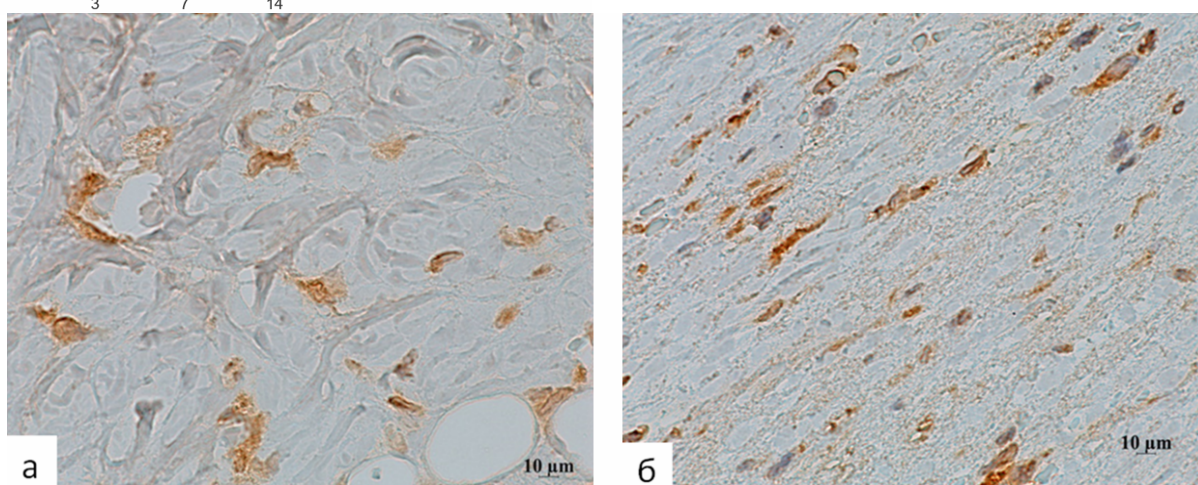


Рис. 19. Экспрессия MMP-9 (а) и TIMP-1 (б) в коже крыс с нормальным весом на 7-е сутки при воздействии водного раствора молекулярного водорода на ожоговую рану. ИГХ-реакция с антителами к MMP-9 и TIMP-1. Об. $\times 100$.

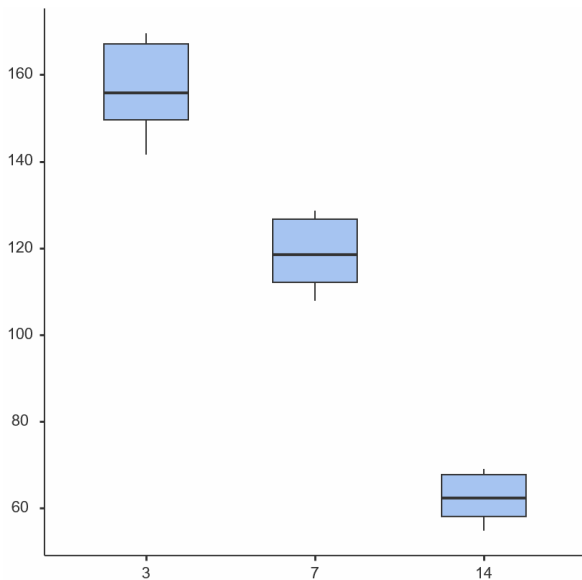


Рис. 20. Динамика экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 у крыс с нормальным весом при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество MMP-9-позитивных клеток.

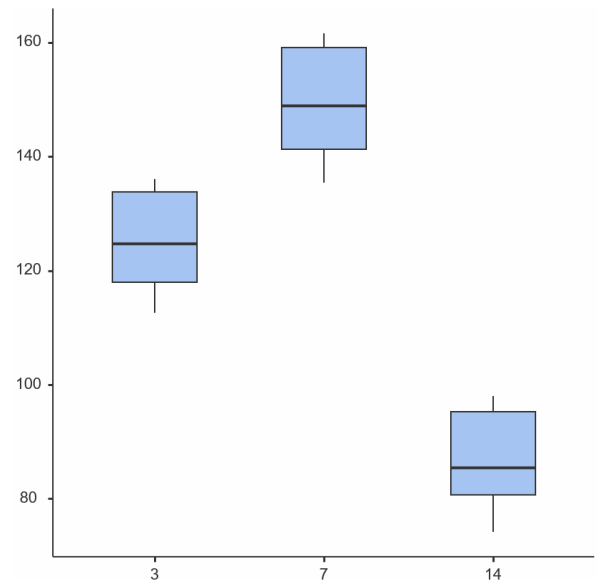


Рис. 21. Динамика экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у крыс с нормальным весом при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество TIMP-1-позитивных клеток.

3.2.3. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством

На 3-и сутки после термического повреждения поверхность ожоговой раны покрыта плотным струпом бело-сероватого цвета с серебристым оттенком. Струп хорошо фиксирован к подлежащим тканям. Патологическое отделяемое из раны незначительное, преимущественно серозного характера. Перифокальное воспаление выражено умеренно с минимальными признаками воспаления окружающих тканей. Признаки эпителизации отсутствовали. Площадь раневой поверхности составляла 9,75 [8,7;11,6] мм², что в 1,9 раза ($p=0,011$) превышало исходную площадь раны при нанесении ожога.

При микроскопическом исследовании срезов на 3-и сутки после термического повреждения и нанесения лечебного средства в поверхностных слоях раны определялся коагуляционный некроз с формированием струпа, содержащего клеточный детрит, денатурированные белковые массы, волокна фибрина. Струп имел умеренную толщину и относительно равномерную структуру. Под струпом визуализировалась тонкая демаркационная линия с небольшим скоплением нейтрофильно-эозинофильных клеточных элементов. Плотность нейтрофильной инфильтрации была низкой, что свидетельствовало о выраженном противовоспалительном эффекте сульфадиазина серебра. В подлежащих тканях наблюдался незначительный интерстициальный отек, умеренное расширение сосудов микроциркуляторного русла и минимальная периваскулярная инфильтрация, представленная преимущественно гистиоцитами. В глубоких слоях дермы, ее дериватах и подкожной жировой клетчатке признаки воспалительной реакции минимальны (рис.22А).

В группе животных с применением лечебного средства ТК определялись лишь перифокально (рис.23), их количество составляло 88,8 [85,9;9,18], ИДТК был равен 374 [343; 495] % (Рис.24), а количество СЛГ было равным 17,9 [17;19]. Под раной ТК не выявлялись.

На 3-и сутки раневого процесса наблюдалось незначительное нарушение волоконного состава дермы с минимальным поражением поверхностных слоев. Отмечалось небольшое уменьшение плотности коллагеновых и ретикулярных волокон с сохранением их основной структурной организации. В глубоких слоях дермы определялась упорядоченная структура коллагеновых пучков. Плотность коллагеновых волокон составляла 58,7% от площади поля зрения в сетчатом слое дермы. Плотность ретикулярных волокон составляла 9,3 % от площади поля зрения. Отмечалось формирование тонкой сети ретикулярных волокон, расположенных преимущественно периваскулярно и вокруг новообразованных капилляров, содержащих тучные клетки с признаками

дегрануляции, что свидетельствовало о начале активных репаративных процессов. Волокна характеризовались преимущественно сохранной архитектурой с минимальным нарушением параллельной ориентации. Фрагментация коллагеновых волокон наблюдалась лишь в отдельных участках, с незначительной гидратацией межволоконных пространств.

Количество MMP-9-позитивных клеток составляло 165,8 [156,2; 176,9] на мм² (рис.28). Экспрессия TIMP-1 у крыс с нормальной массой тела составляла 112,5 [105,8; 120,9] клеток на мм² (рис.29). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 1,47.

На 3-и сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе составлял 7,4 [6,7; 8,3] %, а в дерме – 10,9 [9,82; 12,6] % (рис. 26).

На 7-е сутки после термического повреждения и нанесения лечебного средства ожоговая рана содержала преимущественно фрагментированный струп по периферии. По краям раны наблюдалось отторжение струпа с обнажением подлежащей грануляционной ткани розового цвета. Отмечалось уменьшение площади раневой поверхности до 5,0 [4,3;6,0] мм² (p=0,021) за счет активной контракции раны. Перифокальная зона характеризовалась слабо выраженной гиперемией и отеком. Экссудат минимальный, серозный. Грануляционная ткань мелкозернистая, розоватая.

При микроскопическом исследовании на 7-е сутки в поверхностных отделах дна раны сохранялся истонченный струп, состоящий из коагулированных белковых масс, фибрина и клеточного детрита. По периферии раны струп отторгался, обнажая подлежащую интенсивно окрашенную грануляционную ткань. Демаркационная линия, разграничивающая некротические массы и жизнеспособные ткани, хорошо выражена. В подлежащих тканях наблюдались хорошо сформированные пласты грануляционной ткани. Клеточный состав грануляционной ткани представлен преимущественно клеточными элементами фибробластического дифферона (фибробластами веретеновидной формы), гистиоцитами и лимфоцитами, по полям зрения в локусах дермы отмечается вторичный

ангиогенез (рис. 22 В). Количество нейтрофилов значительно уменьшалось по сравнению с 3-ми сутками. В грануляционной ткани определялся коллагеновый каркас, сформированный из истонченных, коллагеновых волокон с клеточными элементами. По краям раны наблюдалась активная эпителизация с формированием эпидермального пласта, наползающего на грануляционную ткань. В глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке сохранялась умеренная воспалительная инфильтрация.

На 7-е сутки субэпителиально численность ТК была больше, чем под раной в 12,4 раза ($p=0,002$) и составляла 86,9 [82,1; 90,0] (рис.23). При этом ИДТК был выше в 19 раз субэпителиально ($p=0,004$) (рис.24), а количество СЛГ в данной зоне уменьшалось в 2 раза ($p=0,002$) и было равным 9,65 [9,58;9,74].

Наблюдалось значительное восстановление коллагеновой архитектоники в перифокальной зоне с выраженным упорядочиванием их ориентации. Плотность коллагеновых волокон достигала 62,3 %. В грануляционной ткани определялись многочисленные новообразованные коллагеновые волокна, формирующие равномерную сеть между клеточными элементами. Новообразованные коллагеновые волокна имели четкую горизонтальную ориентацию, параллельную поверхности раневого дефекта. Сохраняются признаки гидратации межволоконных пространств. Ретикулярные волокна в грануляционной ткани формировали тонкие, равномерно ветвящиеся структуры, создающие оптимальную основу для последующего формирования коллагеновых волокон (рис.22В). Тучные клетки сосочкового слоя активно дегранулировали и присутствовали в солоколизации преимущественно с ретикулярными волокнами (рис. 22 Д). Тучные клетки активно высвобождали компоненты секрета, что проявлялось в слабой степени метахроматического окрашивания (рис. 22 Д).

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 125,3 [118; 176,9] на мм^2 (рис 27а, рис. 28). Экспрессия TIMP-1 у крыс с нормальной массой тела

составила 136,4 [128,3; 146,1] клеток на мм² (рис.27б, рис. 29). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 0,92.

На 7-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе увеличился в 4,0 раза до 30,2 [26,6; 33,8] % ($p=0,011$), а в дерме возрастал в 2,0 раза до 21,8 [19,3; 26,5] % ($p=0,006$) (рис.26).

На 14-е сутки раневая поверхность значительно уменьшилась в размерах, составив 0,125 [0,00; 0,512] ($p=0,019$ по сравнению с 7-ми сут.), что свидетельствовало о выраженной контракции раны. Струп полностью отторгся. Большая часть раневой поверхности покрыта зрелой грануляционной тканью с признаками краевой эпителизации. По периферии раны отчетливо визуализировался широкий ободок новообразованного эпителия. Подлежащие мягкие ткани без признаков воспаления и отека.

При микроскопическом исследовании на 14-е сутки после термического повреждения поверхность раны в большей части покрыта новообразованным эпителиальным пластом. По периферии раны эпителиальный пласт более толстый, дифференцированный. В центральных отделах раны эпителиальный пласт тоньше, представлен преимущественно базальным и шиповатым слоями, местами отсутствовал, обнажая подлежащую грануляционную ткань. В участках, где эпителизация завершена, базальная мембрана эпидермиса четко контурирована, одномерной толщины, однако сосочковый слой дермы сглажен, что характерно для формирующегося рубца. Эпидермально-дермальное соединение имело более ровный контур по сравнению с интактной кожей. Грануляционная ткань в значительной степени трансформировалась в соединительную ткань типичного строения. Клеточный состав соединительной ткани представлен преимущественно крупными фибробластами и единичными веретенообразными фиброцитами с небольшим количеством макрофагов и лимфоцитов. Нейтрофильные лейкоциты практически отсутствовали. В соединительной ткани

визуализировалось значительное количество коллагеновых волокон. Волокна формировали разноутолщенные пучки, преимущественно ориентированные параллельно поверхности раны. Отмечалось уплотнение и компактизация коллагеновых структур (рис. 22Б).

На 14-е сутки ТК определялись лишь перифокально в количестве 143 [141;144] (рис.23). Тучные клетки совместно с компонентами стромы дермы кожи образовывали кластеры, в том числе, с фибробластами. Встречались комплексы, состоящие из двух тучных клеток и фибробласта. Иногда превалирующая дегрануляция ТК осуществлялась по механизму «kiss-and-run» [Balseiro-Gomez S, 2016], при котором секреторные гранулы занимают периферическую локализацию в цитоплазме тучных клеток (рис.22Е).

В области формирующегося рубца на 14-е сутки после термического повреждения наблюдались следующие изменения коллагеновых волокон: плотность коллагеновых волокон составляла 67,2 %. Коллагеновые волокна в рубцовой ткани формировали равномерные пучки с оптимальной плотностью, преимущественно ориентированные параллельно поверхности кожи. Наблюдалось умеренное увеличение толщины коллагеновых пучков с сохранением физиологических межволоконных пространств. Архитектоника коллагеновых волокон полностью восстановлена, с формированием типичной для дермы сетчатой структуры (рис.22Г).

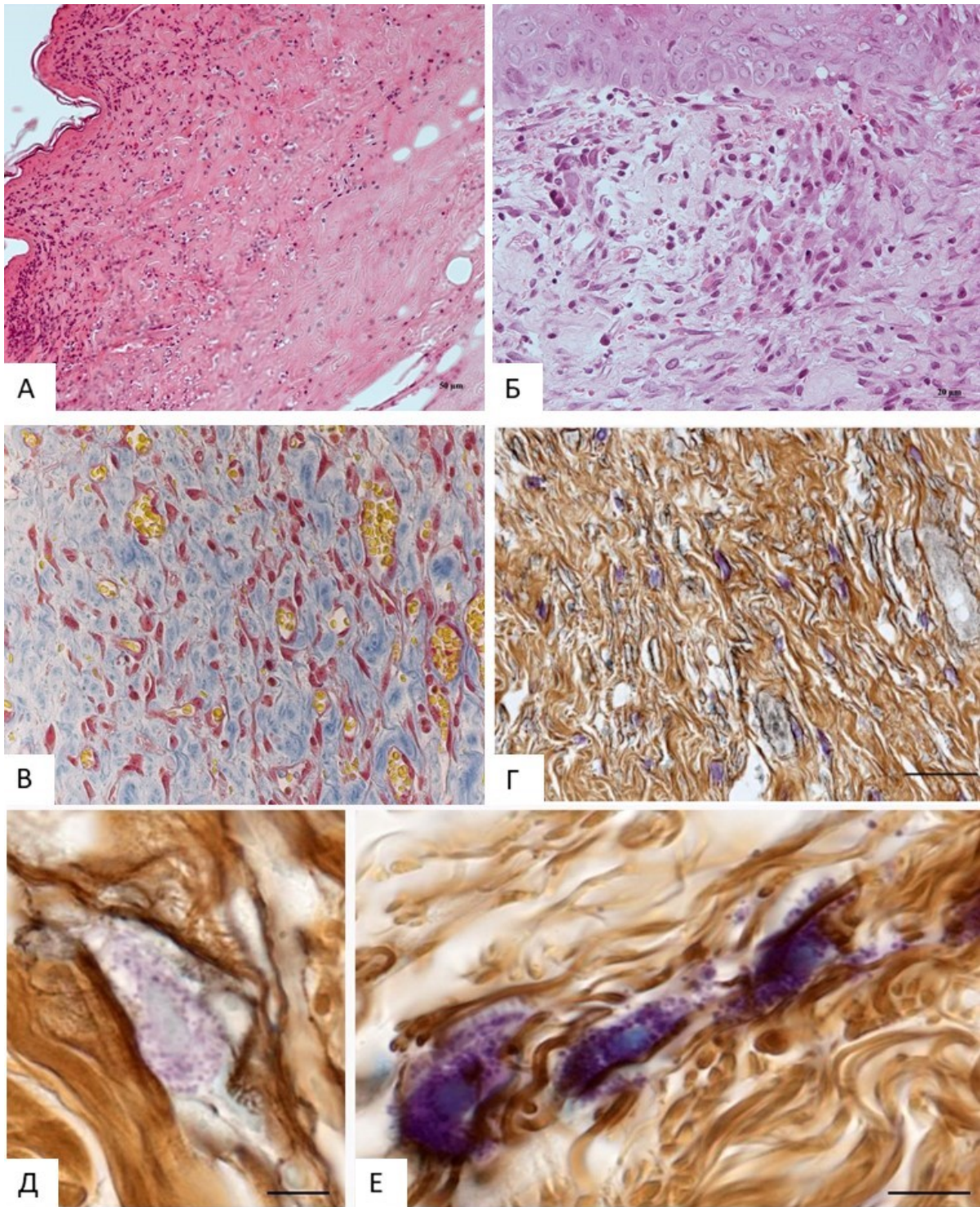


Рис. 22. Морфофункциональные изменения кожи крыс с нормальным весом в области ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством. Методы окрашивания: А, Б – гематоксилин и эозин; В – пикро Маллори; Г-Е –комбинированное окрашивание импрегнация серебром и толуидиновый синий. Сроки наблюдения: 3-и сут. (А), 7-е сут. (В, Д), 14-е сут. (Б, Г, Е) Ув.: А - $\times 10$; Б - $\times 40$, В – $\times 40$; Г – $\times 20$; Д – $\times 40$; Е – $\times 100$

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество ММР-9-позитивных клеток уменьшилось на 58,4% ($p < 0,001$) и составляло 68,9 [64,3; 74,8] на мм^2 (рис. 28). Экспрессия TIMP-1 по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 42,4% ($p = 0,005$) и была равна 78,5 [73,4; 84,6] клеток на мм^2 (рис. 29). Соотношение ММР-9/TIMP-1 составило 0,88.

На 14-е сутки раневого процесса по сравнению с 7-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе (рис. 25А) возрастал в 1,3 раза до 38,6 [35,9; 41,7] % ($p = 0,018$). Значение данного показателя в дерме (рис. 25Б) составляло 13,7 [10,3; 18,0] % и статистически значимо не различалось с предыдущими сроками исследования (рис. 26).

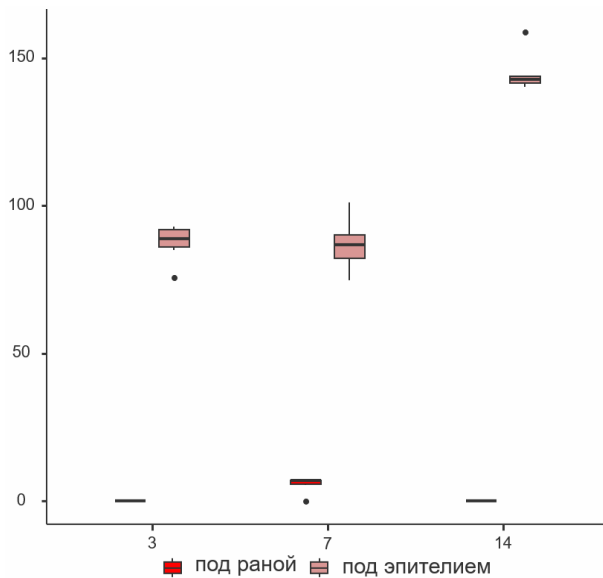


Рис. 23. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2 .

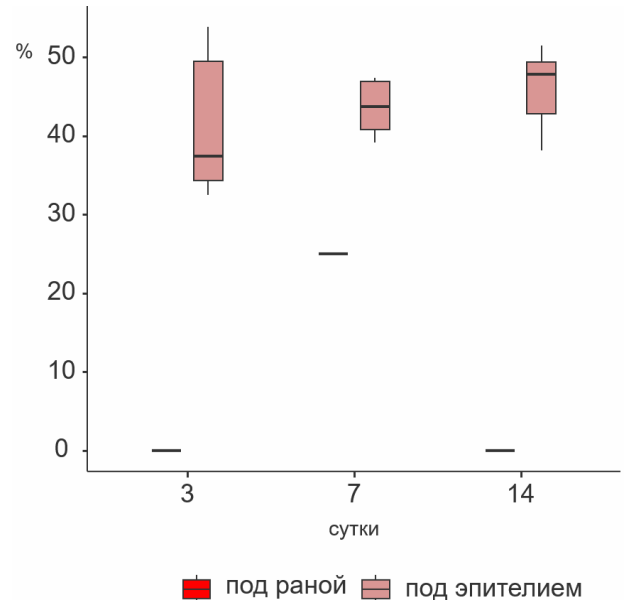


Рис. 24. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

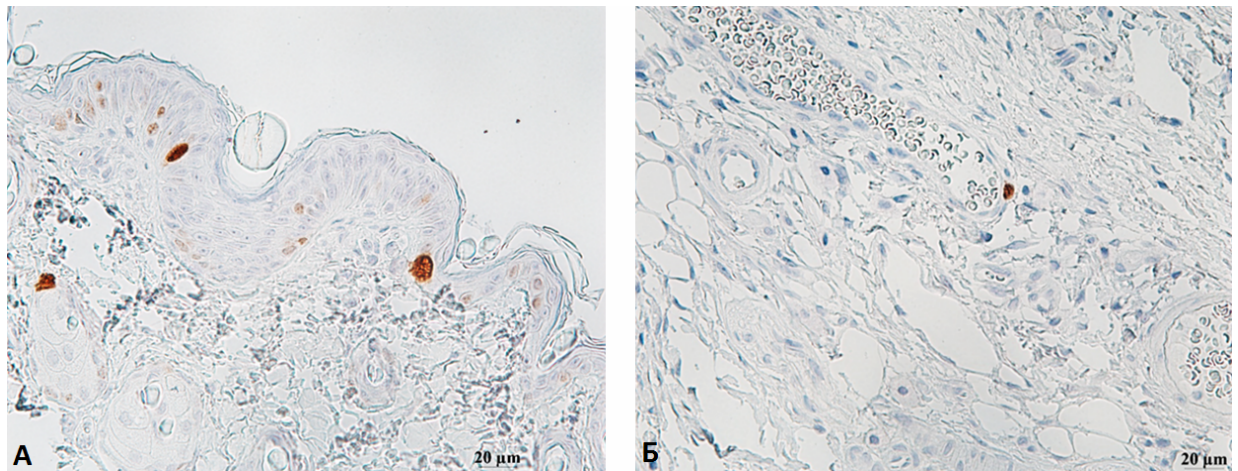


Рис. 25. Экспрессия Ki-67 в эпидермисе (А) и в дерме (Б) кожи крыс с нормальным весом на 14-е сутки при воздействии лечебного средства на ожоговую рану. ИГХ-реакция с антителами к Ki-67. Об. $\times 40$, масштабный отрезок – 20 мкм.

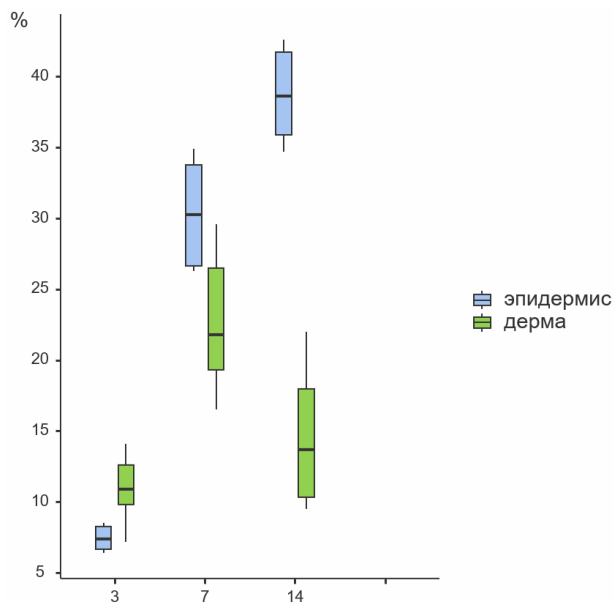


Рис. 26. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с нормальным весом при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

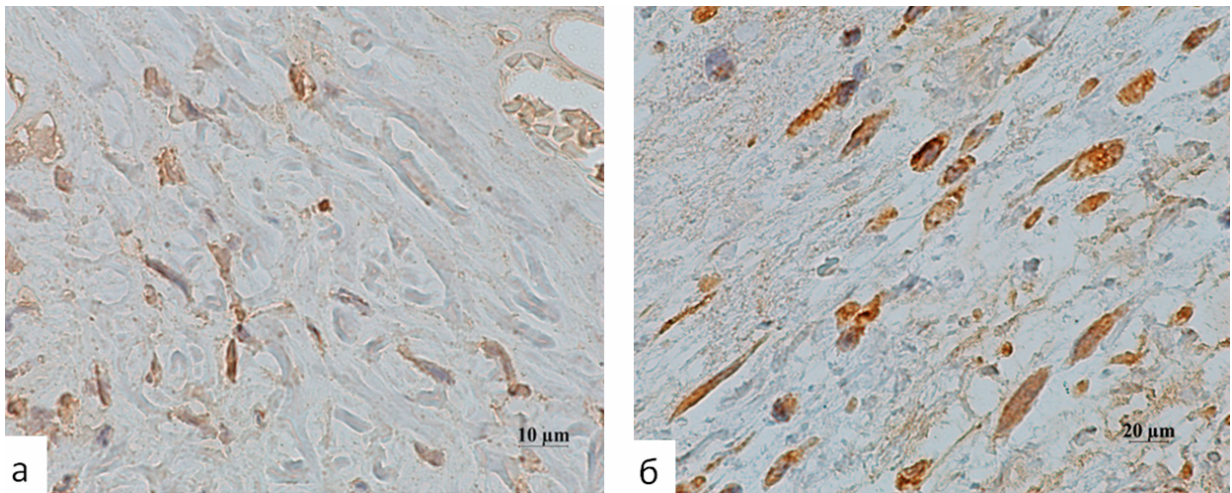


Рис. 27. Экспрессия ММР-9 (а) и ТИМР-1 (б) в коже крыс с нормальным весом на 7-е сутки при воздействии лечебного средства на ожоговую рану. ИГХ-реакция с антителами к ММР-9 и ТИМР-1. Об. $\times 100$.

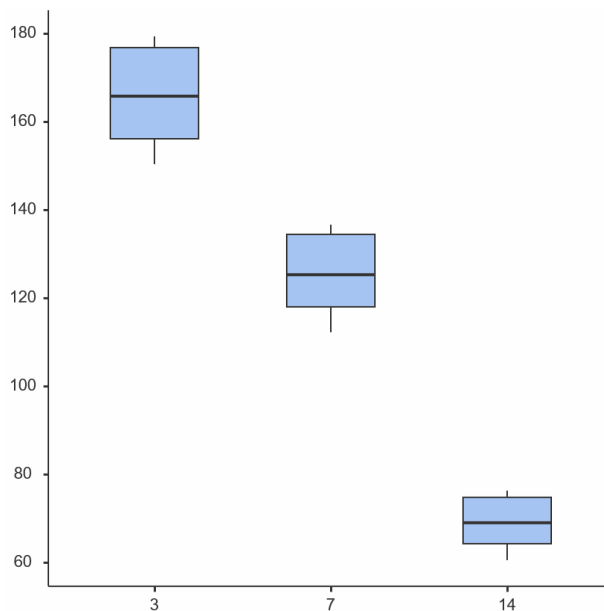


Рис. 28. Динамика экспрессии матричной металлопротеиназы-9 у крыс с нормальным весом при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество ММР-9-позитивных клеток.

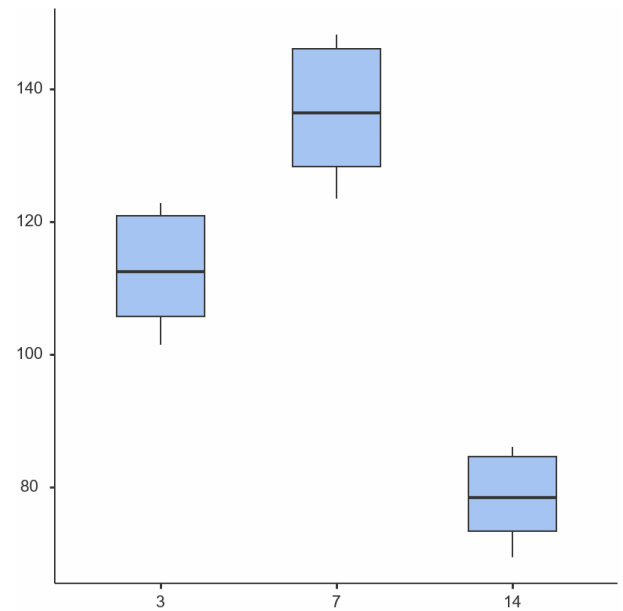


Рис. 29. Динамика экспрессии тканевого ингибитора-1 матричной металлопротеиназы у крыс с нормальным весом при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество ТИМР-1-позитивных клеток.

