

А. А. Супильников¹, О. Н. Павлова², Д. Лю¹, Е. Д. Дорожкина¹, П. Ю. Смелова¹

Факторы, влияющие на течение раневого процесса у животных (литературный обзор)

Аннотация.

Настоящая работа посвящена изучению течения раневого процесса у животных, а также возможным факторам воздействия на него. Актуальность исследований в данной теме заключается в том, что результаты опытов помогают повысить выживаемость среди животных, перенесших операцию, ускорить заживление, уменьшить время восстановления организма, избежать бактериального загрязнения ран, гнойных заболеваний и повторного инфицирования, снизить уровень травматизма у животных, способствуют внедрению новых эффективных фармакологических методов предупреждения и подавления хирургических инфекций, применению лазерной и ультразвуковой аппаратуры, открытию и использованию новых лекарственных средств, медицинских материалов и вакцин, проведению генетических испытаний. **Целью** работы является проведение общего обзора литературы по методам воздействия на раневой процесс у животных. Настоящий обзор посвящен работам за период 2012-2022 год, приводящим разные факторы влияния на раневой процесс, чтобы обозначить потребности в управлении раневым процессом. Сделать его более управляемым и ускорить заживление ран у животных, а также указать на необходимость в создании дополнительных моделей раневого процесса. Биологическими факторами было доказано, что использование комплексного трансплантата и матрицы на основе геля фосфата декстрана, стволовых клеток и милицаила способствует заживлению. Обосновано, что реэпителизации способствует положительная щелочная среда, так как она не оказывает отрицательного влияния, в отличие от сильноокислой среды. Помимо этого, было установлено, что лечение гамма-излучением ускоряет заживление. Из чего можно заключить, что проведенный литературный обзор по данной теме говорит об актуальности рассматриваемого направления, и требуются дальнейшие разработки и более углубленное изучение, так как раневые процессы являются научной проблемой, требующей решения.

Ключевые слова: раневой процесс у животных; управление раневым процессом; воздействие на раневой процесс

Авторы:

Супильников Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: supilnikov@reaviz.ru;

Павлова Ольга Николаевна – доктор биологических наук, профессор; e-mail: casiopeya13@mail.ru;

Лю Дарья – сотрудник; e-mail: daraliu2004@gmail.com;

Дорожкина Екатерина Дмитриевна – сотрудник; e-mail: dorozhkina_ekaterina@bk.ru;

Смелова Полина Юрьевна – сотрудник; e-mail: smelovap551@gmail.com.

¹ «Медицинский университет «Реавиз»; 443030, Россия, г. Самара, ул. Чкалова, д. 100.

² «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Введение. Раневой процесс является типовым и наиболее часто встречаемым патологическим процессом в ветеринарии, который обусловлен большим числом животных с механическими, химическими и термическими повреждениями кожного покрова. Актуальность исследований в данной теме заключается в том, что результаты опытов помогают повысить выживаемость среди животных, перенесших операцию, ускорить заживление, уменьшить время восстановления организма, избежать бактериального загрязнения

ран, гнойных заболеваний и повторного инфицирования, снизить уровень травматизма у животных, способствуют внедрению новых эффективных фармакологических методов предупреждения и подавления хирургических инфекций, применению лазерной и ультразвуковой аппаратуры, открытию и использованию новых лекарственных средств, медицинских материалов и вакцин, проведению генетических испытаний.

Целью работы является проведение общего обзора литературы по методам воздействия на

раневой процесс у животных. Настоящий обзор посвящен работам за период 2012-2022 год, приводящим разные факторы влияния на раневой процесс, чтобы обозначить потребности в управлении раневым процессом. Сделать его более управляемым и ускорить заживление ран у животных, а также указать на необходимость в создании дополнительных моделей раневого процесса.

Раневой процесс обусловлен нарушением целостности наружного кожного покрова животного, слизистых оболочек, а также травмированием глубоко лежащих тканей. Осложнения ранений различны — острая кровопотеря, травматический шок, повреждения жизненно важных органов, инфекционные осложнения. В данной статье приведены данные по моделированию и прогнозированию течения раневого процесса, изучению влияния и воздействия физических факторов, лекарственных препаратов, химических веществ, биологических факторов и влиянию ионизирующего излучения на заживление ран у животных.