3.3. Морфологическая оценка заживления ожоговых ран у крыс с ожирением

3.3.1. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при спонтанном заживлении

Макроскопически на 3-и сутки после термического повреждения у крыс с ожирением раневая поверхность была неоднородного цвета от бледно-желтого до темно-коричневого с формирующимся плотным струпом и участками колликвационного некроза. Струп был плотно спаян с окружающими тканями без признаков отторжения. Наблюдался умеренный экссудат серозно-геморрагического характера. Подлежащие мягкие ткани были отечны и гиперемированы. Признаки краевой эпителизации отсутствовали. Площадь ожоговой раны по сравнению с исходной увеличивалась в 4 раза ($p=0,011$) и составляла 21,0 [17,4;25,0] мм².

При микроскопическом исследовании поверхностный слой был представлен обширными зонами некроза с нечеткими границами. В дерме отмечались выраженный интерстициальный отек: разволокнение и дезорганизация коллагеновых волокон; частичный некробиоз волосяных фолликулов и сальных желез. Клеточный инфильтрат преимущественно представлен клеточными элементами нейтрофильно-эозинофильного ряда (75–80%), гистиоцитами (15–20%) и лимфоцитами (5–10%). В микроциркуляторном русле наблюдались выраженные полнокровие сосудов, признаки стаза и микротромбы. Присутствовали увеличенные в размерах адипоциты. Обнаруживалось минимальное очаговое формирование рыхлых пластов грануляционной ткани с единичными незрелыми фибробластами.

При анализе количества ТК и их морфофункциональной активности у крыс с ожирением статистически значимые различия наблюдались в зоне перифокального воспаления на периферии раны, где количество ТК на изучаемой площади составляло 30,9 [26,5;32,5] (рис.31), ИДТК - 533 [486;

565] % (рис. 32), а число СЛГ было равно 10,6 [4,94;11,3]. На 3-и сутки раневого процесса ТК под раной не обнаруживалось (рис.31).

Выявленные изменения волокнистого каркаса дермы кожи крыс с ожирением на 3-и сутки раневого процесса свидетельствовали о значительных нарушениях структуры внеклеточного матрикса с элементами его деструкции. При окрашивании методом пикро-Маллори морфометрический анализ показал, что объемная доля коллагеновых волокон в дерме крыс с ожирением на 3-и сутки после ожога составляла 35,7 % от общего объема дермы. Коллагеновые волокна окрашивались в неравномерный бледно-голубой цвет с участками красноватого окрашивания, что свидетельствовало о денатурации в них белковых структур, формирования фибриновых комплексов. Определялась полная потеря фибриллярной структуры с образованием концентрических структур и отсутствием четких границ между отдельными волокнами и пучками. Исчезала волнистость коллагеновых волокон, характерная для нормальной дермы. Отсутствовали клеточные элементы, в том числе, воспалительные между разнонаправленными волокнами.

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 243,6 [230,7; 260,4](рис.36). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 82,1 [77,6; 88,3] клеток (рис. 37). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с ожирением составило 2,97.

На 3-и сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе составлял 2,6 [2,1; 3,1] %, а в дерма – 5,3 [5,1; 6,3] % (рис. 34).

На 7-е сутки после термического повреждения у крыс с ожирением макроскопически раневая поверхность была неоднородного цвета от темно-красного до темно-коричневого с желтовато-сероватыми участками. Струп был плотным с частичным отторжением, преимущественно по периферии. Экссудат умеренный, серозно-гнойного характера. Сохранялись признаки перифокального воспаления, но в сравнении с предыдущим сроком менее

выражены. Признаки краевой эпителизации были минимальны. Площадь исследуемой раневой поверхности составляла 15,7 [13,3;18,3] мм².

При микроскопии полоска эпидермиса представлена некротическим детритом в значительном объеме с тенденцией к минимальной краевой эпителизации (рис. 30А). В дерме наблюдалось умеренное количество незрелых, тонких, хаотично расположенных коллагеновых волокон. Клеточный инфильтрат преимущественно представлен нейтрофильно-эозинофильными клеточными элементами (50–60%) и гистиоцитами (30–40%). Сосудистый компонент был представлен в сетчатом слое дермы полнокровными, расширенными кровеносными сосудами, немногочисленные новообразованные капилляры обнаруживались в сосочковом слое (рис. 30Б). Визуализировались неравномерные, частично структурированные очаговые пласты грануляционной ткани (рис.30А).

Количество ТК перифокально на 7-е сутки по сравнению с 3-ми возрастало в 1,6 раза ($p=0,01$) (рис.31). Непосредственно в зоне термического повреждения под раной ТК определялись в количестве 9,68 [5,33;9,92] лишь на 7-е сутки раневого процесса (рис.30Б), располагаясь между пучками коллагеновых волокон (рис.30В). Некоторые из них представляли собой крупные фрагменты цитоплазмы или безъядерные участки клетки. По сравнению с предыдущим сроком отмечалось формирование тонких коллагеновых волокон в перифокальной зоне и расположение ТК в паракринной близости микроциркуляторного сосудистого русла.

На 7-е сутки раневого процесса при спонтанном заживлении у крыс с ожирением при окрашивании методом пикро-Маллори морфометрический анализ показал, что объемная доля коллагеновых волокон в дерме составляла 18,3 % от общего объема дермы. Отмечалось снижение плотности и неравномерное распределение коллагеновых волокон. Волокна имели преимущественно хаотичное расположение, без формирования упорядоченной структуры. Наблюдалось повышенное содержание фибрина в зоне под раной (рис.30Д).

Количество ММР-9-позитивных клеток составило 198,5 [187,3; 212,5] (рис.36). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 97,6 [90,7; 103,6] клеток (рис.37). Соотношение ММР-9/TIMP-1 у животных с избыточной массой тела составило 2,06.

На 7-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками у крыс с ожирением индекс пролиферации в эпидермисе увеличился в 2,5 раза до 6,4 [5,1; 7,8] % ($p=0,011$), а в дерме – в 2,2 раза до 11,7 [8,45; 15,0] ($p=0,006$) (рис.34).

В ходе исследования на 14-е сутки после термического повреждения у крыс с ожирением макроскопически раневая поверхность была неоднородного цвета от розового до красно-розового с белесовато-желтоватыми участками. В центральных отделах раны частично сохранялся тонкий, подсыхающий струп. Отмечался минимальный экссудат, серозного характера. Признаки перифокального воспаления были незначительными: отмечались слабо выраженный интерстициальный отек и умеренная гиперемия. По периферии раны – неравномерное наполнение пласта с признаками краевой эпителизации в виде начальной контракции раны. Площадь раневой поверхности составляла 9,85 [8,68;11,38] мм².

При микроскопическом исследовании наблюдалось наполнение эпителиального пласта на раневую поверхность. Эпителий был незрелым, с нарушенной стратификацией. Базальная мембрана местами максимально истончена. Наблюдалось умеренное количество коллагеновых волокон, преимущественно хаотично расположенных с участками параллельной ориентации. Клеточный состав был представлен гистиоцитами и лимфоцитами (70–80%) с небольшим количеством клеточных элементов нейтрофильно-эозинофильного ряда (20–30%). Сосудистый компонент представлен немногочисленными новообразованными сосудами капиллярного типа, с неравномерным распределением их в толще. Отмечались полосы фиброза между дольками жировой ткани. Незрелая

грануляционная ткань была расположена неравномерно. Визуализировалось умеренное количество молодых форм фибробластов с крупными ядрами.

На 14-е сутки раневого процесса при спонтанном заживлении ТК формировали крупные скопления на значительной площади (рис.30Г). Их количество увеличивалось на периферии раны к 14-м суткам по сравнению с 7-ми в 2,6 раза ($p=0,01$) (рис.31). При этом ИДТК под эпителием в сравнении с предыдущим сроком статистически значимо не изменялся (рис.32), а количество СЛГ увеличилось в 2,5 раза ($p=0,01$). Заметно возрастало участие ТК в формировании коллагеновых волокон, в тесной функциональной взаимосвязи с фибробластами и фиброцитами. ТК, расположены равномерно в пучках коллагеновых волокон с признаками секреции. Активная дегрануляция приводила к постепенному истощению запаса медиаторов.

При окрашивании методом пикро-Маллори на 14-е сутки раневого процесса наблюдались следующие тинкториальные особенности: зрелые коллагеновые волокна окрашивались в интенсивный синий цвет, составляли 35–40% от общего количества коллагеновых волокон, незрелые коллагеновые волокна окрашивались в голубоватый цвет, составляли 60–65% от общего количества коллагеновых волокон. Клеточные представители фибробластического дифферона обнаруживались к 14 суткам и локализовались преимущественно в области сосочкового слоя (рис.30 Е). Данные изменения свидетельствовали о замедлении созревания соединительной ткани и нарушении формирования нормальной архитектоники дермы у крыс с избыточной массой тела.

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество MMP-9-позитивных клеток (рис.35а) уменьшилось на 45,1% ($p=0,002$) и составляло 133,8 [126,2; 144,8] (рис.36). Экспрессия TIMP-1 (рис. 35б) по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 44,31% ($p=0,007$) и была равна 54,6 [50,9; 60,3] клеток (рис.37). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с избыточной массой тела составило 2,45.

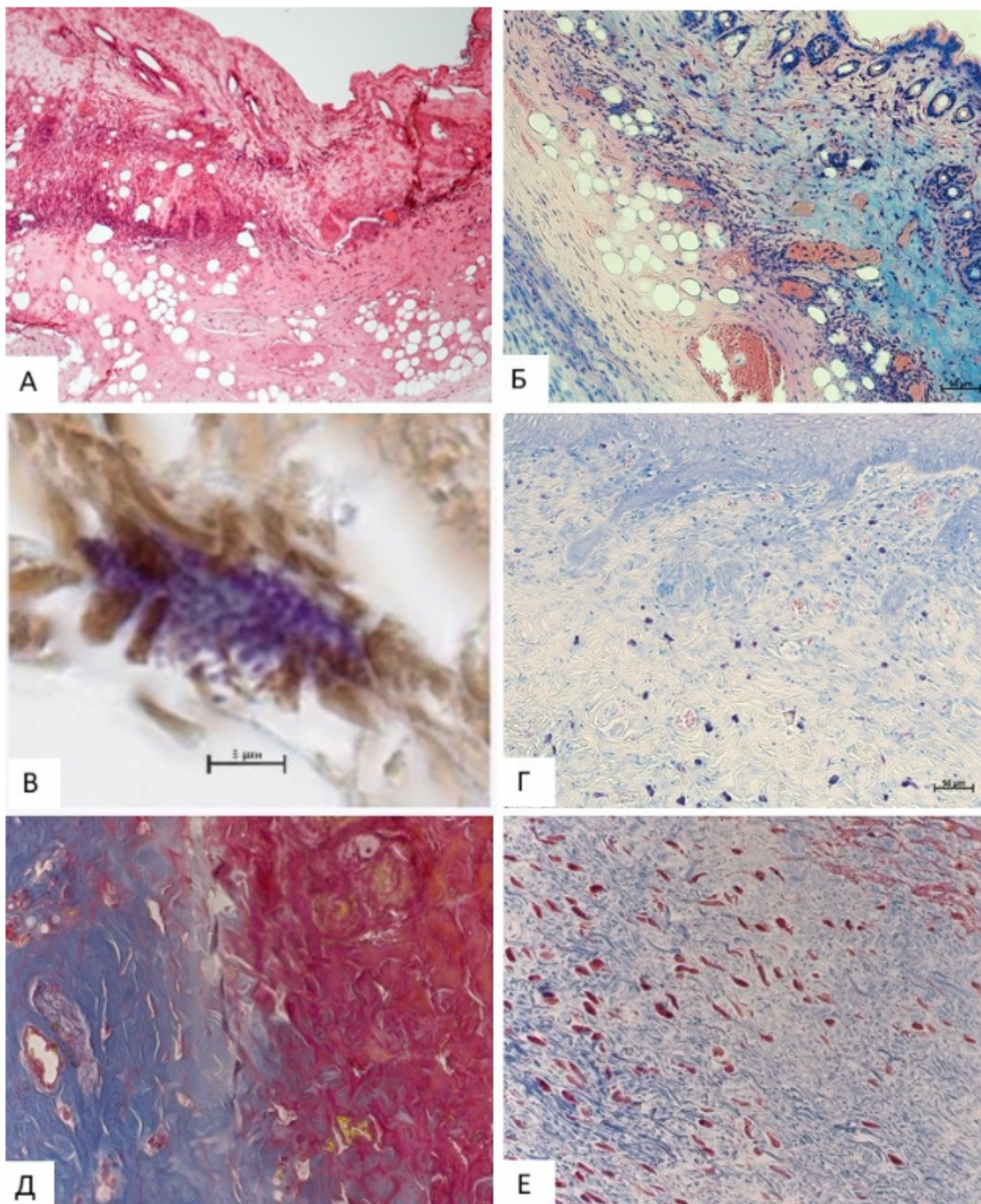


Рис. 30. Морфофункциональные изменения кожи крыс с ожирением в области ожоговой раны, спонтанное заживление. Методы окрашивания: А – гематоксилин и эозин; Б, Г – раствор Гимзы; В - комбинированное окрашивание импрегнация серебром и толуидиновый синий; Д, Е – пикро Маллори. Сроки наблюдения: 7-е сут. (А, Б, В Д), 14-е сут. (Г, Е) Ув.: А, Б, Г – $\times 20$; В - $\times 100$ Д – $\times 63$; Е – $\times 40$.

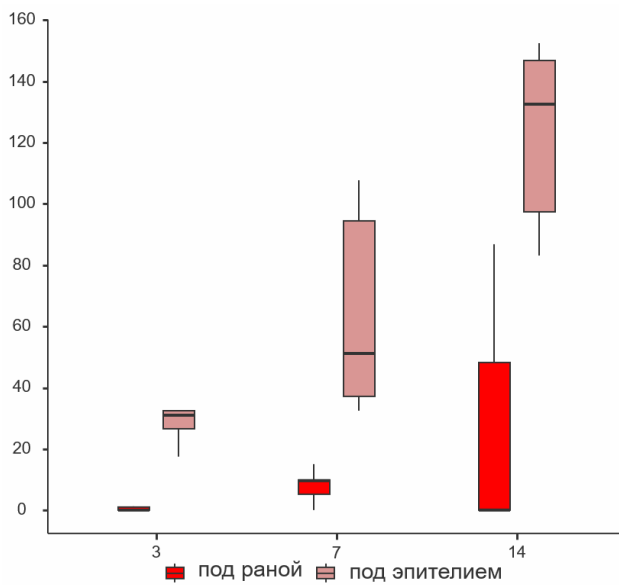


Рис. 31. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2 .

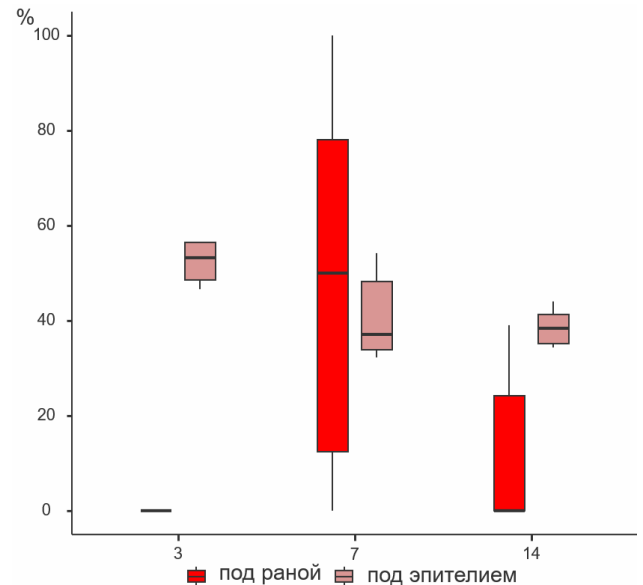


Рис. 32. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при спонтанном заживлении. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

На 14-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками у крыс с ожирением индекс пролиферации в эпидермисе (рис.33А) был в 3,8 раза выше, составив $9,9[7,6; 12,2] \%$ ($p=0,011$). Значение данного показателя в дерме (рис. 33Б) составляло $7,8 [5,9; 11,3] \%$ и статистически значимо не отличалось от предыдущих сроков исследования (рис.34).

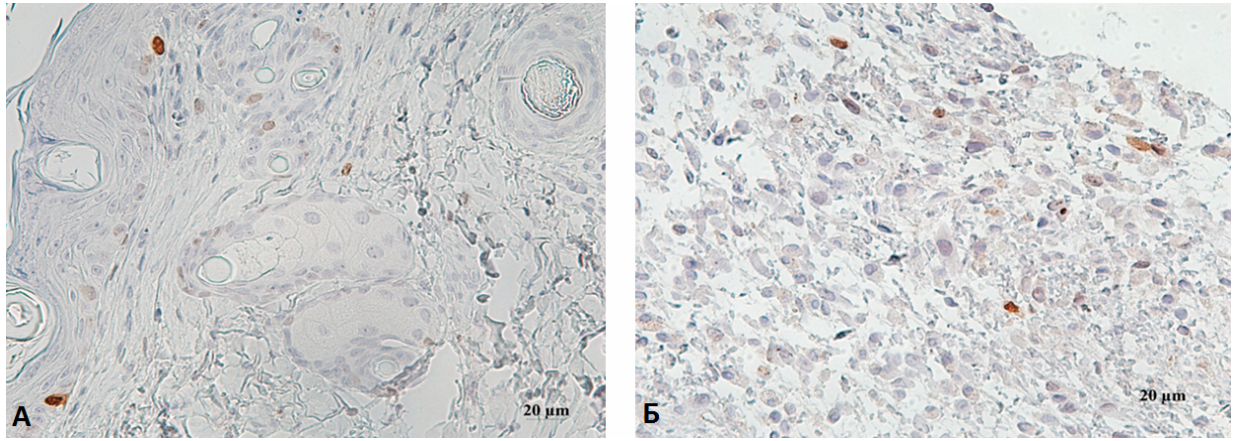


Рис. 33. Экспрессия Ki-67 в эпидермисе (А) и в дерме (Б) кожи крыс с ожирением на 14-е сутки при спонтанном заживлении ожоговой раны. ИГХ-реакция с антителами к Ki-67. Об. $\times 40$, масштабный отрезок – 20 мкм.

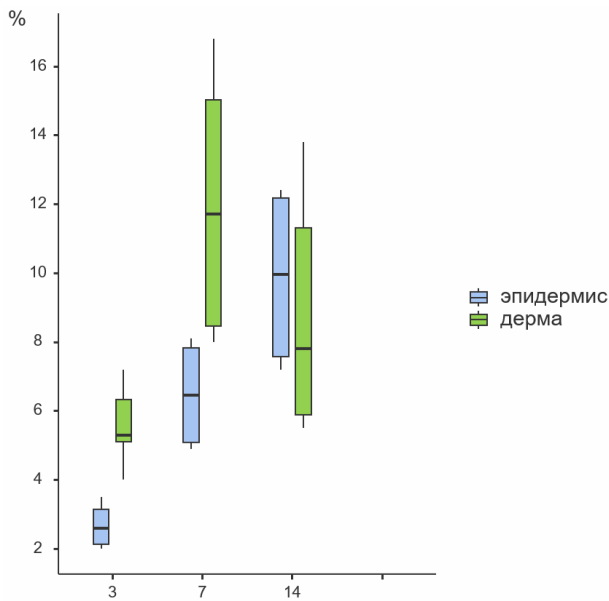


Рис. 34. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при спонтанном заживлении ожоговой раны. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

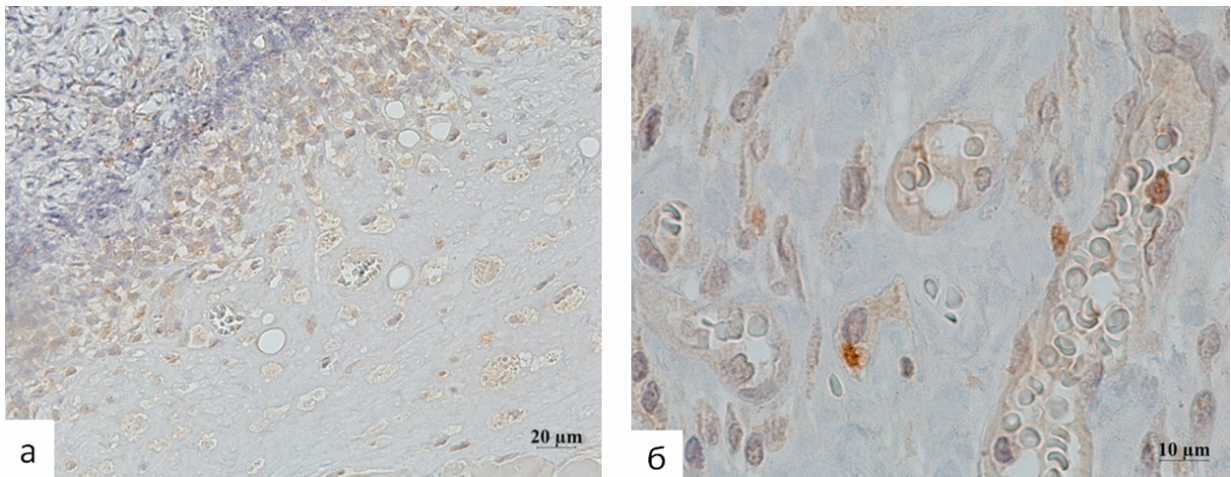


Рис. 35. Экспрессия MMP-9 (а) и TIMP-1 (б) в коже крыс с ожирением на 14-е сутки при спонтанном заживлении ожоговой раны. ИГХ-реакция с антителами к MMP-9 и TIMP-1. Об. $\times 100$.

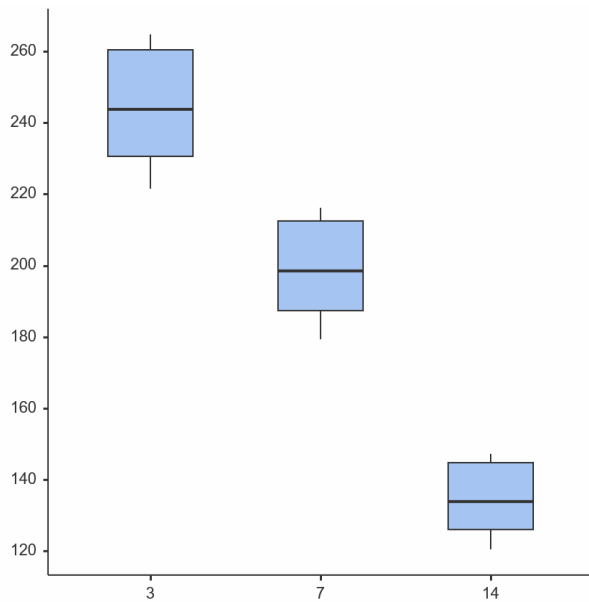


Рис. 36. Динамика экспрессии матричной металлопротеиназы-9 у крыс с ожирением при спонтанном заживлении ожоговой раны. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество MMP-9-позитивных клеток.

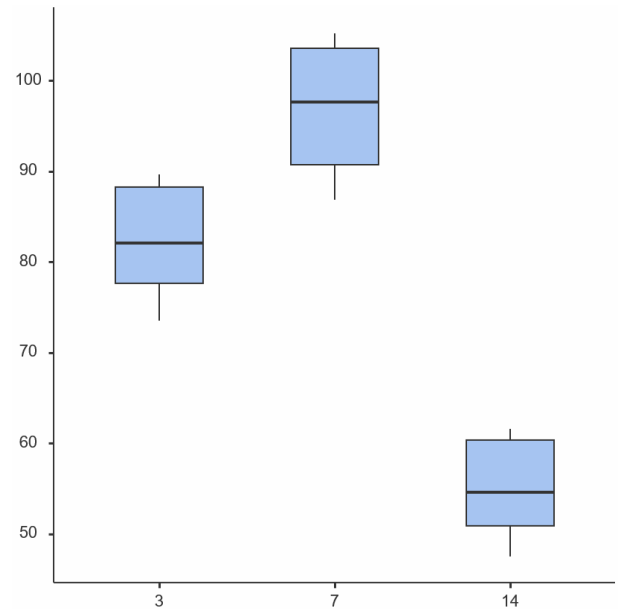


Рис. 37. Динамика экспрессии тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 у крыс с ожирением при спонтанном заживлении ожоговой раны. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество TIMP-1-позитивных клеток.

3.3.2. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода

На 3-и сутки репаративного процесса при региональном использовании молекулярного водорода макроскопически отмечалось уменьшение воспалительного ответа со стороны ожоговой раны – раневая поверхность неравномерная была представлена тонким, эластичным струпом коричневатого оттенка. Экссудат умеренный, преимущественно серозного характера. Перифокальное воспаление было выражено незначительно. Признаки краевой эпителизации практически отсутствовали. Площадь ожоговой раны по сравнению с исходной увеличивалась в 3,1 раза ($p=0,011$) и составляла 15,5 [14,8;16,2] мм².

При микроскопическом исследовании отмечалось снижение выраженности воспалительной реакции в сравнении с контрольной группой. В поверхностных слоях раны визуализировались выраженные некротические изменения с частичной сохранностью клеточных структур перифокально (рис. 38 А). В сосочковом слое дермы отмечалась выраженная лейкоцитарная инфильтрация преимущественно нейтрофильно-эозинофильного характера. Клеточный инфильтрат был представлен нейтрофилами (65–70%), гистиоцитами (20–25%) и лимфоцитами (5–10%). Определялась зона коагуляционного некроза с гомогенизацией коллагеновых волокон.

Под раной ТК определялись на 3-и сутки в количестве 13,4 [8,72;38,8], в перифокальной зоне – 21,9 [5,35;59,8], (рис.38 Б). Чаще всего ТК находились в поврежденном волокнистом остове дермы. Субэпителиально ТК обладали интенсивной степенью секреции. ИДТК составлял 406 [101; 556] (рис. 40). Крупные ТК, которые локализовались на периферии раны, часто контактировали с сателлитными фрагментами цитоплазмы более мелких ТК, заполненных гранулами. Между кластерами ТК определялись незначительные ретикулярные волокна. ТК в подавляющем большинстве сопровождалось наличием коллагенового каркаса.

Морфометрический анализ волокон дермы кожи крыс с ожирением показал, что местное применение молекулярного водорода способствовало уменьшению деструкции коллагеновых волокон, снижению выраженности и интенсивности воспалительной инфильтрации, а также более раннему появлению представителей фибробластического дифферона. Объемная доля сохранных коллагеновых волокон – 32,4%.

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 198,4 [188; 212,4] (рис. 44). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 105,9 [99,7; 113,6] клеток(рис. 45). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с ожирением составило 1,87.

На 3-и сутки раневого процесса у крыс с ожирением индекс пролиферации в эпидермисе составлял 1,8 [1,4; 2,2] %, а в дерме – 9,5 [6,0; 16,1] % (рис.42).

На 7-е сутки репаративного процесса макроскопически раневая поверхность была неоднородного цвета от светло-коричневого до розового, представлена частично отторгающимся струпом с формированием неравномерных пластов грануляционной ткани. По периферии наблюдалось начало контракции раны за счет краевой эпителизации. Отделяемое из раны минимальное, серозное. Перифокальное воспаление практически не выражено, сохранялась незначительная гиперемия, некоторая пастозность мягких тканей. Площадь ожоговой раны по сравнению с 3-ми сутками раневого процесса уменьшалась в 1,4 раза ($p=0,011$) и составляла 11,0 [10,3; 11,3] мм².

На 7-е сутки раневого процесса гистологическая картина демонстрировала активное развитие репаративных процессов. В эпидермисе отмечалась миграция и пролиферация кератиноцитов от краев раны к центру. В дерме происходило активное формирование грануляционной ткани с умеренным количеством коллагеновых волокон (рис.38Д). Преобладали клетки фибробластического дифферона (50–55%) и гистиоциты (30–35%), отмечалось значительное снижение количества клеток нейтрофильно-

эозинофильного ряда (до 10–15%). Присутствовали единичные миофибробласты, участвующие в контракции раны. В жировой ткани отмечалось снижение воспалительной инфильтрации и отека.

На 7-е сутки раневого процесса ТК визуализировались только под раной в количестве 14,7 [7,22; 15,7] (рис. 39). При этом ТК характеризовались активной секрецией - ИДТК был равен 762 [524;1000] % (рис.40), а количество СЛГ не превышало 4,89[1,22;4,89].

На 7-е сутки раневого процесса наблюдался более активный синтез коллагена, лучшая организация волокнистых структур (рис.38 Д, Е) более выраженная неоваскуляризация и ускоренный переход от воспалительной фазы к пролиферативной. Объемная доля коллагеновых волокон составляла 42,7 %. Визуализировались как зрелые, так и молодые коллагеновые волокна. Волокна характеризовались низкой степенью извитости с вертикальной ориентацией. Между формирующимися коллагеновыми волокнами встречались многочисленные клеточные представители фибробластического дифферона.

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 162,7 [153,4; 179,9] (рис.44). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 127,2 [120,1; 136,4] клеток (рис.45). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с ожирением составило 1,28.

На 7-е сутки раневого процесса индекс пролиферации в эпидермисе (рис. 41А) составлял 3,8 [2,4; 5,0] % и статистически значимо не отличался от предыдущего срока исследования. Значение данного показателя в дерме (рис.41Б) увеличивалось в 2,0 раза до 19,5 [18,5; 21,0] % ($p=0.005$) (рис.42).

На 14-е сутки со стороны раневого дефекта наблюдалось почти полное отторжение струпа, дно раны выполнено зрелой грануляционной тканью. Отделяемое из раны отсутствовало. Перифокальное воспаление не выражено. Краевая эпителизация на значительной площади с формированием тонкого, эластичного эпителиального пласта. Площадь ожоговой раны составляла 7,0 [5,97; 8,18] мм².

На 14-е сутки раневого процесса при местном применении молекулярного водорода у крыс с ожирением наблюдалось завершение основных репаративных процессов с формированием морфологически и функционально полноценного рубца. Со стороны раны отмечалась частичная эпителизация пластами многослойного плоского эпителия. В дерме определялись пласты зрелой грануляционной ткани и поля горизонтально ориентированных коллагеновых волокон, субэпителиально отмечались участки с преобладанием клеток фибробластического дифферона (рис. 38Г).

На 14-е сутки раневого процесса ТК определялись только перифокально в количестве 97,8 [77,5;128] ($p=0,003$) (рис.39). При этом ИДТК достоверно не изменялся и составлял 363 [341; 446] % (рис.40), а количество СЛГ на 14-е сутки по сравнению с 3-ми возрастало в 1,5 раза и составляло 22,0 [15,3;22,2] ($p=0,009$).

Коллагеновые волокна встречались с преимущественно горизонтальной ориентацией и имели тенденцию к формированию пучков. Ретикулярные волокна преимущественно тонкие, формирующие нежную сеть, но также встречались более зрелые и толстые волокна с хорошо выраженными тинкториальными свойствами (рис.38В).

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество MMP-9-позитивных клеток (рис.43а) уменьшилось на 50,3% ($p= 0,001$) и составляло 98,6 [92,5; 106,2] на мм² (рис.44). Экспрессия TIMP-1 (рис.43б) по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 56,4% ($p=0,009$) и была равна 72,3 [67,6; 78,1] клеток на мм² (рис.45). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с избыточной массой тела составило 1,36.

На 14-е сутки раневого процесса по сравнению с 7-ми сутками индекс пролиферации увеличился в 2,4 раза до 9,2 [7,4; 11,0] % ($p=0.011$). Значение данного показателя в дерме составляло 12,4 [11,6; 13,0] % и не имело статистически значимых различий с предыдущими сроками исследования (рис.42).

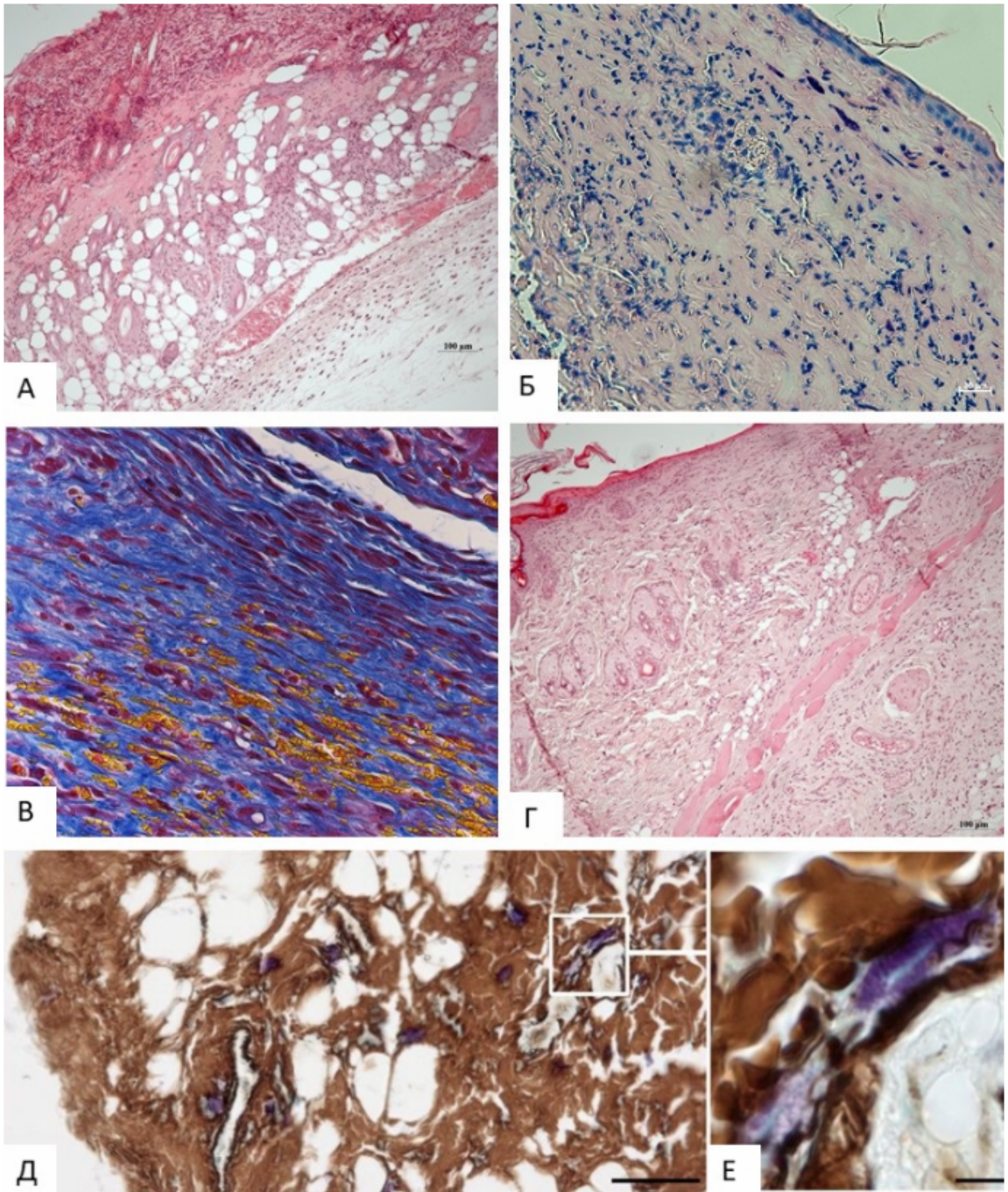


Рис. 38. Морфофункциональные изменения кожи крыс с ожирением в области ожоговой раны при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. Методы окрашивания: А, Г – гематоксилин и эозин; Б – раствор Гимзы; В - пикро Маллори; Д, Е –комбинированное окрашивание импрегнация серебром и толуидиновый синий. Сроки наблюдения: 3-и сут. (А, Б), 7-е сут. (Д, Е), 14-е сут. (В, Г).

Ув.: А – $\times 10$; Б - $\times 40$, В – $\times 40$; Г – $\times 20$; Д – $\times 40$; Е – $\times 100$

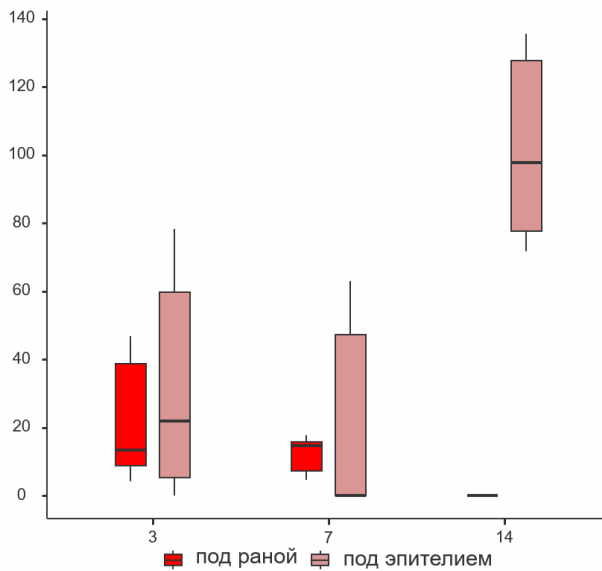


Рис. 39. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2

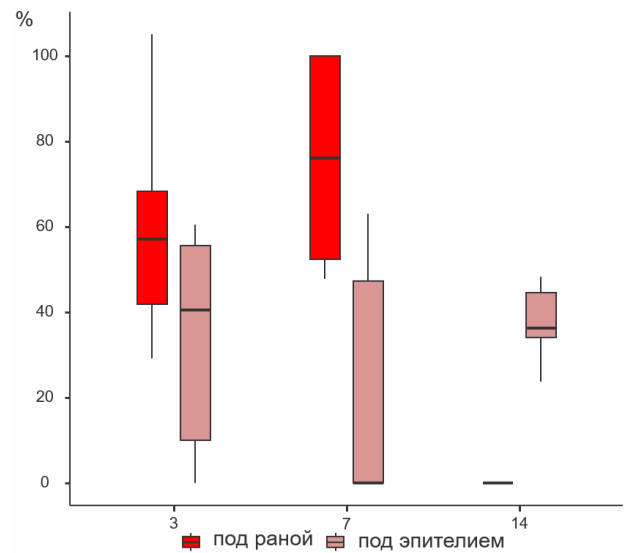


Рис. 40. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

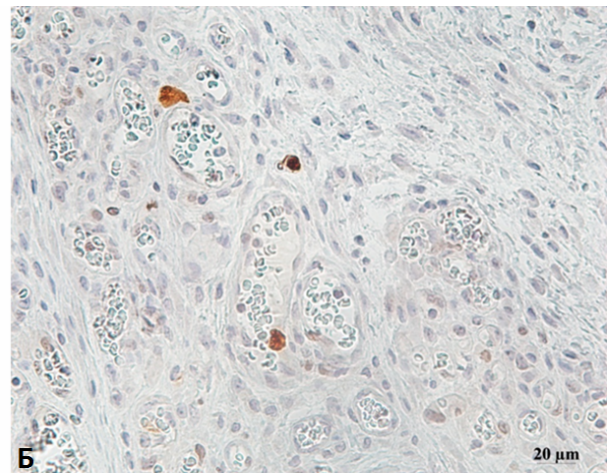
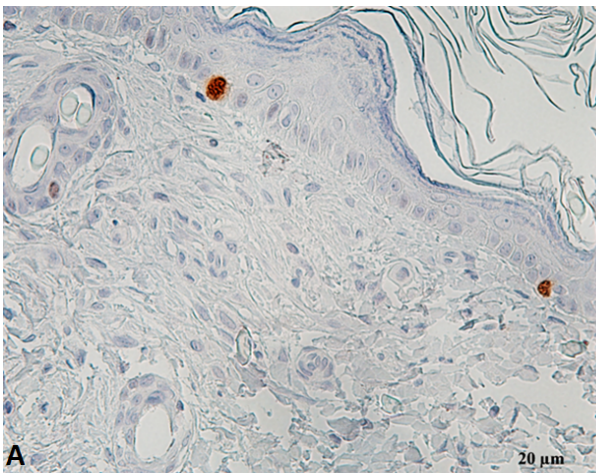


Рис. 41. Экспрессия Ki-67 в эпидермисе (А) и в дерме (Б) кожи крыс с ожирением на 7-е сутки при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. ИГХ-реакция с антителами к Ki-67. Об. $\times 40$, масштабный резок – 20 мкм.

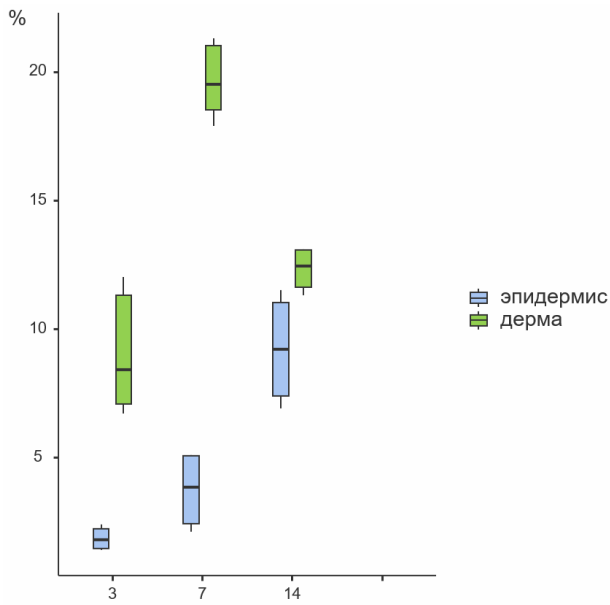


Рис. 42. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

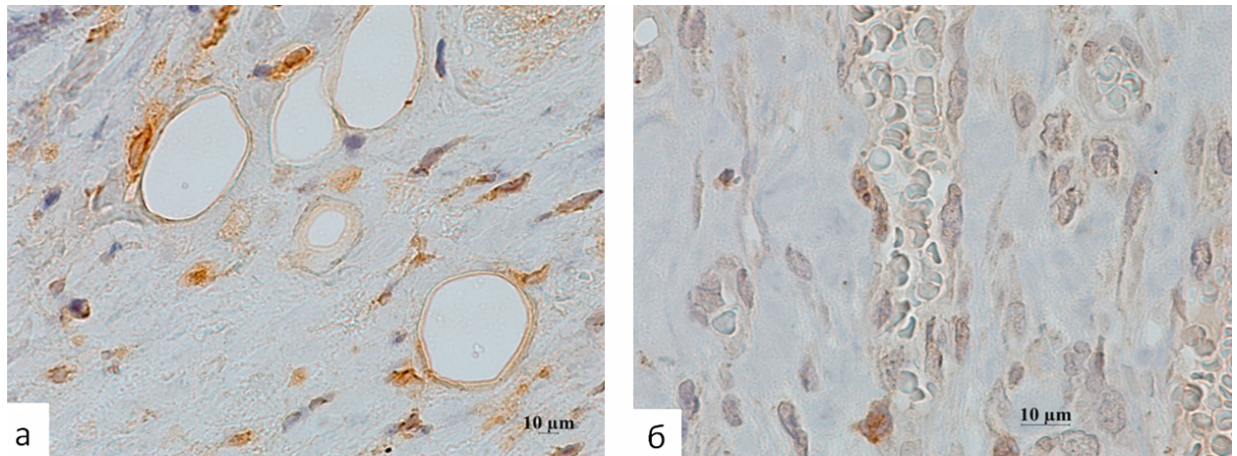


Рис. 43. Экспрессия MMP-9 (а) и TIMP-1 (б) в коже крыс с ожирением на 14-е сутки при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. ИГХ-реакция с антителами к MMP-9 и TIMP-1. Об. $\times 100$.

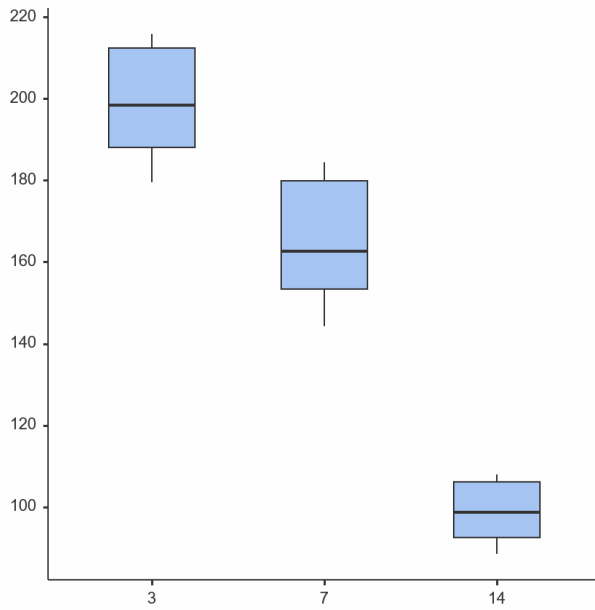


Рис. 44. Динамика экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 у крыс с ожирением при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество ММР-9-позитивных клеток.

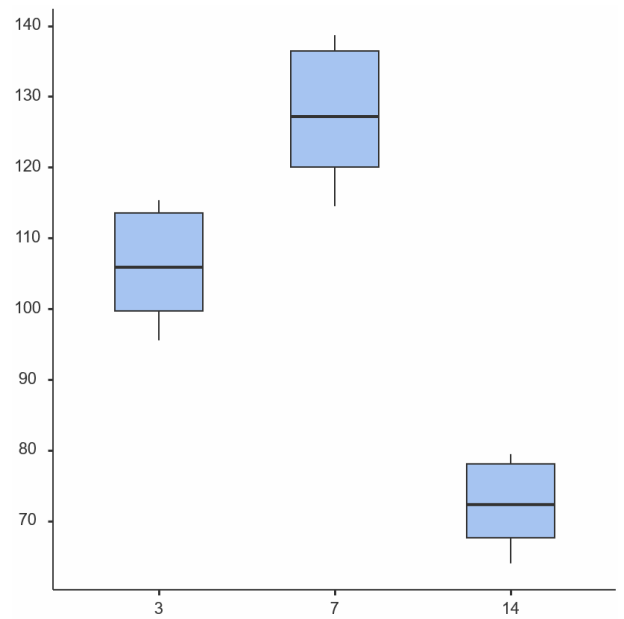


Рис. 45. Динамика экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у крыс с ожирением при региональном воздействии водным раствором молекулярного водорода. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество ТИМР-1-позитивных клеток.

3.3.3. Морфофункциональные изменения тканей в области ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством

На 3-и сутки после термического повреждения поверхность ожоговой раны покрыта плотным струпом серовато-беловатого цвета с признаками легкой опалесценции. Струп плотно фиксирован к подлежащим тканям. Отделяемое из раны незначительное, серозно-гнойное. Перифокальное воспаление выражено умеренно. Признаки эпителизации отсутствовали. Площадь раневой поверхности составляла 16,0 [15,1;17,8] мм², что в 3,2 раза ($p=0,011$) превышало площадь исходного дефекта.

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов на 3-и сутки после термического повреждения и применения лечебного средства в поверхностных слоях раны определялся коагуляционный некроз с формированием струпа, имеющего в своем составе фибрин и элементы клеточного детрита. Струп имел умеренную толщину и относительно равномерную структуру. Под струпом визуализировалась демаркационная полоска, представленная скоплением нейтрофильных лейкоцитов, формирующих лейкоцитарный вал. Плотность нейтрофильной инфильтрации умеренная, что могло свидетельствовать о противовоспалительном эффекте сульфадиазина серебра. В подлежащих тканях наблюдался выраженный отек, умеренно выраженное расширение сосудов микроциркуляторного русла и периваскулярная инфильтрация, преимущественно нейтрофилами и макрофагами. Адипоциты подкожной жировой клетчатки неравномерно увеличены в размерах. Базальная мембрана на границе с раной утолщена.

В группе животных с применением лечебного средства ТК определялись во всех исследуемых областях (рис.47). Перифокально их количество составляло 39,2[9,35;44,9], ИДТК – 478 [100; 570] % (рис.48), количество СЛГ - 4,59[1,14;4,78] а под раной количество ТК составляло 1,65[0;3,31] (рис. 47), ИДТК - 286[0; 593] %, (рис. 48) СЛГ не выявлялись.

На 3-и сутки раневого процесса наблюдалось умеренное нарушение волоконного состава дермы с преимущественным поражением

поверхностных слоев. Отмечалось снижение плотности коллагеновых волокон, 52,3 % от площади поля зрения, с признаками их структурной дезорганизации. Волокна с параллельной ориентацией характеризовались умеренной дезорганизацией архитектоники. Отмечалась фрагментация части коллагеновых волокон с признаками гидратации межволоконных пространств. В поверхностных слоях дермы наблюдается гомогенизация коллагеновых структур с потерей фибриллярности. В глубоких слоях дермы сохранялась более упорядоченная структура коллагеновых пучков.

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 212,5 [200,2; 227,3] (рис.52). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 94,1 [88,5; 101,2] клеток (рис.53). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с избыточной массой тела составило 2,25.

На 3-и сутки раневого процесса в эпидермисе индекс пролиферации составлял 1,9 [1,8; 2,4] %, а в дерме – 7,6 [7,15; 8,2] % (рис.50).

На 7-е сутки после термического повреждения ожоговая рана была частично покрыта струпом серовато-беловатого цвета, который становился более тонким по сравнению с 3-ми сутками и начинал фрагментироваться по периферии. По краям раны наблюдалось отторжение струпа с обнажением поверхности грануляционной ткани розового цвета с влажной блестящей поверхностью. Отмечалось уменьшение площади раневой поверхности до 11,3 [9,85; 13,7] мм² за счет активной контракции раны. Края раны становятся более ровными, с признаками краевой эпителизации, визуализирующейся в виде тонкого белесоватого ободка шириной 1–2 мм. Перифокальная зона характеризовалась умеренной гиперемией, однако выраженность отека значительно снижена по сравнению с 3-ми сутками. Количество экссудата минимально, что свидетельствует о продолжающемся противовоспалительном действии сульфадиазина серебра. Экссудат имел преимущественно серозный характер, без гнойного компонента. Грануляционная ткань в центре раны представлена мелкозернистой структурой, пласты ее умеренно возвышались над уровнем окружающей

кожи. При механическом воздействии на поверхность грануляций отмечалась их плотная структура и умеренная кровоточивость.

При микроскопическом исследовании на 7-е сутки в поверхностных отделах раны сохранялся истонченный струп, в своем составе имеющий элементы клеточного детрита фибрина. По периферии раны струп частично отторгался, обнажая подлежащие пласты грануляционной ткани. Демаркационная линия хорошо контурирована. Лейкоцитарный вал, характерный для 3-х суток, значительно редуцирован, что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительного процесса в поверхностных слоях раны, однако в области гиподермиса наблюдалась картина диффузного воспаления (рис. 46А). В подлежащих тканях наблюдалась хорошо сформированная грануляционная ткань, богатая новообразованными капиллярами, ориентированными перпендикулярно к поверхности раны. Клеточный состав грануляционной ткани представлен преимущественно фибробластами различной степени зрелости, гистиоцитами и лимфоцитами. Фибробласты имели веретеновидную форму, крупные овальные ядра с 1–2 ядрышками, что свидетельствовало об их высокой синтетической активности. Количество нейтрофилов значительно уменьшалось по сравнению с 3-ми сутками. В грануляционной ткани определялись тонкие коллагеновые волокна, формирующие нежную сеть между клеточными элементами. По краям раны наблюдалась активная эпителизация с формированием тонкого эпидермального пласта, напозающего на грануляционную ткань. Эпителиальные клетки базального слоя с признаками пролиферативной активности. В глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке сохранялись умеренная воспалительная инфильтрация и отек. Адипоциты подкожной жировой клетчатки несколько увеличены в размерах, что характерно для животных с избыточной массой тела (рис. 46А).

На 7-е сут по сравнению с 3-ми количество ТК возросло в 1,5 раза ($p=0,04$) (рис.47). Статистически значимых изменений ИДТК не выявлено

(рис.48), тогда как количество СЛГ возрастало с 3-х к 7-м суткам в 3,4раза ($p=0,01$).

Наблюдалось частичное восстановление архитектоники коллагеновых волокон в перифокальной зоне с тенденцией к упорядочиванию их ориентации. Плотность коллагеновых волокон 58,6%. В грануляционной ткани определялись новообразованные коллагеновые волокна, формирующие сеть между клеточными элементами. Вышеописанные коллагеновые волокна имели преимущественно горизонтальную ориентацию, параллельную поверхности раны (рис.46В). Отмечалось уменьшение степени гидратации межволоконных пространств по сравнению с 3-ми суткам. Наблюдалась тенденция к восстановлению нормальной структуры волокон в глубоких слоях дермы, а также формирование хорошо развитой сети ретикулярных волокон в грануляционной ткани, особенно вокруг новообразованных капилляров. Ретикулярные волокна в грануляционной ткани формировали тонкие, ветвящиеся структуры (рис.46В).

Количество MMP-9-позитивных клеток составило 176,2 [166,4; 188,6] (рис. 52). Одновременно с этим, экспрессия TIMP-1 была равной 112,6 [105,7; 122,2] клеток (рис. 53). Соотношение MMP-9/TIMP-1 у животных с избыточной массой тела составило 1,56.

На 7-е сутки раневого процесса по сравнению с 3-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе (рис.49А) увеличился в 2,4 раза до 4,6 [3,6; 5,7] % ($p=0,01$), а в дерме – в 2,0 раза и составлял 15,5 [14,8; 16,3] % ($p=0,002$) (рис. 50).

На 14-е сутки раневая поверхность значительно уменьшилась в размерах, составив 7,25 [5,78; 9,17], что свидетельствовало о выраженной контракции раны. Струп практически полностью отторгся, сохраняясь лишь фрагментарно в центральной части раны в виде тонких разрозненных пластинок. Большая часть раневой поверхности покрыта зрелой грануляционной тканью, имеющей ярко-розовый цвет с гладкой, умеренно влажной поверхностью. Грануляции мелкозернистые, плотные. По

периферии раны отчетливо визуализировался широкий ободок новообразованного эпителия. Перифокальная зона практически не отличалась от окружающих тканей по цвету, отек и гиперемия отсутствовали. Сохранялась незначительная пастозность окружающих тканей, однако она обусловлена скорее конституциональными особенностями, чем воспалительной реакцией.

При микроскопическом исследовании на 14-е сутки после термического повреждения поверхность раны в большей части покрыта новообразованным эпителиальным пластом различной степени зрелости (рис.46Б). По периферии раны эпителиальный пласт утолщенный, дифференцированный, с формированием всех слоев эпидермиса. В центральных отделах раны эпителиальный пласт тоньше, представлен преимущественно базальным и шиповатым слоями, местами отсутствовал, обнажая подлежащую грануляционную ткань. В участках, где эпителизация была завершена, базальная мембрана эпидермиса четко прослеживалась, контурировалась, однако сосочковый слой дермы был сглажен, что характерно для формирующегося рубца. Эпидермально-дермальное соединение имело более ровный контур по сравнению с интактной кожей (рис.46Б). Грануляционная ткань в значительной степени трансформировалась в соединительную ткань. Наблюдалось существенное увеличение клеточности и васкуляризации по сравнению с 7-ми сутками. Количество новообразованных капилляров уменьшалось, их просветы были сужены, ориентация сосудов разнонаправленная, но горизонтальная, параллельная поверхности раны. Клеточный состав соединительной ткани был представлен преимущественно клетками фибробластического дифферона, макрофагами и лимфоцитами. Фибробласты имели веретеновидную форму с менее крупными ядрами по сравнению с 7-ми сутками, что свидетельствовало о снижении их синтетической активности. Нейтрофильные лейкоциты практически отсутствовали. В соединительной ткани определялось значительное количество коллагеновых волокон.

Волокна формировали пучки различной толщины, преимущественно ориентированные параллельно поверхности раневого дефекта. Отмечалось уплотнение и компактизация коллагеновых структур, начиная с 7-ых суток что характерно для созревающего рубца и приобретая к 14-ым суткам однонаправленную пространственную организацию (рис. 46 Г). В глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке воспалительная инфильтрация была минимальной. Адипоциты подкожной жировой клетчатки были увеличены в размерах, что характерно для животных с избыточной массой тела.

На 14-е сут по сравнению с 7-ми количество ТК возрастало в 2,4 раза ($p=0,04$) (рис.47). Статистически значимых изменений ИДТК не выявлено (рис.48), тогда как количество СЛГ возрастало с 3-х суток к 14-м в 5,8 раза ($p=0,01$). Статистически значимых изменений изучаемых показателей под раной на протяжении исследуемого срока не выявлено. К 14-м суткам число ТК возрастало в 27,6 раза ($p=0,005$) под эпителием, а СЛГ увеличивались в 10,1 раза ($p=0,012$) перифокально. На 14-е сутки процесс формирования волокнистого компонента активно продолжался (рис. 46Г, Д, Е, Ж). По сравнению с группой спонтанного заживления данная активизация была сопоставимой. Аналогично, большинство ТК накапливались по периферии раневого участка кожи.

В области формирующегося рубца и перифокальной зоне на 14-е сутки после термического повреждения наблюдались следующие изменения коллагеновых волокон: плотность коллагеновых волокон в перифокальной зоне составляла 63,7 %. В зоне формирующегося рубца плотность коллагеновых волокон достигала 57,2 % от площади поля зрения. Коллагеновые волокна в рубцовой ткани формировали плотные пучки, преимущественно ориентированные параллельно поверхности кожи. Наблюдалось значительное увеличение толщины коллагеновых пучков и компактизация коллагеновых структур с уменьшением межволоконных пространств. В перифокальной зоне архитектура коллагеновых волокон

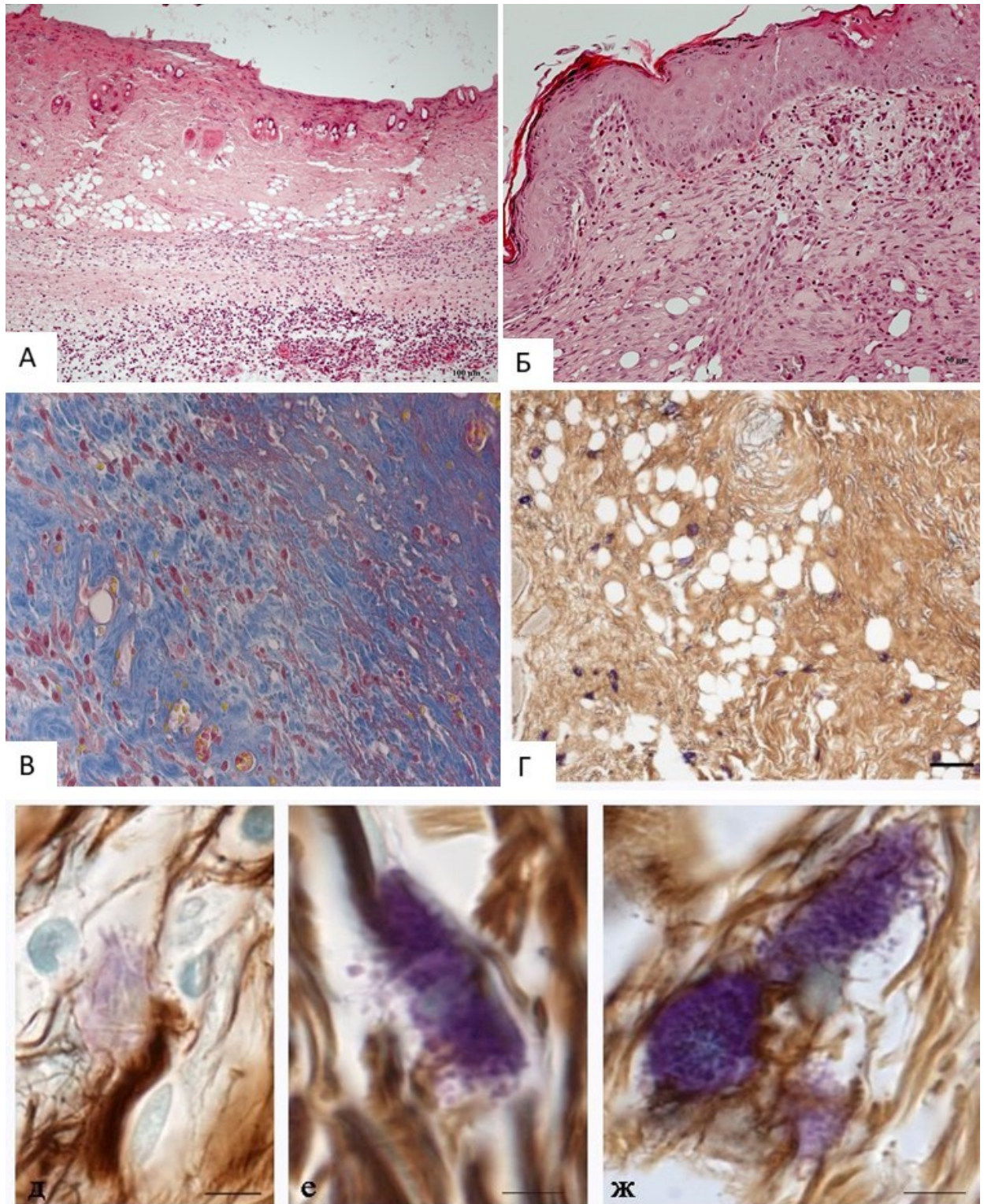


Рис. 46. Морфофункциональные изменения кожи крыс с ожирением в область ожоговой раны при региональном воздействии лечебным средством. Методы окрашивания: А, Б – гематоксилин и эозин; В - пикро Маллори; Г-Ж – комбинированное окрашивание импрегнация серебром и толуидиновый синий. Сроки наблюдения: 7-е сут. (А, В); 14-е сут. (Б, Г-Ж) Ув.: А – $\times 10$; Б – $\times 20$, В, Г – $\times 20$; Д, Е, Ж – $\times 150$.