Моделирование раневого процесса. Автор В. В. Шишкина и соавторы [1] провели исследование, целью работы которого было изучение триптазного профиля популяции тучных клеток кожи крыс при раневом процессе. Первую группу составляли интактные крысы, вторую — с моделированием раны. В области холки кожу дважды обрабатывали водным раствором хлоргексидина биглюконата и промывали физиологическим раствором. После завершения первого этапа выявлялись только триптазапозитивные тучные клетки, а на втором этапе срезы дополнительно окрашивали толудиновым синим или раствором Май-Грюнвальда по общепринятым протоколам. В результате морфометрического анализа кожи крыс контрольной группы выявлено, что большая часть метакроматических тучных клеток не содержала гранул триптазы. В сетчатом слое дермы кожи обнаруживались ТК большого размера с большим объемом цитоплазмы и насыщенным содержанием секреторных гранул в отличие от сосочкового слоя. Отмечалась тесная сококализация триптаза-позитивных и триптаза-негативных ТК. Некоторые участки дермы кожи содержали группы ТК с экспрессией триптазы, но чаще формировались кооперации ТК без нее. В результате исследования авторы установили, что на 7-е сутки раневого процесса в коже происходило существенное возрастание триптазного профиля в структуре интраорганной популяции тучных клеток вместе с достоверным повышением резерва триптаза-позитивных гранул. Изменения ткани, происходящие при раневом процессе, приводят к значи-

тельному увеличению экспрессии триптазы как в отдельно взятых клетках, так и во внутриорганной популяции. Контроль активации тучных клеток и производимых медиаторов является потенциальной терапевтической стратегией для улучшения регенерации ран за счет коррекции иммуногенеза, воспаления, волокнообразования и биосинтетических потенциалов клеток стромы в зоне альтерации [1].

Автор Фаваз Альзуби и соавторы [2] изучили влияние сахарного диабета на клеточные, сосудистые и фибробластические изменения, вызванные разрывом слизистой оболочки полости рта крыс линии Вистар. Шестнадцать самок крыс линии Вистар были случайным образом распределены на две группы: Первая экспериментальная диабетическая группа, вызванная стрептоптоцином (8 крыс). Вторая контрольная группа (8 крыс). Стандартное раннее повреждение было вызвано от угла рта до середины шеи, проникающим через кожные покровы и слизистую оболочку полости рта, загрязненную слюной. Образцы были взяты у крыс после их умерщвления в дни 1, 3, 7 и 10. Воспаление оценивали как качественно, так и количественно. Гистологические отчеты показали замедленное заживление ран у крыс с диабетом через 1, 3, 7 и 10 дней по сравнению с контрольной группой. Результаты показали, что заживление ран слизистой оболочки полости рта замедляется у крыс линии Вистар с сахарным диабетом по сравнению с крысами без диабета с точки зрения эпителизации раны, ангиогенеза и количества полиморфноядерных клеток. Авторы предположили, что заживление ран нарушается как на ранних, так и на поздних стадиях заживления ран мягких тканей.

На основании проведенных исследований автор В. В. Шишкина предположила, что контроль триптазного профиля популяции тучных клеток может оказывать положительное влияние на раневой процесс у животных при дальнейшем исследовании, а автор Фаваз Альзуби выяснил, что сахарный диабет у крыс напрямую влияет и замедляет заживление ран [2].

Влияние физических факторов на раневой процесс. Автор Безрук Е. Л. проводил наблюдения у животных с показаниями к дренированию: свежие случайные и операционные раны с обширной зоной повреждения. Клиническую характеристику раневого процесса оценивали на основании ежедневных клинических наблюдений общепринятыми способами. Гематологический контроль раневого процесса проводили на основании определения клинико-морфологического

состава венозной крови с использованием унифицированных методик. В первой опытной группе применяли мембранное дренирование и диализ у 112 (56,3 %) животных после первичной хирургической обработки свежих случайных ран с целью профилактики раневой инфекции. Во второй контрольной группе применяли традиционные способы дренирования. У животных опытной группы наблюдали устойчивую положительную динамику, выражающуюся в удовлетворительном общем состоянии, умеренно выраженной асептической воспалительной реакции, нормализации гематологических показателей. В результате исследования авторы наблюдали, что у всех животных обезболивающий эффект после установки дренажа наблюдали уже в течение первых часов. При визуальном осмотре, на 3 сутки, у всех видов животных, отмечено отсутствие отеков, гиперемии, болезненности. В зоне шва был сформирован нитевидный сухой струп. Проведенный эксперимент доказал положительное влияние дренирования на раневой процесс [3].