практически восстановлена, с формированием типичной для дермы сетчатой структуры. Плотность ретикулярных волокон в перифокальной зоне составляла 5,9 % от площади поля зрения, что соответствовало нормальным показателям. В зоне формирующегося рубца отмечалось снижение плотности ретикулярных волокон до 8,3 % от площади поля зрения по сравнению с 7-ми сутками (15,8 %), что свидетельствовало об их трансформации в зрелые коллагеновые волокна. Ретикулярные волокна в рубцовой ткани формировали тонкую периваскулярную сеть между пучками коллагеновых волокон. Наблюдалось перераспределение ретикулярных волокон с уменьшением их количества в поверхностных слоях рубца и сохранением в более глубоких слоях.

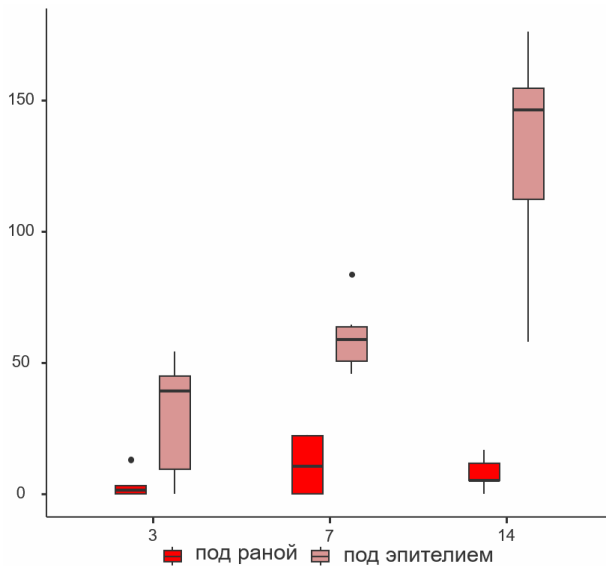


Рис. 47. Динамика численности тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – число тучных клеток в 1 мм^2

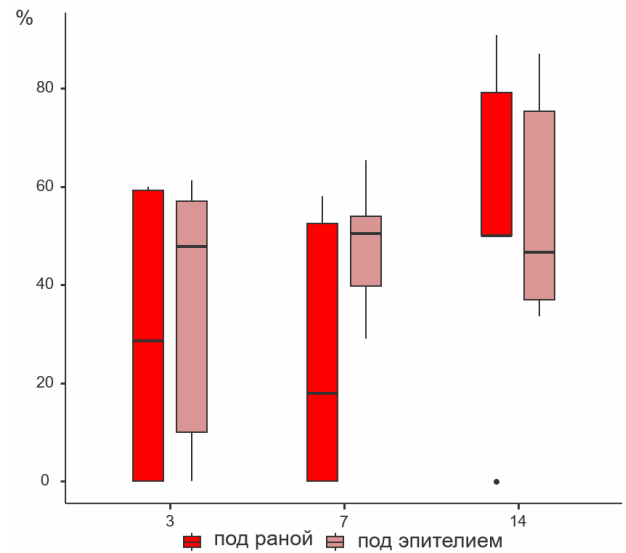


Рис. 48. Динамика индекса дегрануляции тучных клеток в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс дегрануляции тучных клеток в %.

К 14-м суткам по сравнению с 3-ми сутками количество MMP-9-позитивных клеток (рис. 51а) уменьшилось на 45,8% ($p=0,002$) и составляло 115,3 [108; 124,5] (рис.52). Экспрессия TIMP-1 (рис.51б) по сравнению с 7-ми сутками уменьшилась на 43,32% ($p=0,004$) и была равна 72,3[67,6;78,1] клеток (рис.53). Соотношение MMP-9/TIMP-1 составило 0,88.

На 14-е сутки раневого процесса по сравнению с 7-ми сутками индекс пролиферации в эпидермисе увеличивался в 2,8 раза до 12,9 [9,6; 16,1] % ($p=0.011$). Значение данного показателя в дерме (рис.49 Б) составляло 10,1 [9,3; 11,2] % и не имело статистически значимых различий с предыдущими сроками исследования (рис.50).

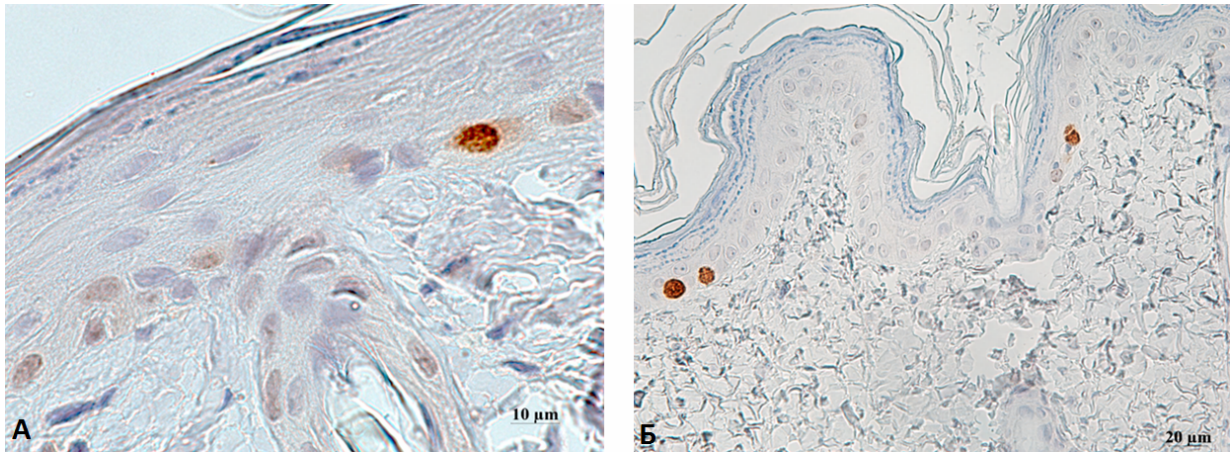


Рис. 49. Экспрессия Ki-67 в эпидермисе (А) и в дерме (Б) кожи крыс с ожирением на 7-е (А) и 14-е (Б) сутки при региональном воздействии лечебным средством. ИГХ-реакция с антителами к Ki-67. Об. $\times 40$, масштабный резок – 20 мкм.

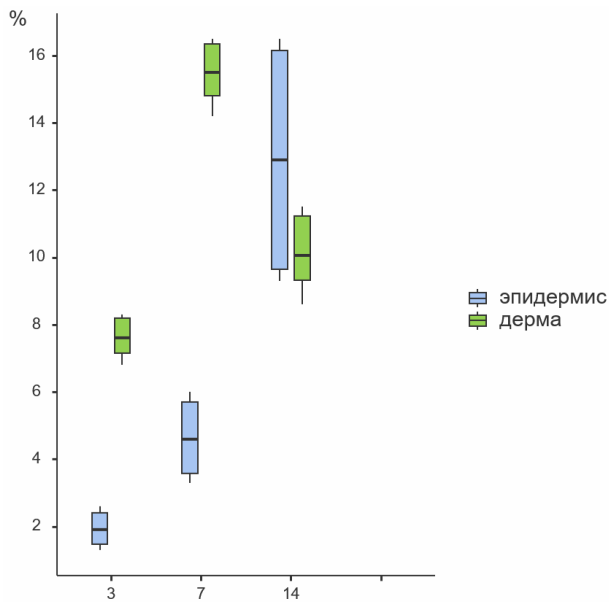


Рис. 50. Динамика индекса пролиферации в зонах ожоговой раны у крыс с ожирением при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – индекс пролиферации в %.

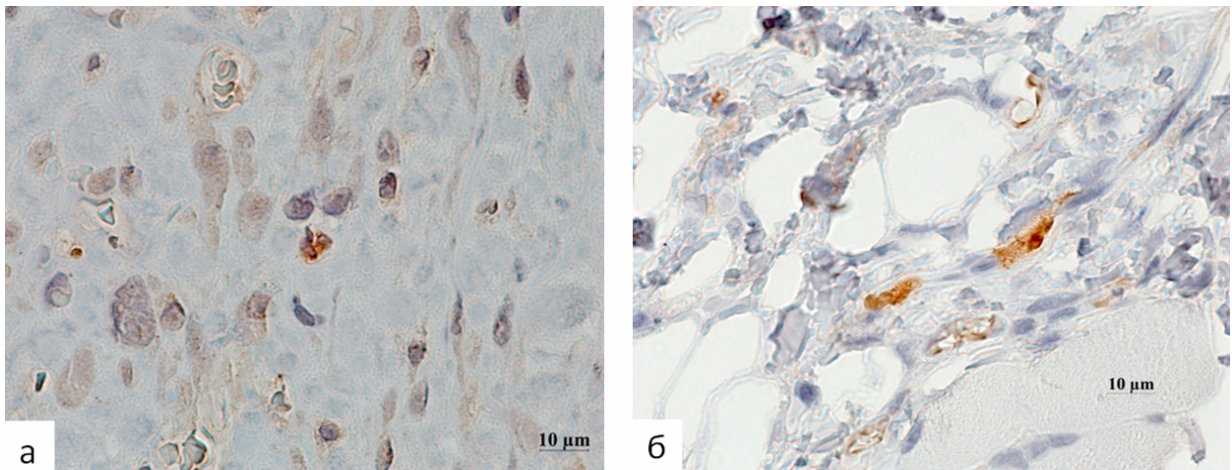


Рис. 51. Экспрессия MMP-9 (а) и TIMP-1 (б) в коже крыс с ожирением на 14-е сутки при региональном воздействии лечебным средством. ИГХ-реакция с антителами к MMP-9 и TIMP-1. Об. $\times 100$.

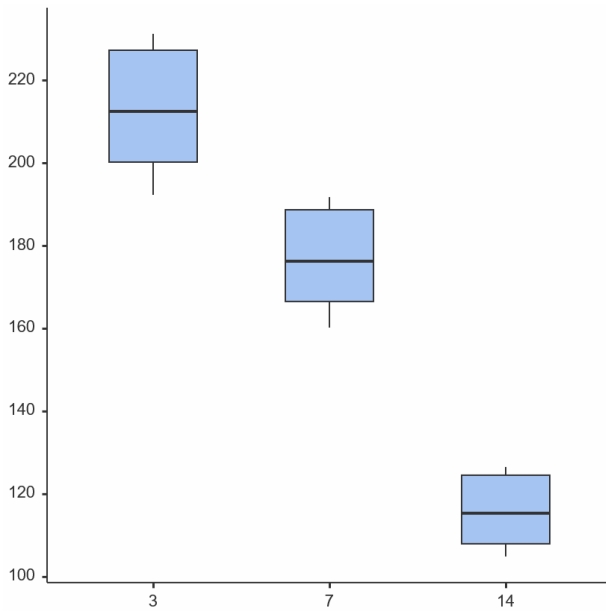


Рис. 52. Динамика экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 у крыс с ожирением при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество MMP-9-позитивных клеток.

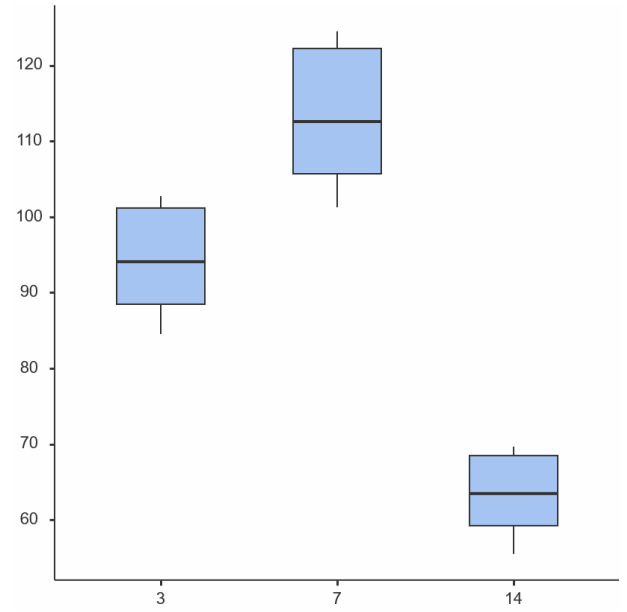


Рис. 53. Динамика экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у крыс с ожирением при региональном воздействии лечебным средством. По оси абсцисс – сроки наблюдения (сут.), по оси ординат – количество TIMP-1-позитивных клеток.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление целостности кожного покрова представляет собой одну из ведущих проблем современной медицины, находящуюся на пересечении фундаментальных и клинических дисциплин (Wilkinson H.N. et al., 2020). Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов регенерации, клиническая практика неизменно сталкивается с широкой вариабельностью исходов лечения ран у различных пациентов (Ennis W.J. et al., 2005). Одним из ключевых, часто недооцениваемых факторов, определяющих эту вариабельность, являются антропометрические характеристики пациента — совокупность показателей, отражающих морфологический статус организма и косвенно характеризующих его метаболические, сосудистые и иммунные резервы (Gurtner G.C. et al., 2008; Будкевич Л.И. с соавт., 2019; Yager D.R. et al., 1999; Barker M.E. et al., 1998).

Кожа является крупнейшим органом человеческого тела, выполняющим барьерную, терморегуляторную, иммунную и сенсорную функции. Её повреждение запускает каскад строго скоординированных биологических реакций, конечной целью которых является восстановление анатомической целостности и функциональной состоятельности покровных тканей (Алексеева Н.Т. с соавт., 2015; В.И. Ноздрин с соавт., 2006).

По данным Всемирной организации здравоохранения более 1 миллиарда человек в мире страдают ожирением, а распространённость избыточной массы тела среди взрослого населения превысила 38%. Параллельно сохраняется значительная доля пациентов с дефицитом питания и саркопенией, особенно среди пожилых и онкологических больных. Обе крайности нутритивного спектра сопряжены с нарушением репаративных процессов, сохраняющейся необходимостью поиска эффективных методов лечения, снижения рисков послеоперационных осложнений и связанных с ними экономических затрат системы здравоохранения. Ожирение является одним из наиболее распространённых метаболических заболеваний

современности, достигшим масштабов глобальной эпидемии (Жукова Е.В., 2018). Сочетание термической травмы и ожирения представляет особую клиническую проблему, поскольку избыточная масса тела существенно модифицирует все фазы раневого процесса, ухудшает прогноз и увеличивает летальность у пострадавших от ожогов (Романцова Т.И., 2021; Дедов И.И., 2007).

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений заживления ран у пациентов с избыточной массой тела, многообразны и включают хроническое воспаление жировой ткани, инсулинорезистентность, дисфункцию иммунной системы, нарушения микроциркуляции и лимфооттока, а также изменения синтеза коллагена и ангиогенеза. Жировая ткань при ожирении функционирует как активный эндокринный орган, секретирующий широкий спектр биологически активных веществ – адипокинов (Abbasi A. et al., 2016). При увеличении объёма адипоцитов нарушается их нормальная функция, усиливается секреция провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 β (IL-1 β), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) — и снижается продукция противовоспалительного адипонектина (Hotamisligil G.S. et al., 2006; Weih E. et al., 1996).

Инфильтрация жировой ткани макрофагами с формированием так называемых «корончатых структур» (crown-like structures) является морфологическим маркёром хронического воспаления при ожирении (Lumeng C.N. et al., 2007). Этот хронический провоспалительный статус принципиально важен для понимания особенностей раневого процесса: у пациентов с ожирением воспалительная реакция на ожоговую травму разворачивается на уже «подготовленном» провоспалительном фоне, что ведёт к её чрезмерной интенсивности и пролонгированию. Инсулинорезистентность, неизменно сопровождающая ожирение, оказывает многоплановое негативное влияние на раневой процесс. Инсулин является

важнейшим анаболическим гормоном, необходимым для нормального функционирования фибробластов, кератиноцитов и эндотелиальных клеток. При инсулинорезистентности нарушается пролиферация и миграция кератиноцитов, синтез коллагена фибробластами, ангиогенез в зоне раны, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов (Wilgus T.A. et al., 2013; Trayhurn P. et al., 2004).

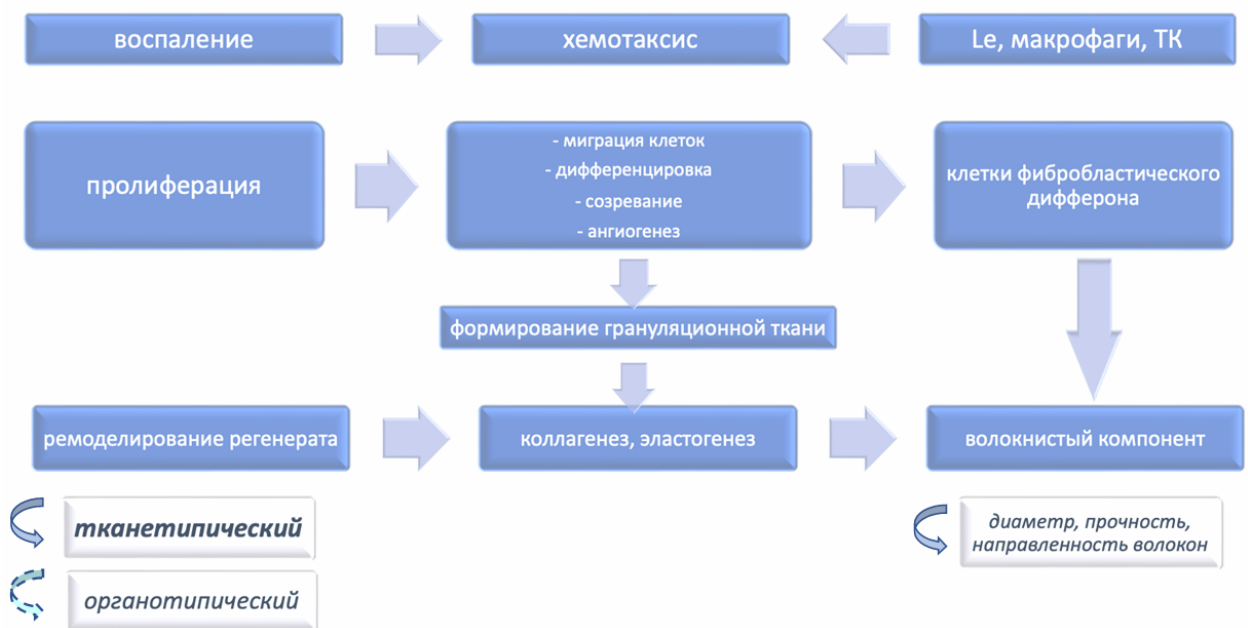
Ожоговая травма сама по себе вызывает выраженную гиперметаболическую реакцию с развитием стрессовой гипергликемии. У пациентов с исходной инсулинорезистентностью эта реакция значительно усиливается, что создаёт условия для персистирующей гипергликемии, оказывающей прямое токсическое действие на клетки раны. Гипергликемия нарушает функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, внутриклеточное уничтожение бактерий), угнетает пролиферацию фибробластов, стимулирует образование конечных продуктов гликирования, которые нарушают структуру коллагена и функцию рецепторов клеточной поверхности (Galli S.J. et al., 2011) (схема 2). Ожирение сопровождается структурными и функциональными изменениями микроциркуляторного русла. При ожоговой травме нарушения микроциркуляции у пациентов с ожирением значительно более выражены. Зона стаза, окружающая зону некроза, имеет тенденцию к расширению вследствие исходной микроциркуляторной дисфункции (Хue M. et al., 2015; Monstrey S., 2008; Avram M.M., 2005).

Проблема лечения ран различной этиологии сохраняет свою актуальность на протяжении всей истории хирургии, однако именно в последние десятилетия наметился принципиальный методологический сдвиг — от эмпирического, во многом субъективного подхода к доказательной, количественно верифицированной оценке раневого процесса (Gethin G. et al. 2006). Восстановление целостности кожных покровов представляет собой сложный каскад биологических событий, включающий фазы гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования, нарушение последовательности или продолжительности которых неизбежно ведёт к

хронизации раневого дефекта, развитию инфекционных осложнений и существенному ухудшению качества жизни пациента (Atiakshin D. et al., 2020).

Схема 2

Стадии репаративных процессов при восстановлении кожных покровов после термического ожога



В этом контексте планиметрия ран — совокупность методов количественного измерения геометрических параметров раневой поверхности — приобретает особое значение как инструмент, позволяющий перевести клиническое наблюдение в область точных измерений. Планиметрические данные не только отражают текущее состояние раны, но и, при условии их динамического анализа, обладают выраженной прогностической ценностью в отношении сроков заживления и необходимости смены лечебной тактики. Именно эта двойная функция планиметрии — диагностическая и прогностическая — определяет её центральное место в современной концепции персонализированного к пациенту.

Планиметрическая оценка ожоговых ран имеет принципиальные отличия от анализа ран иной этиологии, обусловленные особыми

патофизиологическими механизмами термического повреждения тканей. Наиболее клинически значимой и одновременно наименее изученной с позиций количественной оценки особенностью является феномен вторичного увеличения раневой поверхности, наблюдаемый в первые трое суток после получения ожога. Данное явление нередко вводит в заблуждение клиницистов, не знакомых с закономерностями планиметрической динамики ожоговых ран, поскольку увеличение площади поражения в ранние сроки интуитивно воспринимается как признак прогрессирования патологического процесса, тогда как в действительности оно отражает закономерное развитие патофизиологических механизмов термического повреждения. Понимание природы этого феномена имеет не только теоретическое, но и выраженное практическое значение: именно на основании планиметрических данных первых суток нередко принимаются решения о тактике лечения, объеме инфузионной терапии и необходимости хирургического вмешательства. Ошибочная интерпретация закономерного увеличения площади ожоговой раны как признака неэффективности проводимого лечения может повлечь за собой необоснованную смену терапевтической тактики и ухудшение исходов лечения.

Фундаментальной основой для понимания динамики площади ожоговой раны служит зональная концепция, предложенная Douglas Jackson в 1953 году и остающаяся актуальной по сей день. Согласно этой концепции, зона термического повреждения включает три концентрически расположенные зоны, каждая из которых имеет различный биологический потенциал и различную планиметрическую судьбу. Зона коагуляции представляет собой центральную область необратимого некроза, в которой белки денатурированы, клеточные структуры разрушены и восстановление тканей невозможно. Эта зона формируется непосредственно в момент термического воздействия и её площадь в первые часы после ожога соответствует видимой площади поражения при первичном осмотре. Зона стаза окружает зону коагуляции и характеризуется обратимым нарушением

микроциркуляции. Ткани этой зоны жизнеспособны в момент получения ожога, однако находятся в состоянии критической ишемии вследствие спазма микрососудов, агрегации форменных элементов крови и нарастающего интерстициального отёка. Именно зона стаза является ключевым объектом планиметрического наблюдения в ранние сроки после ожога, поскольку её судьба — восстановление или некроз — определяет итоговую площадь раневого дефекта. Зона гиперемии является наружной и представляет собой область воспалительной реакции с сохранённым кровотоком. Ткани этой зоны, как правило, восстанавливаются самостоятельно и не вносят вклада в формирование раневого дефекта при адекватном лечении.

Планиметрически феномен вторичного увеличения ожоговой раны обусловлен прогрессирующим некрозом тканей зоны стаза, который развивается в течение первых 48–72 часов после травмы. По мере того, как ишемические изменения в зоне стаза становятся необратимыми, площадь некроза нарастает, захватывая ткани, которые при первичном осмотре казались жизнеспособными. Таким образом, увеличение площади ожоговой раны на 2–3-и сутки не является признаком прогрессирования повреждения — оно отражает реализацию потенциала некроза, заложенного в момент термического воздействия, но клинически манифестирующего с задержкой.

Известно, что у большинства пациентов с нормальной массой тела локальные поверхностные ожоги заживают в течение недели. В нашем исследовании у пациентов с избыточной массой тела и ожирением срок эпителизации достигал 9 дней, приобретая затяжной характер. Нами установлена статистически значимая связь между фактором избыточной массы тела и ожирения с незавершенностью эпителизации раны на 7-е сутки ($\chi^2=25,55$, $df=1$, $p<0,001$). При ранжировании пациентов по индексу отношения окружности талии к росту (WHtR) были получены сходные результаты, свидетельствовавшие о наличии статистически значимой связи между избыточной массой тела и затяжном течении заживления ран ($\chi^2=9,22$, $df=1$, $p=0,002$). В результате проведенного исследования нами получены

антропометрические характеристики мальчиков первого периода детского возраста с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. У детей с нормальной массой тела процесс эпителизации раны завершался преимущественно на 7-е сутки, тогда как у пациентов с избыточной массой тела закрытие раневого дефекта происходило к 9-м суткам. Избыточная масса тела и ожирение у детей, установленная на основании показателя ИМТ, имеет статистически значимую связь с увеличением сроков заживления ожоговых ран.

Планиметрические исследования, проведённые в настоящем исследовании с использованием стандартизированных протоколов измерения, позволили количественно охарактеризовать особенности восстановления целостности кожи в результате ожоговой раны в зависимости от массометрических характеристик и методов регионального воздействия (рис. 54).

В группе животных с нормальной массой тела при использовании лечебного средства отмечается выраженное ускорение заживления по сравнению со спонтанным заживлением, в то время как у животных с ожирением влияние изучаемых факторов менее выражено. В группе спонтанного заживления наблюдалось статистически значимое уменьшение площади раны от срока к сроку. Так площадь раневого дефекта на 7-е сут. по сравнению с 3-ми уменьшилась в 0,6 раз ($p=0,011$), а на 14-сут. по сравнению с 7-ми уменьшилась в 0,5 раз ($p=0,011$). При использовании раствора молекулярного водорода наблюдалось так же статистически значимое уменьшение площади раны от срока к сроку: на 7-е сутки по сравнению с 3-ми уменьшилась в 1,8 раза ($p=0,018$), а на 14-е сутки в сравнении с 7-ми площадь раны была меньше в 5 раз ($p=0,011$). При воздействии лечебным средством площадь раны сократилась на 7-е сутки по сравнению с 3-ми почти в 2 раза ($p=0,011$), а на 14-е сутки отмечалась эпителизация.

Межгрупповое сравнение с использованием анализа ANOVA Краскела–Уоллиса и тестом Данна показывает, что воздействие лечебного

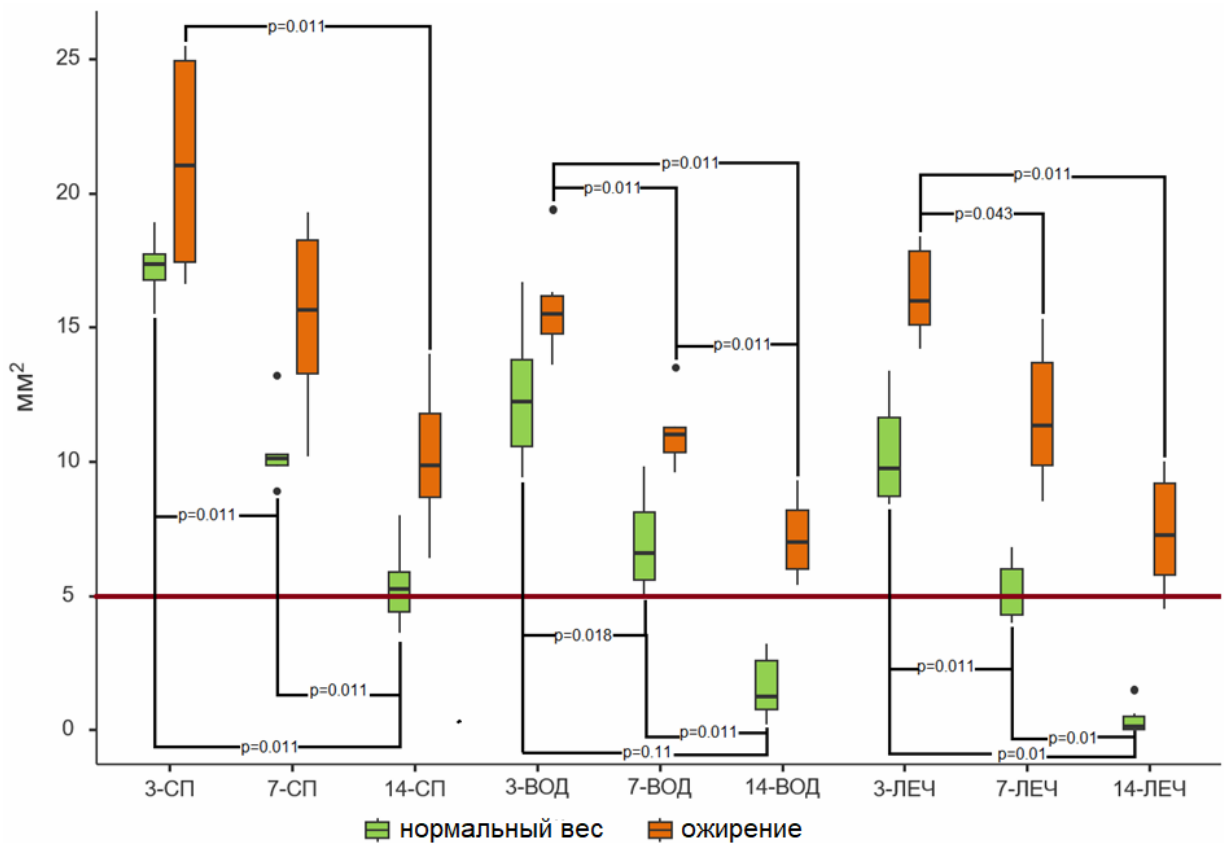


Рис. 54. Динамика площади раневого дефекта кожи крысы в зависимости от воздействующего фактора и весовых показателей. По оси абсцисс: цифры – сроки эксперимента (сут.); СП – спонтанное заживление; ВОД – водный раствор молекулярного водорода; ЛЕЧ – лечебное средство. По оси ординат – площадь в мм². Горизонтальная красная линия – площадь раны в момент нанесения ожога.

средства статистически значимо эффективнее спонтанного заживления на всех сроках: 3-и сут ($p=0,002$), 7-е сут. ($p=0,002$), 14-е сут. ($p=0,001$).

Несмотря на то, что медианы площади раны в группе с использованием раствора молекулярного водорода численно меньше, чем при спонтанном заживлении (12,3 против 17,4 на 3-и сутки), статистически значимых различий от группы со спонтанным заживлением не выявлено. Таким образом, эффект раствора молекулярного водорода недостаточно силен, чтобы утверждать о его преимуществе перед естественным заживлением.

У крыс с ожирением процесс спонтанного заживления идет медленнее статистически. Отсутствие статистически значимых различий между 3-ми и 7-ми и 7-ми и 14-ми сутками указывает на замедленные темпы регенерации в естественных условиях при отсутствии каких-либо региональных воздействий. Статистически значимо площадь раны отличается только 14-е сутки по сравнению с 3-ми, уменьшаясь в 2,1 раза ($p=0,011$).

На фоне замедленных темпов естественных регенерационных процессов воздействие раствора молекулярного водорода показало небольшое преимущество в плане уменьшения площади раны на 7-е сутки ($p=0,011$), но при межгрупповом сравнении значимость влияния раствора молекулярного водорода к 7-м суткам теряется. Воздействие лечебного средства на животных с избыточной массой тела не показало статистически значимого превосходства над спонтанным заживлением ни на одном из сроков исследования.

Животные с ожирением более резистентны к воздействию региональных факторов и обладают сниженным регенерационным потенциалом. Площадь раны при спонтанном заживлении на 3-и сутки у животных с ожирением 21,1 [17,5; 25,0] существенно больше, чем у крыс с нормальным весом 17,4 [16,8; 17,7]. Это свидетельствует о более слабом первичном ответе на повреждающий фактор.

У крыс с нормальным весом отмечается статистически значимое уменьшение площади раны практически на каждом наблюдаемом сроке. У животных с ожирением различия обнаруживаются только между 3-ми и 14-ми сутками, что указывает на замедленные регенерационные механизмы.

Воздействие лечебного средства показало выраженный эффект ускорения заживления раны у крыс с нормальной массой тела, что подтверждается весьма существенным размером эффекта $\epsilon^2 = 0,68-0,76$ на всех сроках эксперимента несмотря на малую выборку. У животных с избыточной массой тела данный фактор не показал своей эффективности.

Воздействие молекулярного водорода продемонстрировало слабый эффект у крыс с избыточной массой тела на 3-и сутки.

Согласно данным Xue M. et al., 2006 при ожоговой травме у пациентов с избыточной массой тела и ожирением наблюдается значительно более выраженное и пролонгированное повышение уровня MMP-9 в раневом экссудате по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Это обусловлено исходно повышенным базальным уровнем MMP-9, массивной нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией раны, а также активацией MMP-9 активными формами кислорода, продукция которых при ожоговой травме резко возрастает. Морфологически избыточная активность MMP-9 в ожоговых ранах у пациентов с избыточной массой тела проявляется разрушением временного матрикса фибрина, необходимого для миграции клеток в рану, деградацией факторов роста и их рецепторов (MMP-9 способна расщеплять VEGF, EGF, TGF- β), нарушением целостности базальной мембраны эпидермиса, что препятствует нормальной реэпителизации. Иммуногистохимические исследования биоптатов ран демонстрируют значительно более высокую экспрессию MMP-9 в тканях пациентов с избыточной массой тела, особенно в зонах нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации. При этом экспрессия MMP-9 в ранах пациентов с ожирением остаётся повышенной на протяжении всей воспалительной фазы и не снижается в ожидаемые сроки перехода к пролиферативной фазе (Muller M. et al., 2008; Wysocki A.B. et al., 1993).

TIMP-1 является основным эндогенным ингибитором MMP-9 и образует с ней нековалентный комплекс в соотношении 1:1. В норме баланс между MMP-9 и TIMP-1 обеспечивает контролируемую деградацию внеклеточного матрикса, необходимую для клеточной миграции, ангиогенеза и ремоделирования тканей. При избыточной массе тела наблюдается парадоксальная ситуация: несмотря на повышение уровня TIMP-1 в плазме крови и жировой ткани, относительный дефицит ингибиторной активности сохраняется вследствие непропорционально более значительного повышения

уровня MMP-9. Таким образом, соотношение MMP-9/TIMP-1 при ожирении смещено в сторону протеолитической активности. (Chavey C. et al., 2003). Провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β) индуцируют экспрессию MMP-9 значительно сильнее, чем TIMP-1, что ведёт к нарастанию дисбаланса в условиях хронического воспаления. При ожоговой травме у пациентов с ожирением дисбаланс MMP-9/TIMP-1 усугубляется. Исследования раневого экссудата у таких пациентов демонстрируют значительное повышение концентрации активной (не связанной с TIMP-1) формы MMP-9, относительную недостаточность TIMP-1 для нейтрализации избыточной протеолитической активности, корреляцию между степенью дисбаланса MMP-9/TIMP-1 и глубиной раневого дефекта, сроками заживления и частотой инфекционных осложнений. Таким образом, нарушение баланса MMP-9/TIMP-1 при избыточной массе тела является одним из ключевых молекулярных механизмов, обуславливающих пролонгирование воспалительной фазы и нарушение перехода к репаративным процессам в ожоговой ране (Muller M. et al., 2008).

В настоящем исследовании получены схожие результаты с данными литературы. Соотношение MMP-9/TIMP-1 представляет собой ценный количественный показатель баланса между протеолитическими и антипротеолитическими процессами в ожоговой ране. В нормальных физиологических условиях соотношение MMP-9/TIMP-1 находится в равновесии. Значения соотношения MMP-9/TIMP-1 близкие к 1,0 обычно указывают на сбалансированный процесс, что обеспечивает контролируемое remodelирование внеклеточного матрикса. Значительное повышение этого соотношения у крыс с ожирением на 3-и сутки раневого процесса при спонтанном заживлении (2,97 против 1,97 в группе с нормальной массой тела) указывает на дисбаланс в сторону избыточной протеолитической активности, что может объяснять нарушения в заживлении ран при ожирении. Так при использовании лечебного средства и молекулярного водорода у крыс с ожирением на 3-и сутки раневого процесса данный

показатель был равен 2,25 и 1,87 соответственно. Тогда как в группе животных с нормальной массой тела соотношения MMP-9/TIMP-1 на 3-и сутки при использовании лечебного средства был равен 1,47, а при воздействии молекулярным водородом составлял 1,25. В результате проведенного исследования описываемый показатель близкий к 1,0 был определен на 14-е сутки лишь в группах с нормальной массой тела при использовании молекулярного водорода и составлял 0,73 и в группе с применением лечебного средства, составив 0,88. Этот показатель может использоваться как для фундаментальных исследований течения раневого процесса, так и для оценки эффективности терапевтических вмешательств.

Хроническое воспаление жировой ткани оказывает паракринное негативное воздействие на стволовые клетки эпидермиса через провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, что ведёт к преждевременному истощению пула стволовых клеток и нарушению регенеративного потенциала кожи. Морфологически в ожоговых ранах у пациентов с ожирением выявляется значительное замедление формирования эпителиального пласта на краях раны. Мигрирующий эпителий имеет меньшую толщину, нарушенную стратификацию и сниженную экспрессию маркёров терминальной дифференцировки (инволюкрина, лорикрина, филаггрина). Базальная мембрана под новообразованным эпителием формируется неравномерно, с участками прерывистости. На местном уровне иммунологические нарушения при ожирении проявляются прежде всего в нарушении функции резидентных иммунных клеток кожи.

Тучные клетки дермы играют важную роль в инициации воспалительного ответа и регуляции ангиогенеза (Siebenhaar F. et al, 2018). При избыточном весе количество тучных клеток в дерме повышено, и они находятся в состоянии хронической активации. После ожоговой травмы дегрануляция тучных клеток у пациентов с ожирением более выражена, что усиливает отёк тканей и воспалительную реакцию (Divoux et al., 2012). Тучные клетки – резидентные клетки соединительной ткани, происходящие

из CD34+ гемопоэтических предшественников костного мозга. В коже они локализуются преимущественно периваскулярно и в дермальных сосочках, вблизи нервных окончаний и придатков кожи. Тучные клетки содержат многочисленные цитоплазматические гранулы, заполненные биологически активными веществами: гистамином, гепарином, триптазой, химазой, TNF- α , IL-4, IL-5, IL-13, а также рядом хемокинов. При избыточном весе популяция тучных клеток в коже претерпевает существенные количественные и качественные изменения. Морфометрические исследования биоптатов кожи пациентов с избыточной массой тела демонстрируют значительное увеличение плотности тучных клеток в дерме по сравнению с лицами с нормальной массой тела — в среднем в 1,8–2,4 раза. Особенно выраженное увеличение числа тучных клеток отмечается в периваскулярных зонах и в области дермо-гиподермального соединения (Trautmann A. et al., 2000). Важно подчеркнуть, что жировая ткань при ожирении сама является источником факторов, активирующих тучные клетки. Лептин, уровень которого при ожирении значительно повышен, является прямым активатором тучных клеток: он усиливает их дегрануляцию, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и подавляет апоптоз. Рецепторы лептина (ObR) экспрессируются на тучных клетках кожи, и их активация ведёт к усилению провоспалительного фенотипа. Адипонектин, напротив, оказывает ингибирующее действие на тучные клетки, и его дефицит при ожирении устраняет этот сдерживающий механизм.

Ожоговая травма является мощным стимулом для активации тучных клеток. Термическое повреждение тканей ведёт к немедленной дегрануляции тучных клеток в зоне ожога и прилежащих тканях. У пациентов с ожирением дегрануляция тучных клеток в ответ на ожоговую травму значительно более выражена вследствие их исходной гиперреактивности и повышенной плотности в тканях. Это ведёт к массивному выбросу гистамина, гепарина, триптазы, химазы и провоспалительных цитокинов в зоне ожога и системный кровоток. Массивный выброс гистамина тучными клетками при ожоговой

травме у пациентов с ожирением обуславливает более выраженное повышение сосудистой проницаемости и формирование значительного отёка тканей. Гистамин активирует H1- и H2-рецепторы на эндотелиальных клетках, вызывая ретракцию эндотелиоцитов и образование межклеточных щелей. У пациентов с ожирением, у которых исходно нарушена барьерная функция эндотелия, этот эффект особенно выражен и ведёт к формированию массивного интерстициального отёка, значительно затрудняющего микроциркуляцию в зоне ожога (Norrbj K. et al., 2002). Взаимосвязь между тучными клетками и системой MMP/TIMP при ожирении заслуживает отдельного рассмотрения ввиду её принципиальной патогенетической значимости. Тучные клетки являются одним из основных источников MMP-9 в коже: они синтезируют и секретируют как латентную (про-MMP-9), так и активную форму фермента. При дегрануляции тучных клеток в ожоговой ране происходит одновременное высвобождение про-MMP-9, которая активируется химазой и другими протеазами. Таким образом, тучные клетки при ожирении формируют порочный круг, в котором их избыточная активация при ожоговой травме ведёт к многократному усилению дисбаланса MMP-9/TIMP-1, что в свою очередь пролонгирует воспалительную фазу, нарушает ангиогенез и реэпителизацию, создавая условия для хронизации раневого процесса.

Тучные клетки традиционно рассматривались преимущественно как эффекторы аллергических реакций, однако в последние десятилетия накоплены убедительные данные об их важной роли в «противоинфекционном иммунитете» (Rivellese F. et al., 2017; Jarido V., 2017). При ожирении эта функция тучных клеток существенно нарушена, что вносит значительный вклад в повышенную восприимчивость к инфекционным осложнениям ожоговых ран.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что способностью стимулировать процессы регенерации кожного дефекта обладает ряд факторов регионального воздействия, применение которых

сопровождается формированием специфических морфофункциональных реакций тканей. Характер и выраженность данных реакций определяется как природой самого повреждения, так и выбранным методом регионального воздействия.

При анализе количества ТК, ИДТК, СЛГ у крыс с ожирением в контрольной группе животных со спонтанным заживлением статистически значимые отличия по ряду показателей наблюдались в перифокальной зоне, под эпителием. Количество ТК увеличивалось на протяжении всего раневого процесса. На 7-е сутки по сравнению с 3-ми их численность возрастала в 1,6 раза ($p=0,01$), а на 14-е сутки по сравнению с 3-ми, увеличивалась в 4,3 раза ($p=0,01$). При этом ИДТК снижался к 14-м суткам раневого процесса в 0,7 раза ($p=0,01$) и составлял $0,38[0,35;0,41]$ ($p=0,01$). В области непосредственного термического повреждения под раной ТК обнаруживались лишь на 7-е сутки раневого процесса в количестве $9,68[5,33;9,92]$. ИДТК составлял $0,5[0,12;0,78]$ ($p=0,057$) (рис.55). Иных статистически значимых изменений изучаемых показателей под раной не выявлено.

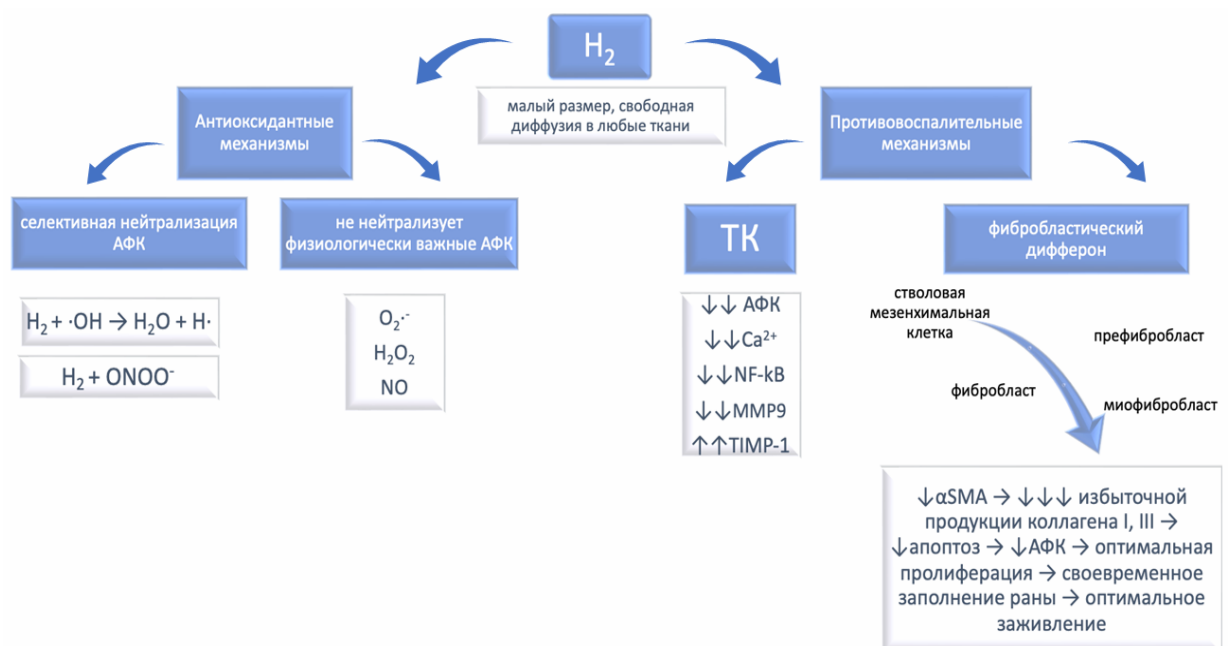
В группе животных с нормальной массой тела при использовании раствора молекулярного водорода статистически значимые отличия исследуемых показателей определялись во всех областях раны. Так под раной ТК на 7-е сутки было больше в 1,3 раза ($p=0,018$), ИДТК в 1,9 раза ($p=0,009$) больше по сравнению с 3-ми сутками (рис.56). При этом количество СЛГ под раной уменьшалось на 7-е сутки по сравнению с 3-ми в 2,5раза ($p=0,01$), но увеличивалось на 14-е сутки по сравнению с 7-ми в 4,6 раза ($p=0,01$). На 14-е сутки количество ТК возрастало в 2,8 раза ($p=0,01$) по сравнению с 7-ми, ИДТК уменьшался в 2,3раза ($p=0,009$), а число СЛГ было максимальным в этот срок и возрастало в 4,6 раз ($p=0,01$). При сравнении с помощью критерия Манна–Уитни статистически значимым было большее количество ТК под эпителием на 3-и сутки в 3,6 раза ($p=0,002$), на 7-е – в 3,4раза ($p=0,005$), на 14-е сут в 1,6 раза ($p=0,005$) больше, чем под раной.

ИДТК на 7-е сутки был меньше в 1,6 раз ($p=0,004$). При этом количество СЛГ на 3-и сутки определялось в 4,5 раз больше ($p=0,003$) под раной, а на 7-е сутки в 7,7 раза ($p=0,005$) больше под эпителием, а 14-е – в 2 раза ($p=0,005$) больше также под эпителием.

В группе животных с избыточной массой тела при использовании раствора молекулярного водорода статистически значимые изменения в количестве исследуемых показателей встречались как под раной, так и под эпителием. Наблюдаемые изменения могут свидетельствовать о потенцирующем влиянии раствора молекулярного водорода на секреторную активность ТК (схема 3). Под раной ТК определялись на 3-и сутки в количестве 13,4[8,72;38,8] и на 7-е сутки - 14,7[7,22;15,7], а на 14-е сутки не обнаруживались. В перифокальной зоне под эпителием максимальное количество ТК определялось на 14-е сутки раневого процесса и достигало 97,8[77,5;128] $p=0,003$. При этом ИДТК достоверно не изменялся, а количество СЛГ на 14-е сутки по сравнению с 3-ми возрастало в 1,5 раза и составляло 22,0[15,3;22,2] ($p=0,009$).

Схема 3

Механизм воздействия молекулярного водорода на репаративные процессы в коже после термического ожога



В группе животных с нормальной массой тела при применении лечебного средства под раной ТК визуализировались только на 7-сут и составляли 7,01[5;83,8], ИДТК был равен 25[25;25] (рис.55), СЛГ составляли 18,8[18,1;22,5]. На протяжении всего раневого процесса количество ТК под эпителием возрастало. Как на 14-е, так и на 7-е сутки по сравнению с 3-ми их численность увеличивалась в 1,6раза ($p=0,011$). Стоит отметить, что под раной на 7-е сут количество СЛГ в 2 раза было больше, чем под эпителием ($p=0,002$).

В группе животных с избыточной массой тела при использовании лечебного средства ТК определялись во всех исследуемых областях. Перифокально, под эпителием статистически значимые изменения показателей наблюдались в увеличении количества ТК на протяжении всего раневого процесса. На 7-е сут по сравнению с 3-ми количество ТК возрастало в 1,5 раза ($p=0,04$), а на 14 сут по сравнению с 7-ми увеличивалось в 2,4 раза ($p=0,04$). Статистически значимых изменений ИДТК (рис. 57) не выявлено, тогда как количество СЛГ возрастало с 3-х к 7-м суткам в 3,4раза ($p=0,01$), а с 3-х к 14-м – в 5,8раз ($p=0,01$). Статистически значимых изменений показателей под раной на протяжении исследуемых сроков не выявлено.

При сравнении с помощью критерия Манна-Уитни статистически значимые различия в количестве ТК и СЛГ под раной и перифокально выявлены на 7-е и 14-е сутки. Так под эпителием число ТК к 7-м суткам возрастало в 5,5 раза ($p=0,005$), а количество СЛГ увеличивались в 21,6 раза ($p=0,005$). К 14-м суткам число ТК возрастало в 27,6 раза ($p=0,005$), а СЛГ увеличивались в 10,1 раза ($p=0,012$).

При проведении статистического анализа исследуемых показателей в разных зонах термического повреждения кожных покровов у крыс с нормальной массой тела в зависимости от метода регионального воздействия были получены следующие результаты: на 3-и сутки под раной при использовании раствора молекулярного водорода визуализировалось большее кол-во ТК. Их было в 8,9 раза больше, чем при использовании

лечебного средства ($p=0,006$). ИДТК при использовании раствора молекулярного водорода был выше в 0,3 раза ($p=0,006$) и количество СЛГ определялось больше в 4,5раза ($p=0,006$), чем при применении лечебного средства. Под эпителием на 3-и сутки при использовании раствора молекулярного водорода количество ТК было в 2,7 раза ($p=0,011$) меньше, чем при использовании лечебного средства и в 2,6 раза ($p=0,011$) меньше, чем при спонтанном заживлении. При этом на 3-и сутки раневого процесса СЛГ визуализировались под эпителием только при использовании лечебного

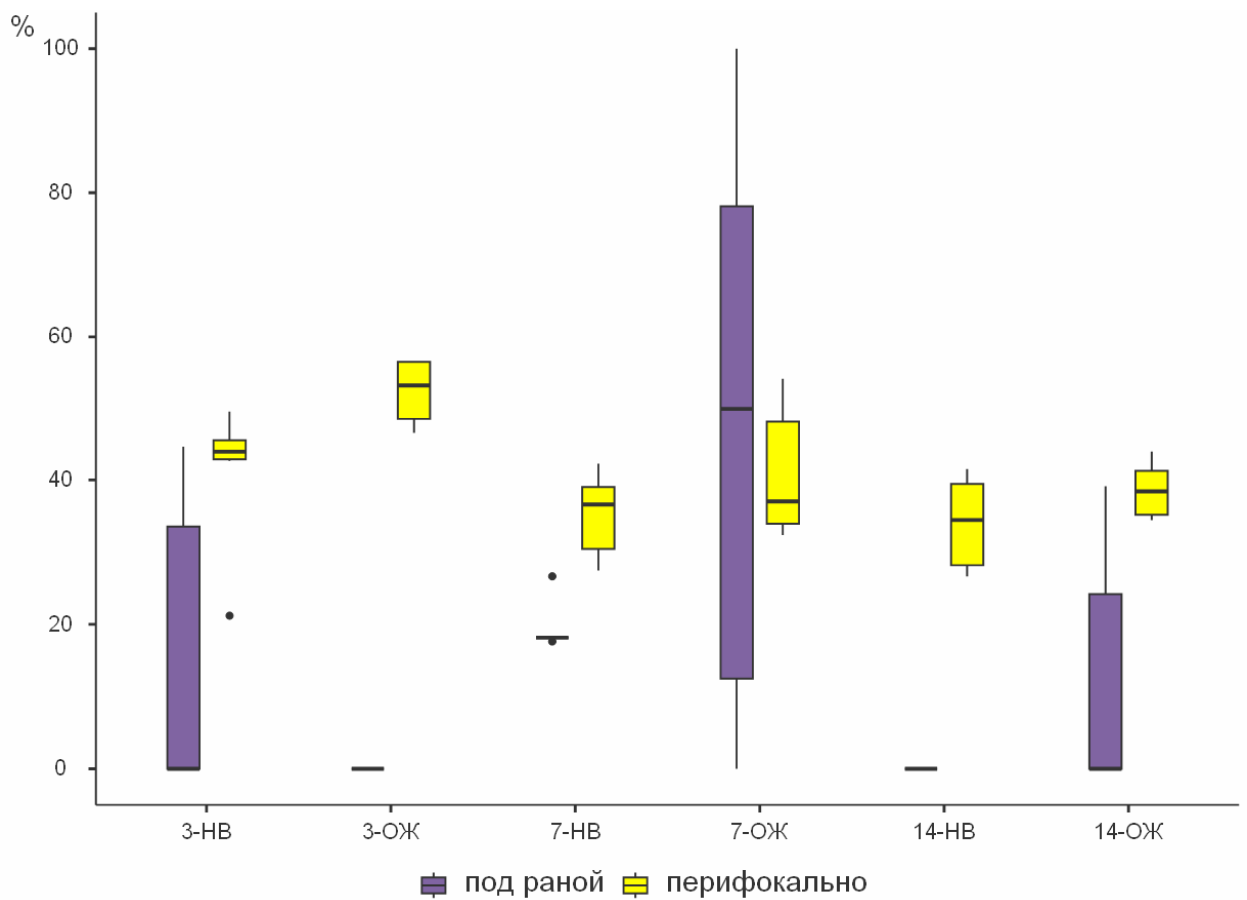


Рис. 55. Динамика индекса дегрануляции при спонтанном заживлении раны в зависимости от срока наблюдения и весовых показателей. По оси абсцисс: цифры – сроки эксперимента (сут.); НВ – нормальный вес; ОЖ – ожирение. По оси ординат – индекс дегрануляции в %.

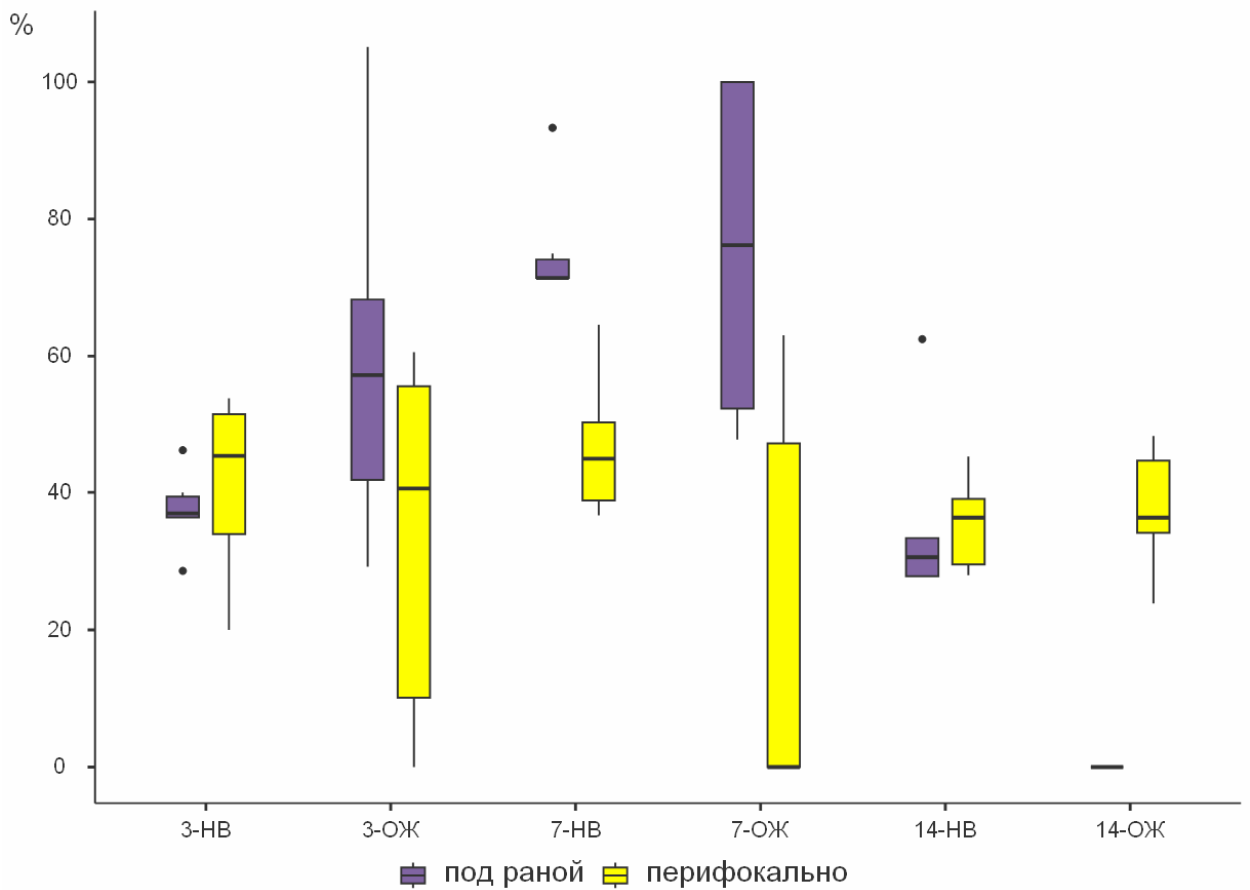


Рис. 56. Динамика индекса дегрануляции при воздействии раствора молекулярного водорода в зависимости от срока наблюдения и весовых показателей. По оси абсцисс: цифры – сроки эксперимента (сут.); НВ – нормальный вес; ОЖ – ожирение. По оси ординат – индекс дегрануляции в %.

средства в количестве 17,9[17;19] и в контрольной группе в количестве 8,79 [8,59;8,9].

При проведении статистического анализа исследуемых показателей в разных зонах термического повреждения кожных покровов у крыс с ожирением в зависимости от метода регионального воздействия были получены следующие результаты: на 3-и сутки раневого процесса под раной количество ТК при использовании раствора молекулярного водорода было выше более чем в 8 раз ($p=0,041$) по сравнению с использованием лечебного средства и более чем в 13 раз $p=0,009$ выше, чем при спонтанном заживлении. Под эпителием на 3-е сутки статистически значимых различий

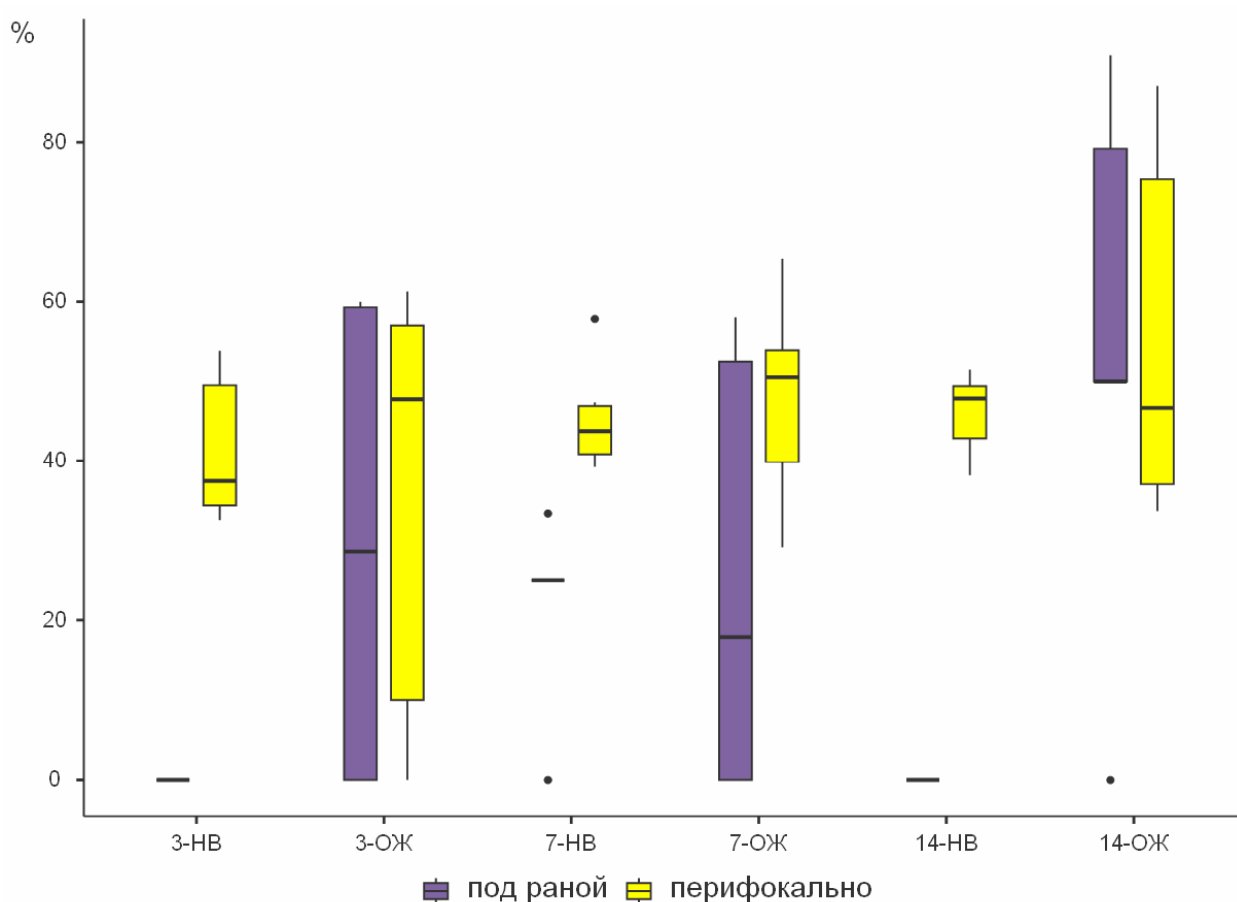


Рис. 57. Динамика индекса дегрануляции при воздействии лечебного средства в зависимости от срока наблюдения и весовых показателей. По оси абсцисс: цифры – сроки эксперимента (сут.); НВ – нормальный вес; ОЖ – ожирение. По оси ординат – индекс дегрануляции в %.

изучаемых показателей в зависимости от метода регионального воздействия не обнаружено.

На 14-е сутки раневого процесса под раной при использовании лечебной средства количество ТК увеличивалось в 5,2 раза ($p=0,019$) по сравнению с использованием раствора молекулярного водорода с увеличением ИДТК – в 0,5 раза ($p=0,019$) и СЛГ – в 2,6 раза ($p=0,019$).

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованного контингента мальчиков первого периода детского возраста при ранжировании по индексу массы тела лица с нормальным весом (55,2%) преобладают над детьми с избыточной массой тела (29,6%) и с ожирением (15,2%) ($\chi^2=30,8$; $df=2$, $p<0,001$).
2. Антропометрические характеристики мальчиков первого периода детского возраста с избыточной массой тела и с ожирением не имеют статистически значимых различий за исключением показателя индекса массы тела.
3. К 7-м суткам восстановительного периода завершение эпителизации после термического повреждения кожных покровов у мальчиков первого периода детского возраста наблюдается у 73,9% лиц с нормальной массой тела и у 28,6% детей с избыточной массой тела ($\chi^2=25,5$, $df=1$, $p<0,001$).
4. Соотношение уровней экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в сторону преобладания TIMP-1 на 14-е сутки у животных с нормальной массой тела при использовании водного раствора молекулярного водорода и лечебного средства указывает на формирование оптимального тканетипического регенерата.
5. Использование водного раствора молекулярного водорода в качестве фактора регионального воздействия потенцирует миграцию тучных клеток в подраневую зону и их секреторные свойства в фазу пролиферации (7-е сут), как у животных с нормальным весом, так и с ожирением и сопровождается активацией фибриллогенеза.
6. Использование лечебного средства в качестве фактора регионального воздействия показало выраженный эффект ($\varepsilon^2 = 0,68-0,76$) ускорения репаративной регенерации кожи у экспериментальных животных с нормальной массой тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение индекса массы тела у мальчиков первого периода детского возраста дает возможность прогнозировать сроки восстановления целостности кожных покровов в зоне термического повреждения.
2. Выбор тактики лечебных мероприятий при терапии ожоговых повреждений кожи у мальчиков первого периода детского возраста следует проводить с учетом их индивидуальных антропометрических особенностей.
3. Полученные данные об активации клеток фибробластического дифферона и изменении морфологических характеристик волокон при репаративной регенерации кожи после термической травмы под действием различных региональных факторов расширяют современные представления о восстановительных процессах в покровных тканях.
4. Выявленная структурно-функциональная реакция тучноклеточной популяции углубляет знания о реактивности тучных клеток в регенераторных процессах и позволяет использовать этот пул клеток в оценке репаративной регенерации кожи.
5. Результаты проведенных исследований о репаративной регенерации в зоне термического повреждения, а также установленные зависимости планиметрических показателей от антропометрических характеристик мальчиков первого периода детского возраста следует учитывать в процессе преподавания возрастной анатомии человека, гистологии покровных тканей, а также соответствующих разделов дерматологии и комбустиологии.

Список источников

1. Алексеев А. А. Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, М. Г. Крутиков // Комбустиология. — 2018. — № 64. — С. 8-15.
2. Алексеева Н. Т. Особенности морфологической реакции тучных клеток при репаративной регенерации в коже под влиянием региональных факторов / Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк, А. А. Глухов. — DOI 10.20340/mv-mn.2014.0(3):20-30 // Морфологические ведомости. — 2014. — №3. — С. 20-30.
3. Алексеева Н. Т. Регенерация кожи: морфофункциональные аспекты / Н. Т. Алексеева, С. В. Ключкова, Д. Б. Никитюк. — DOI 10.18499/2225-7357-2015-4-3 // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2015. — Том 4, № 2. — С. 16-27.
4. Балко О. А. Особенности этиологии, патогенеза, течения и лечения хронического гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции (обзор литературы) / О. А. Балко, В. Г. Сапожников. — DOI 10.24411/2075-4094-2018-16265. — Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2018. — № 6. — URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-7.pdf>.
5. Биодegradуемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров в лечении обширной ожоговой травмы. (Клиническое исследование) / И. Н. Большаков, А. В. Еремеев, Д. В. Черданцев [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2011. — Том 14, №3 (38). — С. 56-62.
6. Бобрик А. В. Конституциональные особенности мужчин зрелого возраста с некоторой соматической патологией / А. В. Бобрик // Журнал ГрГМУ. — 2007. — №2. — С. 69-72
7. Будкевич Л. И. Особенности заживления ожоговых ран у детей различных конституциональных типов / Л. И. Будкевич, В. В. Сошкина, Т. С.

- Астамирова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — Том 9, №3. — С. 103-113.
8. Васильев А. А. Первые данные по анализу антропометрических показателей у детей старшего школьного возраста Оренбургской области / А. А. Васильев, Д. Н. Лященко // Медицинский вестник Башкортостана. — 2023. — Т. 18, № 4(106). — С. 81-83.
 9. Взаимодействие иммуноцитов в репаративной регенерации кожи / И. В. Рева, Г. В. Рева, Т. Ямамото [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9-3. — С. 453-459.
 10. Власов А. А. Применение коллаген – хитозановых раневых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов : специальность 14.01.17 «Хирургия», 14.03.02 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Власов Алексей Александрович ; Красноярская государственная медицинская академия имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. — Красноярск, 2010. — 24 с.
 11. Влияние новой мазевой композиции Ag/ТАГА и хитозан-геля на лечение экспериментальных ран различной этиологии / Т. В. Попова, Т. Г. Толстикова, А. Ю. Лятегин [и др.]. — DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-47-54 // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Том 15, №1. — С. 47-54.
 12. Влияние смеси ГЛС на ожоговые раны у крыс / К. В. Ноздрин, М. Г. Костяева, С. Л. Крот [и др.] // Ретиноиды. Альманах. — 2021. — Выпуск 36. — С. 59-64.
 13. Гистофармакологические исследования кожи / В. И. Ноздрин, Т. А. Белоусова, В. И. Альбанова [и др.]. — Москва : ЗАО "Ретиноиды", 2006. — 376 с.
 14. Глуткин А. В. Оценка состояния послеожоговой раны у детей после использования биопластического коллагенового материала / А. В. Глуткин, В. Г. Вакульчик. — DOI 10.25298/2221-8785-2020-18-3-309-314 //

- Журнал гродненского государственного медицинского университета. — 2020. — Том 18, №3. — С. 309-314.
15. Глуткин А. В. Первый опыт использования в Беларуси коллагенового биоматериала у детей раннего возраста при локальных термических ожогах кожи / А. В. Глуткин // Хирургия. Восточная Европа. — 2016 — Том 5, № 1 (17). — С. 91-98.
 16. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
 17. Елизарова Е .С. Характеристика анатомических компонентов соматотипа детей подросткового возраста в норме и при синдроме вегетативной дисфункции : специальность 14.03.01 «Анатомия человека» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Елизарова Елена Сергеевна ; Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2017. — 24 с.
 18. Жилинский Е. В. Нанотехнологии в здравоохранении – оценка рисков и стратегия безопасности / Е. В. Жилинский // Власть. — 2017. — №3. — С. 79-86.
 19. Изменение биологической активности ожогового экссудата человека в ходе заживления ожога / И. В. Воронкина, Н. В. Калмыкова, Н. А. Шарлаимова [и др.] // Цитология. — 2004 — Том 46, №4. — С. 361-375.
 20. Инновационные технологии организации и оказания медицинской помощи детям с термическими поражениями в результате чрезвычайных ситуаций / Л. И. Будкевич, В. В. Сошкина, Т. С. Астамирова [и др.] // Медицина катастроф. — 2012. — № 4 (80). — С. 29-32.
 21. К вопросу об анатомии плода и конституциональных особенностях беременных / Л. М. Железнов, Е. Д. Луцай, О. А. Леванова [и др.] // Анатомия в XXI веке – традиция и современность : материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 120-летию профессора М. Г. Привеса и 125-летию кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного

- медицинского университета имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург ; 16–18.05.2024). — Воронеж : Научная книга, 2024. — С. 80-83.
22. Калмин О. В. Медицинская антропология / О. В. Калмин, Т. Н. Галкина. — Москва : ИНФРА-М, 2020. — 411 с. — DOI 10.12737/1031598
23. Касумов Н. А. О. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения с антиоксидантом – аргосульфамом при термическом ожоге кожи / Н. А. О. Касумов, М. М. Мамедов, Ш. К. Мамедов. // Вестник хирургии Казахстана. — 2015. — № 3 (44).
24. Кетова Е. С. Фармакологическая активность новых производных цианотиоацетамида при экспериментальном алиментарном ожирении и введении дексаметазона: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кетова Е. С., 2024.
25. Клиническая оценка эффективности использования серебросодержащих раневых покрытий при лечении пострадавших с поверхностными ожогами / С. А. Еремеев, О. В. Чичков, А. В. Коваленко [и др.] // Вестник новгородского государственного университета. — 2012. — № 66 — С. 41-45.
26. Клиническая эффективность биопластического коллагенового материала «коллост» у детей с термической травмой (многоцентровое исследование) / Л. И. Будкевич, В. И. Ковальчук, А. В. Глуткин [и др.]. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — Т. 8, №3. — С. 34-44. DOI 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44
27. Комбинированное соматотипирование как информативная оценка физического развития в период обучения в военно-медицинском вузе / И. В. Гайворонский [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 29-35. – DOI 10.18499/2225-7357-2024-13-4-29-35.
28. Лечение травматической отслойки и дефектов покровных тканей / А. Н. Ивашкин, Д. В. Давыдов, Н. В. Загородний [и др.]. — 2-е издание,

- переработанное и дополненное. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 288 с.
29. Львов А. С. Соотношение конституции тела и нарушений в показателях здоровья студентов специальных медицинских групп / А. С. Львов, В. И. Шейко, Э. А. Глазков // Вестник проблем биологии и медицины. — 2015. — Том 1, № 4 (124). — С. 319-322.
30. Лященко Д. Н. Новые соматометрические данные мальчиков-подростков города Оренбурга / Д. Н. Лященко, А. А. Васильев, В. А. Артеменко // Анатомия в XXI веке - традиция и современность : материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 120-летию профессора М. Г. Привеса и 125-летию кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург ; 16–18.05.2024). — Воронеж: Научная книга, 2024. — С. 135–136.
31. Мартиросов Э. Г. Взаимообусловленность психических и соматических особенностей человека / Э. Г. Мартиросов // Актуальные проблемы морфологии : сборник научных трудов. — Красноярск, 2008. — Выпуск 7. — С. 69-79.
32. Место антропометрии в оценке физического развития организма человека / И. В. Гайворонский [и др.] // Морфология на рубеже веков : Материалы Всероссийской юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Героя Советского Союза генерал-майора медицинской службы профессора Е.А. Дыскина, Санкт-Петербург, 14 января 2023 года. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. — С. 45-48.
33. Митрофанова И. В. К вопросу об антропометрических нормативах женщин с беременностью после экстракорпорального оплодотворения / И. В. Митрофанова, Е. Д. Луцай // Оренбургский медицинский вестник. — 2024. — Том 12, № 4 (48). — С. 18-21.

34. Мнихович М. В. Экспериментально–морфологический анализ гистогенеза кожной раны под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения / М. В. Мнихович, Н. В. Еремин // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Том 20, № 2. — С. 113-120.
35. Морфологический анализ заживления ожоговой раны при применении коллаген-хитозанового раневого покрытия / А. К. Кириченко, И. Н. Большаков, А. Э. Али-Риза [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2012. — Том 154, № 11. — С. 652-656.
36. Морфология человека : учебное пособие для биологических специальностей вузов / под редакцией Б. А. Никитюка, В. П. Чтецова. — 2-е издание, переработанное и дополненное. — Москва : Издательство МГУ, 1990. — 342 с.
37. Морфофункциональные особенности здоровой кожи различной анатомической принадлежности и фототипов / Г. А. Петрова, И. Л. Шлишко, О. Е. Гаранина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2012. — № 4. — С. 57-62.
38. Николенко В. Н. Соматическая конституция и клиническая медицина / В. Н. Николенко, Д. Б. Никитюк, С. В. Клочкова. — Москва : Практическая Медицина, 2017. — 256 с.
39. Ноздрин В. И. Закономерности изменения толщины эпидермиса животных при воздействии стимуляторов регенерации / В. И. Ноздрин, А. С. Кинзирский, Т. А. Белоусова // Омский научный вестник. Морфологические науки – практической медицине. — 2004. — №1 (26). — С. 75-78.
40. Особенности регенерации кожных ран различной этиологии / В. Г. Шестакова, А. О. Буглак, Ю. В. Козловская, Р. Д. Павлов // Вестник Тверского государственного технического университета. Серия: Технические науки. — 2025. — № 1(25). — С. 102-107. — DOI 10.46573/2658-5030-2025-1-102-107.

41. Особенности репаративных гистогенезов в процессе комплексного лечения обширной гнойной раны кожи с применением композита "ЛитАр" / И. З. Гатиатуллин, А. А. Третьяков, С. Б. Фадеев [и др.]. // Морфология. — 2019. — Том 155, № 2. — С. 77. — DOI:10.17816/morph.102608
42. Оценка физического развития детей: методические рекомендации / Сост.: Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю.; Российская ассоциация эндокринологов. Москва, 2017. 54 с..
43. Патент № 2740618 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ дифференцированного выбора тактики лечения ожоговых ран на основе морфологического зонирования очага поражения : № 2019128684 : заявл. 12.09.2019 : опубл. 15.01.2021 / Соболева М. Ю., Алексеева Н. Т. — 7 с.
44. Патент № 2845754 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ выявления тучных клеток, ретикулярных и коллагеновых волокон при светлопольной микроскопии с использованием гистохимического комбинированного окрашивания гистологических препаратов : № 2024100000 : заявл. 31.07.2024 : опубл. 25.08.2025 / Атякшин Д. А., Шишкина В. В., Володькин А. В [и др.] ; заявитель ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. — 8 с.
45. Пахомова А. Е. Новый способ экспериментального моделирования термических ожогов кожи у лабораторных животных, отвечающий принципам Good laboratory practice (надлежащей лабораторной практики) / А. Е. Пахомова, Ю. В. Пахомова, Е. Е. Пахомова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 97.
46. Пашкова И. Г. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека / И. Г. Пашкова, И. В. Гайворонский, Д. Б. Никитюк. — Санкт-Петербург : Издательство "СпецЛит", 2019. — 159 с.

47. Петухов А. Б. Медицинская антропология: анализ и перспективы развития в клинической практике : учебно-методическое пособие / А. Б. Петухов, Д. Б. Никитюк, В. Н. Сергеев. — Москва : Медпрактика-М, 2015. — 512 с.
48. Предикторы висцерального ожирения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и нормальной массой тела / Т. О. Бродовская, Е. А. Ковин, О. В. Баженова [и др.]. // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Том 16, №2. — С. 29-35. — DOI 0.14341/omet9737
49. Различные методические подходы к изучению регенерации полнослойной кожной раны / А. О. Буглак, В. Г. Шестакова, А. А. Юсуфов [и др.] // Современные проблемы морфологии : материалы научно-практической конференции, посвященной памяти двух первых руководителей НМОАГЭ профессора Сергея Сергеевича Михайлова и академика РАМН и РАН Льва Львовича Колесникова, (Москва ; 21.11.2025). — Воронеж : Научная книга, 2025. — С. 48-50.
50. Рахманин Ю. А. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении / Ю. А. Рахманин, Н. А. Егорова, Р. И. Михайлова // Гигиена и санитария. — 2019. — №4 — С. 359-365.
51. Регенерация в хирургии / Д. В. Плечева, О. В. Галимов, В. М. Тимербулатов [и др.]. — Уфа, 2018. — 240 с.
52. Регенерация кожи: актуальные методы воздействия / Н. Т. Алексеева, С. В. Клочкова, Д. Б. Никитюк [и др.]. — Воронеж : Научная книга, 2015. — 300 с.
53. Результаты лечения пострадавших с ожогами кистей / С. А. Еремеев, К. Н. Мовчан, Е. В. Зиновьев [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2013. — № 4. — С. 124-136.
54. Результаты применения гидроксиапатитколлагенового композита в сравнении с другими методами комплексного лечения гнойных ран мягких тканей / И. З. Гатиатуллин, Н. Н. Шевлюк, А. А. Третьяков [и др.]

- // Оренбургский медицинский вестник. — 2019. — Том 7, № 2 (26).— С. 10-14.
- 55.Риск развития ожирения и хронического холецистита у мужчин и женщин с учетом соматотипа и пищевого поведения / Е. В. Жукова, Т. М. Семикина, Е. И. Кашкина [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 9 (157). — С. 26-31. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-26-31
- 56.Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм / Т. И. Романцова. — 2021. — Том 18, № 3. — С. 282-301. — DOI 10.14341/omet12748.
- 57.Сельская Б. Н. Влияние коллагенсодержащего препарата на морфологическое состояние кожи в эксперименте / Б. Н. Сельская, Л. А. Мусина, Ф. Х. Камиллов // Казанский медицинский журнал. — 2017. Том 98, №6. — С. 962-967. — DOI 10.17750/KMJ2017-962
- 58.Сергеев Ю. С. Конституция человека, конституциональные типы, аномалии конституции и диатезы у детей / Ю. С. Сергеев // Педиатрия. — 2005. — Том 84, №5. — С. 67-71.
- 59.Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде : [монография] / под ред. Е. А. Войновского, В. А. Мензула, Т. Г. Руденко. — Москва : редакция журнала "На боевом посту", 2015. — 271 с.
- 60.Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евглевский [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013.— № 12-2. — С. 361-365.
- 61.Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А. В. Майорова, Б. Б. Сысуев, И. А. Ханалиева [и др.]. // Фармация и фармакология. — 2018 — Том 6, №1. — С. 4-32. — DOI 10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
- 62.Урузбаев Р. М. Влияние супернатанта нитинола на регенерацию кожи при термических поражениях : специальность 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» : автореферат диссертации на соискание ученой

- степени кандидата медицинских наук / Урузбаев Ринат Муратович ; Тюменский государственный медицинский университет. — Тюмень, 2019. — 20 с.
63. Фидоровская Ю. С. Перспективы использования коллагеновых белков из гидробионтов в медицине и косметологии / Ю. С. Фидоровская, Е. О. Медушева // Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX). — 2019. — №1-2. — С. 90-96.
64. Характеристики индекса массы тела у мужчин разного возраста и соматотипов / К. Ш. Сакибаев, Д. Б. Никитюк, Н. Т. Алексеева [и др.]. // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2018. — Том. 7, № 3. — С. 51-55. — DOI 10.18499/2225-7357-2018-7-3-51-55
65. Чекмарев В. М. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного облучения и пленки DDBM в лечении ожоговой травмы у детей / В. М. Чекмарев, В. А. Мензул, В. Я. Шеншин // Альманах клинической медицины. — 2002. — № 5. — С. 153-155.
66. Чернигова С. В. Метаболические нарушения у животных с термическими ожогами / С. В. Чернигова, Ю. В. Чернигов, У. Ю. Сидельская // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. — 2016. — Том 1, № 9. — С. 341-344.
67. Шаблин Д. В. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евглевский // Фундаментальные исследования. — 2013 — №12-2 — С. 361-365.
68. Шнякина Т. Н. Местное лечение термических ожогов у собак в эксперименте / Т. Н. Шнякина, Н. М. Безина, Н. П. Щербаков // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2016. — № 12 (146). — С. 107-111.
69. Щербак В. А. Диатезы и аномалии конституции у детей / В. А. Щербак, Н. А. Хамина, Н. М. Щербак // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 3. — С. 75-79.

70. Экспериментальное исследование специфической фармакологической активности мази Видестим / В. И. Ноздрин, А. Н. Яцковский, К. С. Гузев [и др.] // Ретиноиды. Альманах. — 2000. — Выпуск 8. — С. 11-16.
71. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / В. А. Ступин, Е. В. Силина, В. А. Горский [и др.]. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2018. — № 6. — С. 91-100. — DOI 10.17116/hirurgia2018691-100
72. Ятманов А. Н. Применение биоактивных наноматериалов при раневом процессе / А. Н. Ятманов, Н. Г. Венгерович // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения : труды Шестой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург ; 24-26.11.2011 года). — Санкт-Петербург : Издательство Политехнического университета, 2011. — С. 228-230.
73. Яцковский А. Н. Влияние некоторых лекарственных препаратов на репаративные процессы в коже / А. Н. Яцковский, А. С. Кинзирский, Т. А. Белоусова // Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей : материалы научной конференции. — 2001. — С. 93-94.
74. A longitudinal study of bone gains in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates / J. Cadogan, A. Blumsohn, M. E. Barker [et al.]. // Journal of Bone and Mineral Research, Volume 13, Issue 10. — P. 1602-1612. — DOI 10.1359/jbmr.1998.13.10.16021998
75. Abbasi A. Dermal adipocytes: From irrelevance to metabolic and cellular protagonists / I. L. Kruglikov, Ph. E. Scherer. — Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. — 2016. — Volume 27, Issue 1. — DOI 10.1016/j.tem.2015.11.002.
76. Abraham S. N. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens / S. N. Abraham, A. L. St. John. // Nature Reviews Immunology. — 2010. — Volume 10, Issue 6. — P. 440-452. — DOI 10.1038/nri2782

77. Acetabular wall indices help to distinguish acetabular coverage in asymptomatic adults with varying morphologies / L. A. Anderson, M. B. Anderson, J. A. Erickson [et al.]. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2017. — Volume 475, Issue 4. — P. 1027-1033. — DOI 10.1007/s11999-016-5153-0
78. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation / A. Bouloumié, C. Sengenès, G. Portolan [et al.]. — Text : electronic // *Diabetes*. — 2001. — Volume 50. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78799-w>. — DOI 10.2337/diabetes.50.9.2080.
79. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages / G. Hoeffel, Y. Wang, M. Greter [et al.]. // *Journal of Experimental Medicine*. — 2012. — Volume 209, Issue 6. — P. 1167-1181. — DOI 10.1084/jem.20120340
80. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study / V. Marcos-Garcés, P. M. Aguilar, C. B. Serrano [et al.]. // *Journal of Anatomy*. — 2014. — Volume 225, Issue 1. — P. 98-108. — DOI 10.1111/joa.12186
81. Age-related differences in human skin proteoglycans / D. A. Carrino, A. Calabro, A. B. Darr [et al.]. // *Glycobiology*. — 2011. — Volume 21, Issue 2. — P. 257-268. — DOI 10.1093/glycob/cwq162
82. Almine J. F. Elastin signaling in wound repair / J. F. Almine, S. G. Wise, A. Weiss. // *Birth Defects Research, Part C: Embryo Today: Reviews*. — 2012. — Volume 96, Issue 3. — P 248-257. — DOI 10.1002/bdrc.21016
83. Altered ECM deposition by diabetic foot ulcer-derived fibroblasts implicates fibronectin in chronic wound repair / A. G. Maione, A. Smith, O. Kashpur [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. — 2016. — Volume 24, Issue 4. — P. 630-643. — DOI 10.1111/wrr.12437

84. Amălinei C. Biology of metalloproteinases / C. Amălinei, I. D. Căruntu, R. A. Bălan / Romanian Journal of Morphology and Embryology. — 2007. — Volume 48, № 4. — P. 323–334.
85. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors / N. J. Trengove, M. C. Stacey, S. MacAuley [et al.]. // Wound Repair and Regeneration. — 1999. — Volume 7, Issue 6. — P. 442-452. — DOI 10.1046/j.1524-475x.1999.00442.x
86. Anti-inflammatory action of keratinocyte-derived vaspin: relevance for the pathogenesis of psoriasis / A. Saalbach, J. Tremel, D. Herbert [et al.]. // The American Journal of Pathology. — Volume 186, Issue 3. — P. 639-651. — DOI 10.1016/j.ajpath.2015.10.030
87. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats / J. M. De Moraes, D. Eterno de Oliveira Mendonça, V. B. Moura [et al.]. // Lasers in Medical Science. — 2013. — Volume 28, Issue 4. — P. 1169-1176. — DOI 10.1007/s10103-012-1213-1
88. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? / C. Overed-Sayer, L. Rapley, T. Mustelin [et al.]. / Frontiers in Pharmacology. — 2013. — Volume 4. — P. 174. — DOI /10.3389/fphar.2013.00174
89. Assessment of burn depth and burn wound healing potential / S. Monstrey, H. Hoeksema, J. Verbelen [et al.]. // Burns. — 2008. — Volume 34, Issue 6. — P. 761-769. — DOI 10.1016/j.burns.2008.01.009
90. Atiakshin D. Mast cells and collagen fibrillogenesis / D. Atiakshin, I. Buchwalow, M. Tiemann. // Histochemistry and Cell Biology — 2020. — Volume 154, № 1. — P. 21-40. — DOI 10.1007/s00418-020-01875-9
91. Avram M. M. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 1. Introduction / M. M. Avram, A. Sh. Avram, W. D. James. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2005. — Volume 56, Issue 4. — P. 472-492. — DOI 10.1016/j.jaad.2005.05.014
92. Ballmer-Hofer K. Vascular Endothelial Growth Factor, from Basic Research to Clinical Applications / K. Ballmer-Hofer. — Text : electronic // International

- Journal of Molecular Sciences. — Volume 19, Issue 12. — URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6320928/>. — DOI 10.3390/ijms19123750.
93. Bates-Jensen B. M. Validity and reliability of the Pressure Sore Status Tool / B. M. Bates-Jensen , D. L. Vredevoe , M. L. Brecht // Decubitus. — 1992. — Volume 5, Issue 6. — P. 20–28.
94. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles / M. Ichihara, S. Sobue, M. Ito [et al.]. — Text : electronic // Medical Gas Research. — 2015. — Volume 5. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13618-015-0035-1>. — DOI 10.1186/s13618-015-0035-1.
95. Berthod F. Fibroblasts and keratinocytes in a three-dimensional reconstructed skin transplanted on nude mice / S. Werner, T. Krieg, H. Smola. // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. — 2007. — Volume 10, Issue 2. — P. 63-67. — DOI 10.1038/sj.jid.5700786
96. Bhattacharyya S. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities / S. Bhattacharyya, J. Wei, J. Varga. // Nature Reviews Rheumatology. — 2012. — Volume 8. — P. 42-54. — DOI 10.1038/nrrheum.2011.149
97. Biglycan- and sphingosine kinase-1 signaling crosstalk regulates the synthesis of macrophage chemoattractants / L. T.-H. Hsieh, M.-V. Nastase, H. Roedig [et al.]. — Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. — 2016. — Volume 18, Issue 3. — URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/595>. DOI 10.3390/ijms18030595.
98. Biological mechanisms of chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen / V. A. Stupin, R. B. Gabitov, T. G. Sinelnikova [et al.]. // Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. — 2018. — Volume 19, Issue 4. — P. 373-382. — DOI 10.2478/sjecr-2018-0077
99. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases / D. D. Metcalfe, R Pawankar, S. J. Ackerman [et

- al.]. // World Allergy Organization Journal. — 2016. — Volume 9. — P. 7. — DOI 10.1186/s40413-016-0094-3
100. Boulais N. Merkel cells / N. Boulais, L. Misery. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2007. — Volume 57, Issue 1. — P. 147-165. — DOI 10.1016/j.jaad.2007.02.009
101. Bradding P. Mast cells in asthma - state of the art / P. Bradding, G. Arthur. // Clinical & Experimental Allergy. — 2016. — Volume 46, Issue 2. — P. 194-263. — DOI 10.1111/cea.12675
102. Bradshaw A. D. Diverse biological functions of the SPARC family of proteins / A. D. Bradshaw. // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2012. — Volume 44, Issue 3. — P. 480-488. — DOI 10.1016/j.biocel.2011.12.021
103. Brew K. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity / K. Brew, H. Nagase. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research. — 2010. — Volume 1803, Issue 1. — P. 55-71. — DOI 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003
104. Brincat M. P. Estrogens and the skin / M. P. Brincat, Y. M. Baron, R. Galea // Climacteric. — 2005. — Volume 8, Issue 2. — P. 110-123.
105. Brown M.A. Mast cells and innate lymphoid cells: Underappreciated players in CNS autoimmune demyelinating disease / M. A. Brown, R. B. Weinberg. // Frontiers in Immunology. — 2018. — Volume 9. — P. 514. — DOI 10.3389/fimmu.2018.00514
106. Bruckner-Tuderman L. Disorders of the cutaneous basement membrane zone—The paradigm of epidermolysis bullosa / L. Bruckner-Tuderman, C. Has. // Matrix Biology. —2014. — Volume 33. — P. 29–34. — DOI 10.1016/j.matbio.2013.07.007
107. Bruckner-Tuderman L. Disorders of the cutaneous basement membrane zone—The paradigm of epidermolysis bullosa / L. Bruckner-Tuderman, C. Has. // Matrix Biology.— 2014. — Volume 33. — P. 29-34. — DOI 10.1016/j.matbio.2013.07.007

108. Caley M. P. Metalloproteinases and wound healing / M. P. Caley, V. L. C. Martins, E. A. O'Toole. // *Advances in Wound Care*. — 2015. — Volume 4, Issue 4. — P. 225-234. — DOI 10.1089/wound.2014.0581
109. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers / M. S. Agren, W. H. Eaglstein, M. W. Ferguson [et al.]. // *Acta Dermato-Venereologica*. — 2000. — Supplement 210. — P. 3-17. — DOI 10.1080/00015555210317
110. Characteristics of the aging skin / M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner [et al.]. // *Advances in Wound Care*. — 2013. — Volume 2, Issue 1. — P. 5-10. — DOI 10.1089/wound.2011.0356
111. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification / D. Atiakshin, V. Samoilova, I. Buchwalow [et al.]. // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2017. — Volume 147, Issue 6. — 683-694. — DOI 10.1007/s00418-017-1547-7
112. Chen W. Y. Characterization of biologic properties of wound fluid collected during early stages of wound healing / W. Y. Chen, A. A. Rogers, M. J. Lydon. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1992. — Volume 99, Issue 5.— P. 559-564. — DOI 10.1111/1523-1747.ep12616157
113. Clausen B. E. Functional specialization of skin dendritic cell subsets in regulating T cell responses / B. E. Clausen, P. Stoitzner. // *Frontiers in Immunology*. — 2015. — Volume 6. — P. 534. — DOI 10.3389/fimmu.2015.00534
114. Collagen fibril assembly and function / D. F. Holmes, Y. Lu, T. Starborg [et al.]. // *Current Topics in Developmental Biology*. — 2018. — Volume 130. — P. 107-142. — DOI 10.1016/bs.ctdb.2018.02.004
115. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin / G. J. Fisher, T. Quan, T. Purohit [et al.]. // *The American Journal of Pathology*. — 2016. — Volume 174, Issue 1. — P. 101-114. — DOI 10.2353/ajpath.2009.080599

116. Collagen VI at a glance / M. Cescon, F. Gattazzo, P. Chen [et al.]. // *Journal of Cell Science*. — 2015. — Volume 128, Issue 19. — P. 3525-3531. — DOI 10.1242/jcs.169748
117. Collagenase expression is rapidly induced in wound-edge keratinocytes after acute injury in human skin, persists during healing, and stops at re-epithelialization / M. Inoue, G. Kratz, A. Haegerstrand. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1995. — Volume 104, Issue 4. — P. 479-483. — DOI 10.1111/1523-1747.ep12605917
118. Coxa profunda: is the deep acetabulum overcovered? / L. A. Anderson, A. L. Kapron, S. K. Aoki [et al.]. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2012. — Volume 470, Issue 12. — P. 3375-3382. — DOI 10.1007/s11999-012-2507-0
119. Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing / M. Pakyari, A. Farrokhi, M. K. Maharlooei [et al.]. // *Advances in Wound Care*. — 2013. — Volume 2, Issue 5. — P. 215–224. — DOI 10.1089/wound.2012.0406
120. Crivellato E. The mast cell: an evolutionary perspective / E. Crivellato, D. Ribatti. // *Biological Reviews*. — 2010. — Volume 85, Issue 2. — P. 347-360. — DOI 10.1111/j.1469-185X.2009.00105.x
121. Crawford P. E. Guideline for management of wounds in patients with lower-extremity venous disease / P. E. Crawford, M. Fields-Varnado, WOCN Society. // *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. — 2011. — Volume 38, Issue 2. — P. 196–206. — DOI 10.1097/WON.0b013e31820b2e8a
122. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies / R. Moll, A. Löwe, J. Laufer // *The American Journal of Pathology*. — 1992. — Volume 140, № 2. — 427-447.
123. Dahlin J. S. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues / J. S. Dahlin, J. Hallgren // *Molecular Immunology*. — 2015. — Volume 63, Issue 1. — P. 9-17. — DOI 10.1016/j.molimm.2014.01.018

124. Decorin interacting network: A comprehensive analysis of decorin-binding partners and their versatile functions / M. A. Gubbiotti, S. D. Vallet, S. Ricard-Blum [et al.] // *Matrix Biology*. — 2016. — Volume 55. — P. 7-21. — DOI 10.1016/j.matbio.2016.09.009
125. Demircan M. Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial burns / M. Demircan, T. Cicek, M. I. Yetis. // *Burns*. — 2015. — Volume 41, Issue 6. — P. 1268-1274. — DOI 10.1016/j.burns.2015.01.007
126. Diegelmann R.F. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing / R. F. Diegelmann, M. C. — DOI 10.2741/1184 // *EvansFrontiers in Bioscience*. — 2004. — Volume 9. — P. 283-289.
127. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair / R. R. Driskell, B. M. Lichtenberger, E. Hoste [et al.]. // *Nature*. — 2013. — Volume 504, Issue 7479. — P. 277-281. — DOI 10.1038/nature12783
128. Distinct populations of basal keratinocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds / U. K. Saarialho-Kere, A. P. Pentland, H. Birkedal-Hansen [et al.]. // *Journal of Clinical Investigation*. — 1994. — Volume 94, Issue 1. — P. 179-88. — DOI 10.1172/JCI117351
129. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds / M. Vaalamo, L. Mattila, N. Johansson [et al.]. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1997. — Volume 109, Issue 1. — P. 196-101. — DOI 10.1111/1523-1747.ep12276722
130. Driskel R. R. Understanding fibroblast heterogeneity in the skin / Ryan R Driskell, F. M. Watt. // *Trends in Cell Biology*. — 2015. — Volume 25, Issue 2. — P. 92-99. — DOI 10.1016/j.tcb.2014.10.001

131. Dvorak A. M. Ultrastructural studies of human basophils and mast cells / A. M. Dvorak. // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. — 2005. — Volume 53, Issue 9. — P. 1043-1070. — DOI 10.1369/jhc.5R6647.2005
132. Ectopic localization of matrix metalloproteinase-9 in chronic cutaneous wounds / U. Mirastschijski, U. Impola, T. Jahnke [et al.]. // *Human Pathology*. — 2002 — Volume 33, Issue 3. — P 355-364. — DOI 10.1053/hupa.2002.32221
133. Egawa G. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march / G. Egawa, K. Kabashima. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2016. — Volume 138 ,Issue 2 — P. 350 -358.e1 — DOI 10.1016/j.jaci.2016.06.002
134. Elastic fibres in health and disease / A. K. Baldwin, A. Simpson, R. Steer [et al.]. — Text : electronic // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. — 2013. — Volume 15. — URL: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/82C47BA5781BD354DC48CFEABE8D5A5A/S1462399413000094a.pdf/elastic-fibres-in-health-and-disease.pdf>. — DOI 10.1017/erm.2013.9.
135. Elias P.M. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis / P. M. Elias, J. S. Wakefield. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2014. — Volume 134, Issue 4. — P. 781-791. — DOI 10.1016/j.jaci.2014.05.048
136. Embryonic maturation of epidermal Merkel cells is controlled by a redundant transcription factor network / C. N. Perdigo, E. S. Bardot, V. J. Valdes [et al.]. // *Development*. — 2014. — Volume 141, Issue 24. — P. 4690-4696. — DOI 10.1242/dev.112169
137. Eming S. A. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / S. A. Eming, P. Martin, M. Tomic-Canic. // *Science Translational Medicine*. — 2014. — Volume 6, Issue 265. — P. 265sr6. — DOI 10.1126/scitranslmed.3009337

138. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors / S. Maksimovic, M. Nakatani, Y. Baba [et al.]. // *Nature*. — 2014. — Volume 509, Issue 7502. — P. 617-621. — DOI 10.1038/nature13250
139. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors / S. Maksimovic, M. Nakatani, Y. Baba [et al.]. // *Nature*. — 2014. — Volume 509, Issue 7502. — P. 617-621. — DOI 10.1038/nature13250
140. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis / A. V. Keymeulen, G. Mascré, Kh. K. Youseff [et al.]. // *Journal of Cell Biology*. — 2009. — Volume 187, Issue 1. — P. 91-100. — DOI 10.1083/jcb.200907080
141. Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum / M. Yokouchi, A. Kubo, H. Kawasaki [et al.]. // *Journal of Dermatological Science*. — 2015. — Volume 77, Issue 1. — P. 28-36. — DOI 10.1016/j.jdermsci.2014.11.007
142. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone / C. Has, A. Nyström, A. H. Saeidian [et al.]. // *Matrix Biology*. — 2018. — Volume 71-72. — P. 313-329. — DOI 10.1016/j.matbio.2018.04.001
143. Evidence for distinct populations of human Merkel cells / A.-C. Eispert, F. Fuchs, J. M. Brandner [et al.]. // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2009. — Volume 132, Issue 1. — P. 83-93. — DOI 10.1007/s00418-009-0578-0
144. Exosomes released by keratinocytes modulate melanocyte pigmentation / A. L. Cicero, C. Delevoye, F. Gilles-Marsens [et al.]. — Text : electronic // *Nature Communications*. — 2015. — Volume 6. — URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms8506>. — DOI 10.1038/ncomms8506.
145. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 during early human wound healing / T. Salo, M. Mäkelä, M. Kylmäniemi [et al.] // *Laboratory Investigation*. — 1994.— Volume 70, Issue 2. — P. 176-182.
146. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients / R. Lobmann, A. Ambrosch, G. Schultz

- [et al.]. // *Diabetologia*. — 2002. — Volume 45, Issue 7 — P.1011-1016. — DOI 10.1007/s00125-002-0868-8
147. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system / D. F. Dwyer, N. A. Barrett, K. F. Austen [et al.]. // *Nature Immunology*. — 2016. — Volume 17, Issue 7. — P. 878-887. — DOI 10.1038/ni.3445
148. Extracellular matrix structure / A. D. Theocharis, S. S. Skandalis, Ch. Gialeli [et al.]. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2016. — Volume 97. — P. 4-27. — DOI 10.1016/j.addr.2015.11.001
149. Fantini F. Neurochemical markers in human cutaneous Merkel cells. An immunohistochemical investigation / F. Fantini, O. Johansson. // *Experimental Dermatology*. — 1995. — Volume 4, Issue 6. — 365-371. — DOI 10.1111/j.1600-0625.1995.tb00061.x
150. Femoral Morphology in the Dysplastic Hip: Three-dimensional Characterizations with CT / J. Wells, J. J. Nepple, K. Crook [et al.]. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2017. — Volume 475, Issue 4. — P. 1045-1054. — DOI 10.1007/s11999-016-5137-0
151. FGF signalling controls the specification of hair placode-derived SOX9 positive progenitors to Merkel cells / M. B. Nguyen, I. Cohen, V. Kumar [et al.]. — Text : electronic // *Nature Communications*. — 2018. — Volume 9, Issue 1. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04399-y>. — DOI 10.1038/s41467-018-04399-y.
152. Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors / J. Thomson, M. Singh, A. Eckersley [et al.]. // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. — 2019. — Volume 89. — P. 109-117. — DOI 10.1016/j.semcdb.2018.07.016
153. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? / M Flanagan. // *Journal of Wound Care*. — 2003. — Volume 12, Issue 5. — P. 189–194. — DOI 10.12968/jowc.2003.12.5.26493

154. Focal adhesion kinase links mechanical force to skin fibrosis via inflammatory signaling / V. W Wong, K. C. Rustad, S. Akaishi [et al.]. // *Nature Medicine*. — 2012. — Volume 18, Issue 1. — P. 148-152. — DOI 10.1038/nm.2574
155. Forsythe P. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses / P. Forsythe, J. Bienenstock. // *Chemical Immunology and Allergy*. — 2012. Volume 98. —P. 196-221. — DOI 10.1159/000336523
156. Fully automatic wound segmentation with deep convolutional neural networks / Ch. Wang, D. M. Anisuzzaman, V. Williamson [et al.]. — Text : electronic // *Scientific Reports*. — 2020. — Volume 10, Issue 1. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78799-w>. DOI 10.1038/s41598-020-78799-w.
157. Galli S. J. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils / S. J. Galli, N. Borregaard, T. A. Wynn. // *Nature Immunology*. — 2011. — Volume 12, Issue 11. — P. 1035-1044. — DOI 10.1038/ni.2109
158. Gelse K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. / K. Gelse, E. Pöschl, T. Aigner. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2003. — Volume 55, Issue 12. — P. 1531-1546. — DOI 10.1016/j.addr.2003.08.002
159. Geoffrey C. G. Wound repair and regeneration. / S. Werner, Y. Barrandon, M. T. Longaker. // *Nature*. — 2008. — Volume 453, № 7193. — P. 314-321. — DOI 10.1038/nature07039
160. Gilfillan A. M. Integrated signalling pathways for mast-cell activation / A. M. Gilfillan, Ch. Tkaczyk. // *Nature Reviews Immunology*. — 2006. — Volume 6, Issue 3. — P. 218-230. — DOI /10.1038/nri1782
161. Gethin G. Wound measurement comparing the use of acetate tracings and Visitrak digital planimetry / G. Gethin, S. Cowman S. // *Journal of Clinical Nursing*. — 2006. — Volume 15. — P. 422–427. — DOI 10.1111/j.1365-2702.2006.01364.x

162. Gill S. E. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing / S. E. Gill, W.C. Parks. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. — 2008. — Volume 40, Issue 6-7. — P. 1334-1347. — DOI 10.1016/j.biocel.2007.10.024
163. Gingiva equivalents secrete negligible amounts of key chemokines involved in Langerhans cell migration compared to skin equivalents / I. J. Kosten, J. K. Buskermolen, S. W. Spiekstra [et al.]. — Text : electronic // *Journal of Immunology Research*. — 2015. — Volume 2015. — URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4619927/pdf/JIR2015-627125.pdf>. — DOI 10.1155/2015/627125.
164. Gkogkolou P. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? / P. Gkogkolou, M. Böhm. — DOI 10.4161/derm.22028 // *Dermato-Endocrinology*. — 2012. — Volume 4, Issue 3. — P. 259-270.
165. Gonzales K. A. Skin and its regenerative powers: an alliance between stem cells and their niche / K. A. U. Gonzales, E. Fuchs. // *Developmental Cell*. — 2017. — Volume 43, Issue 4. — P. 387-401. — DOI 10.1016/j.devcel.2017.10.001
166. Goossens A. New wound dressings: classification, tolerance / A. Goossens, M. B. Cleenewerck. // *European Journal of Dermatology*. — 2010. — Volume 20, Issue 1. — P. 24-26. — DOI 10.1684/ejd.2010.0835
167. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. — 2008. — Volume 16, Issue 5. — P. 585-601. — DOI 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
168. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers / D. L. Steed, Ch. Attinger, Th. Colaizzi [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. — 2006 — Volume 14, Issue 6. — P. 680–692. — DOI 10.1111/j.1743-2897.2006.00176.x
169. Guo S. Factors affecting wound healing / S. Guo, L. A. Dipietro. // *Journal of Dental Research*. — 2010. — Volume 89, Issue 3. — P. 219-229. — DOI 10.1177/0022034509359125

170. Halata Z. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results / Z. Halata, M. Grim, K. I. Bauman. // *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. — 2003. — Volume 271, Issue 1. — P. 225-239. — DOI 10.1002/ar.a.10029
171. Haydont V. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics / V. Haydont, B. A. Bernard, N. O. Fortunel. // *Mechanisms of Ageing and Development*. — 2019. — Volume 177. — P. 150-156. — DOI 10.1016/j.mad.2018.03.006
172. Hemogenic endothelial fate mapping reveals dual developmental origin of mast cells / R. Gentek, C. Ghigo, G. Hoeffel [et al.]. // *Immunity*. — 2018. — Volume 48, Issue 6. — P. 1160-1171. — DOI 10.1016/j.immuni.2018.04.025
173. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair / B. Hinz. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2007. — Volume 127, Issue 3. — P. 526-537. — DOI 10.1038/sj.jid.5700613
174. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues / M. J. Hosen, A. Lamoen, A. De Paepe [et al.]. — Text : electronic // *Scientifica*. — 2012. Volume 2012. — URL:
https://www.academia.edu/118509054/Histopathology_of_Pseudoxanthoma_Elasticum_and_Related_Disorders_Histological_Hallmarks_and_Diagnostic_Clues. — DOI 10.6064/2012/598262.
175. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders /G. S. Hotamisligil. // *Nature*. — 2006. — Volume 444, Issue 7121. — P. 860–867. — DOI 10.1038/nature05485
176. Hsu Y. C. Emerging interactions between skin stem cells and their niches / Y.-Ch. Hsu, L. Li, E. Fuchs. // *Nature Medicine* — 2014. — Volume 20, Issue 8. — P. 847-856. — DOI 10.1038/nm.3643

177. Huang L. Molecular hydrogen: a therapeutic antioxidant and beyond / L. Huang. // *Medical Gas Research*. — 2016. — Volume 6, Issue 4. — P. 2192–2222. — DOI 10.4103/2045-9912.196904
178. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells / J. Seneschal, R. A. Clark, A. Gehad [et al.]. // *Immunity*. — 2012. — Volume 36, Issue 5. — P. 873-884. — DOI 10.1016/j.immuni.2012.03.018
179. Human Langerhans cells express a specific TLR profile and differentially respond to viruses and Gram-positive bacteria / V. Flacher, M. Bouschbacher, E. Verronèse [et al.]. // *Journal of Immunology*. — Volume 177, Issue 11 — P. 7959-7967. — DOI 10.4049/jimmunol.177.11.7959
180. Human Merkel cells—aspects of cell biology, distribution and functions / I. Moll, M. Roessler, J. M. Brandner European [et al.]. // *Journal of Cell Biology*. — 2005. — Volume 84, Issue 2-3. — P. 259-271. — DOI 10.1016/j.jcb.2004.12.023
181. Human skin stem cells and the ageing process / Ch. C. Zouboulis, J. Adjaye, H. Akamatsu [et al.]. // *Experimental Gerontology*. — 2008. — Volume 43, Issue 11. — P. 986-997. — DOI 10.1016/j.exger.2008.09.001
182. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy / Ch. K. Sen, G. M. Gordillo, S. Roy [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. — 2009. — Volume 17, Issue 6. — P. 763–771. — DOI 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
183. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.]. // *Nature Medicine*. — 2007. — Volume 13. — P. 688-694. — DOI 10.1038/nm1577
184. Hydrogen as a new class of radioprotective agent / L. Qian, J. Shen, Y. Chuai [et al.]. // *International Journal of Biological Sciences*. — 2013. — Volume 9. — P. 887-894. — DOI 10.7150/ijbs.6889
185. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis / M. Kajiya, K. Sato, M. J. Silva [et al.]. // *Biochemical and*

- Biophysical Research Communications. — 2009. — Volume 386, Issue 2. — P. 316-321. — DOI 10.1016/j.bbrc.2009.06.024
186. Identification of epidermal progenitors for the Merkel cell / S.-H. Woo, M. Stumpfova, U. B. Jensen [et al.]. // *Development*. — 2010. — Volume 37, Issue 23. — P. 3965-3971. — DOI 10.1242/dev.055970
187. Iggo A. The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin / A. Iggo, A. R. Muir. // *The Journal of Physiology*. — 1969. — Volume 200, Issue 3. — P. 763-796. — DOI 10.1113/jphysiol.1969.sp008721
188. In vivo evaluation of the skin tensile strength by the suction method: pilot study coping with hysteresis and creep extension / G. E. Piérard, S. Piérard, Ph. Delvenne [et al.].— Text : electronic // *International Scholarly Research Notices. Dermatology*. — 2013. Volume 4. — URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2013/841217?utm_medium=article&utm_source=researchgate.net. — DOI 10.1155/2013/841217.
189. Iozzo R. V. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans / R. V. Iozzo, L. Schaefer // *Matrix Biology*. — 2015. — Volume 42. — P. 11-55.
190. Iozzo R. V. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans / R. V. Iozzo, L. Schaefer. // *Matrix Biology*. — 2015. — Volume 42. — P. 11-55. — DOI 10.1016/j.matbio.2015.02.003
191. Irvine A. D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / A. D. Irvine, W. H. I. McLean, D. Y. M. Leung. // *New England Journal of Medicine* — 2011. — Volume 365, Issue 14 — P. 1315-1327. — DOI 10.1056/NEJMra1011040
192. Is there a role for mast cells in psoriasis? / I. T. Harvima, G. Nilsson, M.-M. Suttle [et al.]. // *Archives of Dermatological Research*. — 2008. — Volume 300, Issue 9. — P. 461-478. — DOI 10.1007/s00403-008-0874-x
193. Jumper N. Functional histopathology of keloid disease / N. Jumper, R. Paus, A. Bayat. // *Histology and Histopathology*. — 2015. — Volume 30. — P. 1033-1057. — DOI 10.14670/HH-11-624

194. Kantor J. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks / J. Kantor, D. J. Margolis. // *British Journal of Dermatology*. — 2000. — Volume 142, Issue 5. — P. 960–964. — DOI 10.1046/j.1365-2133.2000.03478.x
195. Kantor J. Expected healing rates for chronic wounds / J. Kantor, D. J. Margolis // *Wounds*. — 2000. — Volume 12, Issue 6. — P. 155–158.
196. Kaplan D. H. Ontogeny and function of murine epidermal Langerhans cells / D. H Kaplan. // *Nature Immunology*. — 2017. — Volume 18, Issue 10. — P. 1068-1075. — DOI 10.1038/ni.3815
197. Karamanou K. Lumican as a multivalent effector in wound healing / K. Karamanou, G. Perrot, F.-X. Maquart. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2018. — Volume 129. — P. 344-351. — DOI 10.1016/j.addr.2018.02.011
198. Kasperkiewicz M. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment / M. Kasperkiewicz, D. Zillikens, E. Schmidt. // *Autoimmunity*. — 2018. — Volume 45, Issue 1. — P. 55-70. — DOI 10.3109/08916934.2011.606447
199. Kawamura T. Application of Molecular Hydrogen as a Novel Antioxidant in Sports Science / T. Kawamura, K. Higashida, I. Muraoka. — Text : electronic // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — 2020. — Volume 2020, Issue 1. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2020/2328768> — DOI 10.1155/2020/2328768.
200. Kielty C. Elastic fibres / C. Kielty, M. Sherratt, C. Shuttleworth. // *Journal of Cell Science*. — 2002. — Volume 115, Issue 14. — P. 2817-2828. — DOI 10.1242/jcs.115.14.2817
201. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history / C. Has, D. Castiglia, M. del Rio [et al.]. // *Human Mutation*. — 2011. — Volume 32, Issue 11. — P. 1204-1212. — DOI 10.1002/humu.21576
202. Kolarsick P. A. Anatomy and physiology of the skin / P. A. Kolarsick, M. A. Kolarsick, C. Goodwin. // *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. —

2011. — Volume 3, Issue 4. — P. 203-213. — DOI 10.1097/JDN.0b013e3182274a98
203. Kretzschmar K. Markers of epidermal stem cell subpopulations in adult mammalian skin / K. Kretzschmar, F. M. WattCold. — Text : electronic // Spring Harbor Perspectives in Medicine. —2014. — Volume 4, Issue 10. — URL:
<https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/10/a013631.full.pdf+html>.
— DOI 10.1101/cshperspect.a013631.
204. Krieg T. The extracellular matrix of the dermis: flexible structures with dynamic functions / T. Krieg, M. Aumailley. // Experimental Dermatology. — 2011. — Volume 20, Issue 8. — P. 689-695. — DOI 10.1111/j.1600-0625.2011.01313.x
205. Krystel-Whittemore M. Mast cell: A multi-functional master cell / M. Krystel-Whittemore, K. N. Dileepan, J. G. Wood. — Text : electronic // Frontiers in Immunology. — 2016. — Volume 6. — URL:
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2015.00620/full>. — DOI 10.3389/fimmu.2015.00620.
206. Langerhans cells are generated by two distinct PU.1-dependent transcriptional networks / M. Chopin, C. Seillet, S. Chevrier [et al.]. // Journal of Experimental Medicine. — 2013. — Volume 210, Issue 13. — P. 2967-2980. — DOI 10.1084/jem.20130930
207. Lean body mass and bone mineral density in physically exercising postmenopausal women / T. Douchi, T. Matsuo, H. Uto [et al.]. // Maturitas. — 2003. — Volume 45, Issue 3. — P. 185-190. — DOI 10.1016/S0378-5122(03)00144-5
208. Lipid droplets in activated mast cells - a significant source of triglyceride-derived arachidonic acid for eicosanoid production / A. Dichlberger, S. Schlager, P. T. Kovanen. // European Journal of Pharmacology. — 2014. — Volume 785. — P. 59-69. — DOI 10.1016/j.ejphar.2015.07.020

209. Lumeng C. N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / C. N. Lumeng, J. L. Bodzin, A. R. Saltiel. // *Journal of Clinical Investigation*. — 2007. — Volume 117, Issue 1. — P. 175–184. — DOI 10.1172/JCI29881
210. Lynch M. D. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease / M. D. Lynch, F. M. Watt. // *Journal of Clinical Investigation*. — 2018. — Volume 128, Issue 1. — P. 26-35. — DOI 10.1172/JCI93555
211. Makrantonaki E. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art / E. Makrantonaki, C. C. Zouboulis. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2007. — Volume 1119, Issue 1. — P. 40-50. — DOI 10.1196/annals.1404.027
212. Maksimovic S. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor / S. Maksimovic, Y. Baba, E. A. Lumpkin. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2013. — Volume 1279, Issue 1. — P. 13-21. — DOI 10.1111/nyas.12057
213. Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage / K. M. Morrison, G. R. Miesegaes, E. A. Lumpkin [et al.]. // *Developmental Biology*. — 2009. — Volume 336, Issue 1. — P. 76-83. — DOI 10.1016/j.ydbio.2009.09.032
214. Martins V. L. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair / V. L. Martins, M. Caley, E. A. O'Toole. // *Cell and Tissue Research*. — 2013 — Volume 351, Issue 2. — P. 255-268. — DOI 10.1007/s00441-012-1410-z
215. Mast cells are a source of transforming growth factor β in systemic sclerosis / T. Hügle, V. Hogan, K. E. White [et al.]. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2011. — Volume 63, Issue 3. — P. 795-799. — DOI 10.1002/art.30190
216. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets / F. Siebenhaar, F. A. Redegeld, S. C. Bischoff [et al.]. // *Trends in Immunology*. — 2018. — Volume 39, Issue 2. — P. 151-162. — DOI 10.1016/j.it.2017.10.005

217. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors / K. Mukai, M. Tsai, H. Saito [et al.]. // *Immunological Reviews*. — 2018. — Volume 282, Issue 1. — P. 121-150. — DOI 10.1111/imr.12634
218. Mast cells in rheumatoid arthritis: friends or foes? / F. Rivellese A. Nerviani, F. W. Rossi [et al.]. // *Autoimmunity Reviews*. — 2017. — Volume 16, Issue 6. — P. 557-563. — DOI 10.1016/j.autrev.2017.04.001
219. Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo / A. Trautmann, A. Toksoy, E. Engelhardt [et al.]. // *Journal of Pathology*. — 2000. — Volume 190, № 1. — P. 100–106. — DOI 10.1002/(SICI)1096-9896(200001)190:1<100::AID-PATH496>3.0.CO;2-Q
220. Mast cells in human adipose tissue: link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes / A. Divoux, S. Moutel, Ch. Poitou [et al.]. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2012. — Volume 97, Issue 9. — P. E1677–E1685. — DOI 10.1210/jc.2012-1532
221. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing / M Muller, C Trocme, B Lardy [et al.]. // *Diabetic Medicine*. — 2008. Volume 25, Issue 4.— P. 419-426. — DOI 10.1111/j.1464-5491.2008.02414.x
222. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids / D. Ulrich, F. Ulrich, F. Unglaub [et al.]. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. — 2010. — Volume 63, № 6. — P. 1015-1021. — DOI 10.1016/j.bjps.2009.04.021
223. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation / C. Chavey, B. Mari, M.-N. Monthouel [et al.]. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2003. — Volume 278, Issue 14. — P. 11888-11896. — DOI 10.1074/jbc.M209196200

224. Merkel cells are essential for light-touch responses / S. M. Maricich, S. A. Wellnitz, A. M. Nelson [et al.]. // *Science*. —2009. — Volume 324, Issue 5934. — P. 1580-1582. — DOI 10.1126/science.1172890
225. Merkel cells as putative regulatory cells in skin disorders: an in vitro study / N. Boulais, U. Pereira, N. Lebonvallet [et al.].— Text : electronic // *PLoS One*. — 2009. — Volume 4, Issue 8. — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006528>. — DOI 10.1371/journal.pone.0006528.
226. Merkel disc is a serotonergic synapse in the epidermis for transmitting tactile signals in mammals / W. Chang, H. Kanda, R. Ikeda [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. —2013. — Volume 113, Issue 37. — P. E5491-E5500. — DOI 10.1016/j.celrep.2013.04.026
227. Met-enkephalin-like immunoreactivity in Merkel cells / W. Hartschuh, E. Weihe, M. Büchler [et al.]. // *Cell and Tissue Research*. — 1979. — Volume 201, Issue 3. —P. 343-348. — DOI 10.1007/BF00236994
228. Metcalfe A. D. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration / A. D. Metcalfe, M. W. J. Ferguson. // *Journal of the Royal Society Interface*. —2007. — Volume 4, Issue 14. — P. 413-437. — DOI 10.1098/rsif.2006.0179
229. Microfibril-associated glycoproteins MAGP-1 and MAGP-2 in disease / C. S. Craft, T. J. Broekelmann, R. P. Mecham. // *Matrix Biology*. — 2014. — Volume 71-72. — P. 100-111. — DOI 10.1016/j.matbio.2018.03.006
230. MMP-13 plays a role in keratinocyte migration, angiogenesis, and contraction in mouse skin wound healing / N. Hattori, S. Mochizuki, K. Kishi [et al.]. // *The American Journal of Pathology*. — 2009 — Volume 175, Issue 2. — P. 533-546. — DOI 10.2353/ajpath.2009.081080
231. Modular expression analysis reveals functional conservation between human Langerhans cells and mouse cross-priming dendritic cells / M. N. Artyomov, A.

- Munk, L. Gorge [et al.]. // *Journal of Experimental Medicine*. — 2015. — Volume 212, Issue 5. — P. 743-757. — DOI 10.1084/jem.20131675
232. Molecular aspects of skin ageing / E. C. Naylor, R. E. B. Watson, M. Sherratt [et al.]. // *Maturitas*. — 2011. — Volume 69, Issue 3. — P. 249-256. — DOI 10.1016/j.maturitas.2011.04.011
233. Molecular biology and pathology of human elastin / J. Uitto, A. M. Christiano, V. M. Kähäri [et al.]. // *Biochemical Society Transactions*. — 1991. — Volume 19, Issue 4. — P. 824-829. — DOI 10.1042/bst0190824
234. Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells / H. Haerberle, M. Fujiwara, J. Chuang [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Science*. — 2004. — Volume 101, № 40. — P. 14503-14508. — DOI 10.1073/PNAS.0406308101
235. Moon T. C. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved / T. C. Moon, A. D Befus, M. Kulka // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — Volume 5. — P. 569. — DOI 10.3389/fimmu.2014.00569
236. Morphology in the Dysplastic Hip: Three-dimensional Characterizations With CT / J. Wells, J. J. Nepple, K. Crook [et al.]. / *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2017. — Volume 475, Issue 4. — P. 1045-1054. — DOI 10.1007/s11999-016-5119-2
237. Mott J. D. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases / J. D. Mott, Z. Werb. // *Current Opinion in Cell Biology*. — 2004 — Volume 16, Issue 5. — P. 558-564. — DOI 10.1016/j.ceb.2004.07.010
238. Multicolor fate mapping of Langerhans cell homeostasis / C. Ghigo, I. Mondor, A. Jorquera [et al.]. // *Journal of Experimental Medicine*. — 2013. — Volume 210, Issue 9. — P. 1657-1664. — DOI 10.1084/jem.20130403
239. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy / S. K. Beidler, C. D. Douillet, D. F. Berndt [et al.]. // *Wound Repair and*

- Regeneration. — 2008. — Volume 16, Issue 5. — P. 642-648. — DOI 10.1111/j.1524-475X.2008.00413.x
240. Murphy-Ullrich J. E. Revisiting the matricellular concept / J. E. Murphy-Ullrich, E. H. Sage. Text : electronic // Matrix Biology. — 2014. — Volume 37. — URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4379989/pdf/nihms670769.pdf>. — DOI 10.1016/j.matbio.2014.07.005.
241. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling / J. J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz [et al.]. // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2002. — Volume 3, Issue 5. — P. 349-363. — DOI 10.1038/nrm809
242. Nagase H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, R. Visse, G. Murphy. // Cardiovascular Research. — 2006. — Volume 69, Issue 3. — P. 562-573. — DOI 10.1016/j.cardiores.2005.12.002
243. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration / W. Wang, K. Lu, C. Yu [et al.]. — Text : electronic // Journal of Nanobiotechnology. — 2019. — Volume 17. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/S12951-019-0514-Y> — DOI 10.1186/s12951-019-0514-y.
244. Naylor E.C. Molecular aspects of skin ageing / E. C. Naylor, R. E. B. Watson, M. J. Sherrat. // Maturitas. 2011. — Volume 69, Issue 3. — P. 249-256. — DOI 10.1016/j.maturitas.2011.04.011
245. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model / J. Cai, Z. Kang, K. Liu [et al.]. // Brain Research. — 2009. — Volume 1256. — P. 129-137. — DOI 10.1016/j.brainres.2008.11.048
246. Nguyen A. V. The dynamics of the skin's immune system / A. Nguyen, A. M. Soulik. — Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Volume 20, Issue 8. — URL: https://enzymforschungsgesellschaft.de/downloads/enzym_lysozym/the_dynamics_of_the_skins_immune_system_2019.pdf. — DOI 10.3390/ijms20081811.

247. Nishimura E. K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation / E. K. Nishimura. // *Pigment Cell & Melanoma Research*. — 2011. — Volume 24, Issue 3. — P. 401-410. — DOI 10.1111/j.1755-148X.2011.00855.x
248. Non-IgE mediated mast cell activation / F. A. Redegeld, Y. Yu, S. Kumari [et al.]. // *Immunological Reviews*. — 2018. — Volume 282, Issue 1. — P. 87-113. — DOI 10.1111/imr.12629
249. Norrby K. Mast cells and angiogenesis / K. Norrby. // *APMIS*. — 2002. — Volume 110, Issue 5. — P. 355-371. — DOI 0.1034/j.1600-0463.2002.100501.x
250. Nystrom A. Matrix molecules and skin biology / A. Nyström, L. Bruckner-Tuderman. // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. — 2019. — Volume 89. — P. 136-146. — DOI 10.1016/j.semcdb.2018.07.025
251. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.]. // *Journal of Clinical Investigation*. — 2003. — Volume 112, Issue 12. — P. 1796–1808. — DOI 10.1172/JCI19246
252. Organization of the dermal matrix impacts the biomechanical properties of skin / A. K. Langton, H. K. Graham, J. C. McConnell [et al.]. // *British Journal of Dermatology*. — 2019. — Volume 177, Issue 3. — P. 818-827. — DOI 10.1111/bjd.15353
253. Ostojic S. M. Molecular hydrogen: an inert gas turns clinically effective / S. M. Ostojic. // *Annals of Medicine*. — 2015. — Volume 47. — P. 301-304. — DOI 10.3109/07853890.2015.1034762
254. Papakonstantinou E. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging / E. Papakonstantinou, M. Roth, G. Karakiulakis. // *Dermato-Endocrinology*. — 2012. — Volume 4, Issue 3. — P. 253-258. — DOI 10.4161/derm.21923
255. Papillary fibroblasts differentiate into reticular fibroblasts after prolonged in vitro culture / D. Janson, G. Saintigny, C. Mahé [et al.]. // *Experimental Dermatology*. — 2013. — Volume 22, Issue 1. — P. 48-53. — DOI 10.1111/exd.12069

256. Pasparakis M. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation / M. Pasparakis, I. Haase, F. O. Nestle. // *Nature Reviews Immunology*. — 2014. — Volume 14, Issue 5. — P. 289-301. — DOI 10.1038/nri3646
257. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial / P. Sheehan, P. Jones, J. M. Giurini [et al.]. // *Diabetes Care*. — 2003. — Volume 26, Issue 6. — P. 1879–1882. — DOI 10.2337/diacare.26.6.1879
258. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms / K. Scharffetter-Kochanek, P. Brenneisen, J. Wenk [et al.]. // *Experimental Gerontology*. — 2000. — Volume 35, Issue 3. — P. 307-316. — DOI 10.1016/s0531-5565(00)00098-x
259. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction / S.-H. Woo, S. Ranade, A. D. Weye [et al.]. // *Nature*. —2014. — Volume 509, Issue 7502. — P. 622-626. — DOI 10.1038/nature13251
260. Hip dysplasia in the young adult caused by residual childhood and adolescent-onset dysplasia / S. Pun. // *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. — 2016. — Volume 9, Issue 4. — P. 427-434. — DOI 10.1007/s12178-016-9365-4
261. Hip dysplasia in the young adult caused by residual childhood and adolescent-onset dysplasia / S. Pun. // *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. — 2016. — Volume 9, Issue 4. — P. 427-434. — DOI 10.1007/s12178-016-9369-0
262. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers / G. P. Ladwig, M. C. Robson, R. Liu [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. 2002. — Volume10, Issue 1. — P. 126-37. — DOI 10.1046/j.1524-475x.2002.10903x
263. Ravanti L. Matrix metalloproteinases in wound repair (review) / L. Ravanti, V. M. Kähäri. // *International Journal of Molecular Medicine*. — 2000 — Volume 6, Issue 4. — P. 391-407. — DOI 10.3892/ijmm.6.4.391

264. Regulation of keratin network organization / F. Loschke, K. Seltmann, J.-E. Bouameur [et al.]. // *Current Opinion in Cell Biology*. — 2015. — Volume 32. — P. 56-64. — DOI 10.1016/j.ceb.2014.12.006
265. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density / D. N. Proctor, L. J. Melton III, S. Khosla [et al.]. // *Osteoporosis International*. — 2000. — Volume 11, Issue 11. — P. 944-952. — DOI 10.1007/s001980070040
266. Ribatti D. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth / D. Ribatti, E. Crivellato. — Text : electronic // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. — 2012. — Volume 1822, Issue 1. — URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1016/j.bbadis.2010.11.010>. — DOI 10.1016/j.bbadis.2010.11.010.
267. Ricard-Blum S. The collagen family / Sylvie Ricard-Blum. — Text : electronic // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. — 2011. — Volume 3. — URL: <https://scispace.com/pdf/the-collagen-family-1y39pu91bl.pdf>. — DOI 10.1101/cshperspect.a004978.
268. Rognoni E. Skin cell heterogeneity in development, wound healing, and cancer / E. Rognoni, F. M. Watt. // *Watt Trends in Cell Biology*. — 2008. — Volume 28, Issue 9. — P. 709-722. — DOI 10.1016/j.tcb.2018.05.002.
269. Rohani M. G. Matrix remodeling by MMPs during wound repair / M. G. Rohani, W. C. Parks. // *Matrix Biology*. — 2015. — Volumes 44–46 — P. 113-121. — DOI 10.1016/j.matbio.2015.03.002
270. Role of oxidants in mast cell activation / Y. Suzuki, T. Yoshimaru, T. Inoue [et al.]. // *Chemical Immunology and Allergy*. — 2005. — Volume 87. — P. 32–42. — DOI 10.1159/000087569
271. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis / Sh. Ghatak, E. V. Maytin, J. A. Mack [et al.]. — Text : electronic // *International Journal of Cell Biology*. — 2015. — Volume 2015. — URL: https://www.academia.edu/24528281/Roles_of_Proteoglycans_and_Glycosaminoglycans_in_Wound_Healing_and_Fibrosis. — DOI 10.1155/2015/834893.

272. Romani N. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin / N. Romani, B. E. Clausen, P. Stoitzner. // *Immunological Reviews*. — 2010. — Volume 234, Issue 1. — P. 120-141. — DOI 10.1111/j.0105-2896.2009.00886.x
273. Rothenberg M. E. The eosinophil / M. E. Rothenberg, S. P. Hogan. // *Annual Review of Immunology*. — 2006. — Volume 24. — P. 147-174. — DOI 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720.
274. Schaefer L. Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules / L. Schaefer, R. M. Schaefer. // *Cell and Tissue Research*. — 2010. — Volume 339, Issue 1. — P. 237-246. — DOI 10.1007/s00441-009-0821-y
275. Schmidt E. Pemphigoid diseases / E. Schmidt, D. Zillikens. // *The Lancet*. — 2013. — Volume 381, Issue 9863. — P. 320-332. — DOI 10.1007/s11357-009-9103-6
276. Schultz G. S. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing / G. S. Schultz, A. Wysocki. — Text : electronic // *Wound Repair and Regeneration*. — 2009. — Volume 17, Issue 2. — P. 153-162. — DOI 10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x.
277. Serpina3n accelerates tissue repair in a diabetic mouse model of delayed wound healing / I. Hsu, L. G. Parkinson, Y. Shen [et al.]. // *Cell Death & Disease*. — 2014. — Volume 5, Issue10. — URL: <https://www.nature.com/articles/cddis2014423>. — DOI 10.1038/cddis.2014.423
278. SFRP2/DPP4 and FMO1/LSP1 define major fibroblast populations in human skin / T. Tabib, Ch. Morse, T. Wang [et al.]. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2017. — Volume 138, Issue 4. — P. 802-810. — DOI 10.1016/j.jid.2017.09.045
279. Sherratt M. J. Tissue elasticity and the ageing elastic fibre / Michael J Sherratt. // *Age*. — 2009.— Volume 31, Issue 4. — P. 305-325. — DOI 10.1007/s11357-009-9103-6

280. Sidgwick G. P. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring / G. P. Sidgwick, A. Bayat. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2013. — Volume 26, Issue 2. — P. 141-152. — DOI 10.1111/j.1468-3083.2011.04200.x
281. Simons F. E. R. Anaphylaxis / F. E. R. Simons. / *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2010. — Volume 125, Issue 2, Supplement 2. — P. — S161-S181. — DOI /10.1016/j.jaci.2009.12.981
282. Singh P. Assembly of fibronectin extracellular matrix / P. Singh, C. Carraher, J. E. Schwarzbaue. // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. — 2010. — Volume 26. — P. 397-419. — DOI 10.1146/annurev-cellbio-100109-104020
283. Single-cell analysis reveals fibroblast heterogeneity and myeloid-derived adipocyte progenitors in murine skin wounds / C. F. Guerrero-Juarez, P. H. Dedhia, S. Jin [et al.]. — Text : electronic // *Nature Communications*. — 2019. — Volume 10, Issue 1. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-08247-x>. — DOI 10.1038/s41467-018-08247-x.
284. Single-cell transcriptomics of traced epidermal and hair follicle stem cells reveals rapid adaptations during wound healing / S. Joost, T. Jacob, X. Sun [et al.]. // *Cell Reports*. — 2018. Volume 25, Issue 3. — P. 585-597. — DOI 10.1016/j.celrep.2018.09.059
285. Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential / Y. Rinkevich, G. G Walmsley, M. S. Hu [et al.]. — Text : electronic // *Science*. — 2015. — 348, Issue 6232. — URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa2151>. — DOI 10.1126/science.aaa2151.
286. Smith R. A. Nanotechnology in the Future Treatment of Diabetic Wounds / R. A. Smith. — Text : electronic // *The Review of Diabetic Studies*. — 2020. — Volume 16, № 1. — URL: <https://diabeticstudies.org/index.php/RDS/article/view/48>. — DOI 10.1900/RDS.2020.16.1.

287. Solar UV irradiation and dermal photoaging / M. Wlaschek, I. Tantcheva-Poór, L. Naderi [et al.]. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. — 2001. — Volume 63, Issues 1–3. — P. 41-51. — DOI 10.1016/s1011-1344(01)00201-9
288. Sorrell J. M. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep / J. M. Sorrell, A. I. Caplan. // *Journal of Cell Science*. — 2009 — Volume 117, Issue 5. — P. 667-675. — DOI 10.1242/jcs.01005
289. Sorrell J. M. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep / J. Michael Sorrell, A. I. Caplan. // *Journal of Cell Science*. — 2004. — Volume 117. — P. 667-675. — DOI 10.1242/jcs.01005
290. Sox2 modulates the function of two distinct cell lineages in mouse skin / M. H. Lesko, R. R. Driskell, K. Kretschmar [et al.]. // *Developmental Biology*. — 2013. — Volume 382, Issue 1. — P. 15-26. — DOI 10.1016/j.ydbio.2013.08.004
291. Spatial and single-cell transcriptional profiling identifies functionally distinct human dermal fibroblast subpopulations. / Ch. Philippeos, S. B. Telerman, B. Oulès [et al.]. // *Journal of Investigative Dermatology*. —2018. — Volume 138, Issue 4. — P. 811-825. — DOI 10.1016/j.jid.2018.01.016
292. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression / T. Nakatsuji, T. H. Chen, A. M. Two [et al.]. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2016. — Volume 138, Issue 6. — P. 1180-1188. — DOI 10.1016/j.jid.2016.05.127
293. Stechmiller J. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds / J. Stechmiller, L. Cowan, G. Schultz. // *Biological Research for Nursing*. — 2010. — Volume 11, Issue 4. — P. 336-344. — DOI 10.1177/1099800409355843
294. Stroma-derived interleukin-34 controls the development and maintenance of Langerhans cells and the maintenance of microglia / M. Greter, I. Lelios, P. Pelczar [et al.]. // *Immunity*. — 2012. — Volume 37, Issue 6. — P.1050-1060. — DOI 10.1016/j.immuni.2012.11.001

295. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers / D. J. Margolis, J. M. Gelfand, O. Hoffstad [et al.]. // *Diabetes Care*. — 2003 — Volume 26, Issue 6. — P. 1696–1700. — DOI 10.2337/diacare.26.6.1696
296. Swelling-activated Ca²⁺ channels trigger Ca²⁺ signals in Merkel cells / H. Haerberle, L. A. Bryan, T. Vadakkan [et al.]. — Text : electronic // *PLOS One*. — 2008. — Volume 3, Issue 3. — URL: https://www.researchgate.net/publication/5398917_Swelling-Activated_Ca_Channels_Trigger_Ca_Signals_in_Merkel_Cells. — DOI 10.1371/journal.pone.0001750.
297. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix / B. K. Pilcher, J. A. Dumin, B. D. Sudbeck [et al.]. // *Journal of Cell Biology*. — 1997. — Volume 137, Issue 6. — P. 1445-1457. — DOI 10.1083/jcb.137.6.1445
298. The Clinical Application of Hydrogen as a Medical Treatment / A. Iida, N. Nosaka, T. Yumoto [et al.]. // *Acta Medica Okayama*. — 2016. — Volume 70, № 5. — P. 331-337. — DOI 10.18926/AMO/54590
299. The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development / A. Soroushanova, L. M. Delgado, Zh. Wu [et al.]. — Text : electronic // *Advanced Materials*. — 2019. — Volume 31, Issue 1. — URL: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adma.201801651>. — DOI 10.1002/adma.201801651.
300. The differential production of cytokines by human Langerhans cells and dermal CD14⁺ DCs controls CTL priming / J. Banchereau, L. Thompson-Snipes, S. Zurawski [et al.]. // *Blood*. — 2012. — Volume 119, Issue 24. — P. 5742-5749. — DOI 10.1182/blood-2011-08-371245
301. The emerging role of mast cells in liver disease / V. Jarido, L. Kennedy, L. Hargrove [et al.]. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. — 2017. — Volume 313, Issue 2. — P. G89-G101. — DOI 10.1152/ajpgi.00333.2016

302. The EMILIN/Multimerin family / A. Colombatti, P. Spessotto, R. Doliana [et al.]. — Text : electronic // *Frontiers in Immunology*. — 2012. — Volume 2. — URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2011.00093/full>. — DOI 10.3389/fimmu.2011.00093.
303. The good and the bad collagens of fibrosis – Their role in signaling and organ function / M. A. Karsdal, S. H. Nielsen, D. J. Leeming [et al.]. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2017. — Volume 121. — P. 43-56. — DOI 10.1016/j.addr.2017.07.014
304. The healing effect of hydrogen-rich water on acute radiation-induced skin injury in rats / P. Zhou, B. Lin, P. Wang [et al.]. // *Journal of Radiation Research*. — 2019. — Volume 60, Issue 1. — P. 17-22. — DOI 10.1093/jrr/rry074
305. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function / J. van Smeden, M. Janssens, G. S. Gooris [et al.]. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. — 2014. — Volume 1841, Issue 3. — P. 295-313. — DOI 10.1016/j.bbalip.2013.11.006
306. The skin-resident immune network / S. S. Tay, B. Roediger, Ph. L. Tong [et al.]. // *Current Dermatology Reports*. — 2013. — Volume 3, Issue 1. — P. 13-22. — DOI 10.1007/s13671-013-0063-9
307. The STAT5-GATA2 pathway is critical in basophil and mast cell differentiation and maintenance / Y. Li, X. Qi, B. Liu [et al.]. // *Journal of Immunology*. — 2018. — Volume 194, Issue 9. — P. 4328-4338. — DOI 10.4049/jimmunol.1500018
308. The touch dome defines an epidermal niche specialized for mechanosensory signaling / Y. S. Doucet, S.-H. Woo, M. E. Ruiz [et al.]. // *Ruiz Cell Reports*. — 2013. — Volume 3, Issue 6. — P. 1759-1765. — DOI 10.1016/j.celrep.2013.04.026
309. Theoharides T. C. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? / Th. C. Theoharides, I.

- Tsilioni, H Ren. // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2019. — Volume 15, Issue 6. — P. 639-656. — DOI 10.1080/1744666X.2019.1596800
310. Toriseva M. Proteinases in cutaneous wound healing / M. Toriseva, V.-M. Kähäri // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2009. — Volume 66, Issue 2. — P. 203-224. — DOI 10.1007/s00018-008-8388-4
311. Transient fusion ensures granule replenishment to enable repeated release after IgE-mediated mast cell degranulation / S. Balseiro-Gomez, J. A. Flores, J. Acosta [et al.]. // *Journal of Cell Science*. — 2016. — Volume 129, Issue 21. — P. 3989-4000. — DOI 10.1242/jcs.194340
312. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue / P. Trayhurn, I. S. Wood. // *British Journal of Nutrition*. — 2004. — Volume 92, Issue 3. — P. 347–355. — DOI 10.1079/BJN20041213
313. Trowbridge J. M. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan / J. M. Trowbridge, R. L. Gallo. // *Glycobiology*. — 2002. — Volume 12, Issue 9. — P. 117R-125R. — DOI 10.1093/glycob/cwf066
314. Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: molecular genetics and putative pathomechanisms / J. Uitto, Q. Li, Q. Jiang // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2010. — Volume 130, Issue 3. — P. 661-670. — DOI 10.1038/jid.2009.411
315. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot wounds: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study / W. J. Ennis, Ph. Foremann, N. Mozen [et al.] // *Ostomy Wound Management*. — 2005. — Volume 51, Issue 8. — P. 24–39.
316. Unipotent, Atoh1+ progenitors maintain the Merkel cell population in embryonic and adult mice / M. C. Wright, E. G. Reed-Geaghan, A. M. Bolock [et al.]. // *Journal of Cell Biology*. — 2015. — Volume 208, Issue 3. — P. 367-379. — DOI 10.1083/jcb.201407101
317. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation / M. J. Morykwas, L. C. Argenta, E. I.

- Shelton-Brown [et al.]. // *Annals of Plastic Surgery*. — 1997 — Volume 38, Issue 6. — P. 553–562. — DOI 10.1097/00000637-199706000-00001
318. Vesicular trafficking and signaling for cytokine and chemokine secretion in mast cells / U. Blank, I. K. Madera-Salcedo, L. Danelli [et al.]. // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — Volume 5. — P. 453. — DOI 10.3389/fimmu.2014.00453
319. Villablanca E. J. A two-step model for Langerhans cell migration to skin-draining LN / E. J. Villablanca, J. R. Mora. // *European Journal of Immunology*. — 2008. — Volume 38, Issue 11. — P. 2975-2980. — DOI 10.1002/eji.200838919
320. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase. // *Circulation Research*. — 2003. — Volume 92, Number 8. — P. 827–839. — DOI 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
321. Visualization of the vesicular acetylcholine transporter in cholinergic nerve terminals and its targeting to a specific population of small synaptic vesicles / E. Weih, J. H. Tao-Cheng, M. K Schäfer [et al.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1996. — Volume 93, Issue 8. — P. 3547-3552. — DOI 10.1073/pnas.93.8.3547
322. Watt F. M. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin / F. M. Watt, H. — Text : electronic // Fujiwara Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. — 2011. — Volume 3, Issue 4. — URL: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/3/4/a005124.full.pdf+html>. — DOI 10.1101/cshperspect.a005124.
323. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase / M. Welle. // *Journal of Leukocyte Biology*. — 1997. — Volume 61, Issue. — P. 233-245. — DOI 10.1002/jlb.61.3.233

324. Wernersson S. Mast cell secretory granules: armed for battle / S. Wernersson, G. Pejler. // *Nature Reviews Immunology*. — 2014. — Volume 14, Issue 7. — P. 478-494. — DOI :10.1038/nri3690
325. Wilgus T. A. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions / T. A. Wilgus, S. Roy, J. C. McDani. // *Advances in Wound Care*. — 2013. — Volume 2, Issue 7. — P. 379-388. — DOI 10.1089/wound.2012.0383
326. Wilkinson H. N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / Wilkinson H. N., Hardman M. J. — Text : electronic // *Open Biology*. — 2020. — Volume 10, Issue 9. — URL: <https://royalsocietypublishing.org/rsob/article/10/9/200223/91045/Wound-healing-cellular-mechanisms-and-pathological>. — DOI 10.1098/rsob.200223.
327. Woo S. H. Merkel cells and neurons keep in touch / S.-H. Woo, E. A. Lumpkin, A. Patapoutian. // *Trends in Cell Biology*. — 2015. — Volume 25, Issue 2. — P. 74-81. — DOI 10.1016/j.tcb.2014.10.003
328. Woodley D. T. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing / D. T. Woodley. // *Dermatologic Clinics*. — 2017. — Volume 35, Issue 1. — P. 95-100. — DOI 10.1016/j.det.2016.07.004
329. Wound area measurement with digital planimetry: improved accuracy and precision with calibration based on 4 landmarks / P. Foltynski, P. Ladyzynski, A. Ciechanowska [et al.]. — Text : electronic // *PLOS ONE*. — 2015 — Volume 10, Issue 8 — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134622>. — DOI 10.1371/journal.pone.0134622.
330. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management / G. S. Schultz, R. G. Sibbald, V. Falanga [et al.]. // *Wound Repair and Regeneration*. — 2003— Volume 11, Supplement 1. — P. S1–S28. — DOI 10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x
331. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review / J. S. Boateng, K. H. Matthews, H. N. E. Stevens [et al.]. // *Journal of Pharmaceutical*

- Sciences.2008. — Volume 97, Issue 8. — P. 2892-2923. — DOI 10.1002/jps.21210
332. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents / M. C. Robson, D. P. Hill, M. E. Woodske [Et Al.]. // Archives Of Surgery. — 2000. — Volume 135, Issue 7. — P. 773–777. — Doi 10.1001/Archsurg.135.7.773
333. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon [et al.]. // Nature. — 2008. — Volume 453. — P. 314–321. — DOI 10.1038/nature07039
334. Wysocki A. B. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 / A. B. Wysocki, L. Staiano-Coico, F. Grinnell. // Journal of Investigative Dermatology. — 1993. — Volume 101, Issue. 1. — P. 64-68. — DOI 10.1111/1523-1747.ep12359590
335. Xue M. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring / M. Xue, Ch. J. Jackson. // Advances in Wound Care. — 2015. — Volume 4, Issue 3. — P. 119-136. — DOI 10.1089/wound.2013.0485
336. Xue M. Targeting matrix metalloproteases to improve cutaneous wound healing / M. Xue N. T. Le, C. J. Jackson. // Expert Opinion on Therapeutic Targets. — 2006. — Volume 10, Issue 1. — 143-155. — DOI 10.1517/14728222.10.1.143
337. Yager D. R. The proteolytic environment of chronic wounds / D. R. Yager, B. C. Nwomeh. // Wound Repair and Regeneration. — 1999. — Volume 7, Issue 6. — 433-441. — DOI 10.1046/j.1524-475x.1999.00433.x