Автор Ниязов Б. С. и его соавторы [4] моделировали асептическое воспаление путем подкожного введения в межлопаточную область скипидара на вазелиновом масле. Животные были разделены на 3 серии: I серия — контрольная серия, кролики, постоянно обитающие в условиях г. Бишкек; II серия — опытная серия, кролики после 3-х дневного пребывания на экспериментальной высокогорной базе; III серия — опытная серия, кролики после 30-ти дневного пребывания на экспериментальной высокогорной базе. После введения скипидара у крыс начало развиваться острое воспаление с явлениями гиперемии. В области, где был введен скипидар отмечался выраженный отек ткани при пальпации резко болезненный. Во время проведения вскрытия обнаружили ожог мягких тканей, очаг был ограничен. Таким образом, при асептическом воспалении наблюдалась противоположная динамика выработки одних из ключевых интерлейкинов. Выявленные изменения в содержании цитокинов при экспериментальном асептическом воспалении обусловили своевременную смену и адекватную продолжительность клеточных реакций. При гнойном воспалении динамика секреции цитокинов была однонаправленной, что привело к затягиванию во времени всех клеточных фаз воспалительного процесса. В период деадаптации после длительного пребывания в условиях высокогорья отмечается низкая секреция ИЛ-1 и 10, связанная с истощением защитноприспособительных механизмов. Таким образом, моделирование раневого процесса в условиях деадаптации к высокогорью указывает на отрицательный эффект

эпителизации и затягиванию по времени заживления [4].

Автор Коржавов Ш. О. и его соавторы [5] в данном эксперименте использовали белых беспородных крыс, которым наносились ожоги под легким эфирным наркозом. Достигалось повреждение всех слоев кожи, которому соответствует ожог III степени, измерение площади раны проводилось через каждые пять дней. Для местного лечения были использованы: хитозан (1 и 2 группа), левомеколь (3 группа), физиологический раствор (4 контрольная группа). В результате данного исследования авторы установили, что после термического ожога динамика сокращений раневой поверхности у первой группы на 3 и 7 сутки была выражена, на 10-е сутки понижено. Не было заметным сокращение ран на 3 сутки у второй группы, на 10-е сутки было снижение активности сокращения. Как у второй группы, у третьей группы сокращение на 3 сутки незаметно, на 10-е сутки более выражено. В четвертой группе сокращения ран на 3-ьи сутки не выявляется, на 10-е сутки немного выражено. В результате исследования автор установил, что на 3-ьи и 7-е сутки сокращение ран после термического ожога более выражено в первой группе, а на 10-е сутки снижается. Во второй группе происходит сокращения ран на 3 сутки, на 7-е сутки очень быстрое по сравнению с остальными группами, а на 10-е сутки сниженное. В третьей группе на 3 сутки сокращения ран также незаметно, на 7 и 10-е сутки более выражено. В четвертой группе сокращения ран на 3-е сутки не было выявлено, на 7-е сутки минимальная динамика, на 10-е сутки немного выражено. Таким образом, хитозан оказывает качественное положительное влияние на раневой процесс у животных [5].

Автор Сендрикова В. Н. и соавторы [6] провели эксперимент на крысах. В ходе эксперимента животные были разделены на две группы. В первой группе моделировали гнойную рану в асептических условиях путем рассечения кожной оболочки в бедренно-ягодичной области с последующим опрыскиванием суточной культурой зверобоя и наложением на рану адаптирующей повязки Вента. Животных второй группы подвергали хирургическому вмешательству того же размера в области каналов и травили сакральными украшениями. В первой группе через 48 часов 30 % животных вылизывали шов, вылизывали рану, как следствие ее санация, характеризующаяся отсутствием признаков воспаления со стороны раны, состояние, характеризующееся отсутствием признаков воспаления. Вторая группа — через 48 часов у 100 % животных разлизывания швов не отмечалось. Через 72

часа у 5 % животных второй группы произошла несостоятельность швов. У 95 % отмечались гиперемия и сужение краев раны, большое гнойное отделяемое. Моделирование гнойных ран в области холки более оправдано, так как эта анатомическая область защищена не только от животного, но и от внешних воздействий. Моделирование гнойной раны в области бедра возможно при условии защиты гнойной раны салфетками, простынями и т.п., но в условиях массовой хирургической практики нецелесообразно. Это препятствует производительности труда и материальным затратам. Кроме того, изъязвление пазухи более доступно для визуального осмотра, а также более практично с точки зрения дальнейшей терапии при внутримышечном введении.

Подводя итоги, автор Безрук Е. Л. доказал, что дренирование положительно влияет на раневой процесс, автор Ниязов Б. С. экспериментально подтвердил, что в условиях высокогорья при деадаптации процесс эпителизации будет заторможен, автор Коржавов Ш. О. привел данные о том, что хитозан оказывает качественный эффект на процессы репаративной регенерации ожоговых ран, автор Сендрикова В.Н. обосновала, что моделирование гнойной раны в области холки более выгодно, чем моделирование гнойной раны в области бедра [6].

Изучение воздействия лекарственных препаратов на течение раневого процесса.

В данном исследовании Кушаев [7] изучал процессы заживления кожных ран у лабораторных животных. Всего в эксперименте использовали 15 крыс. При контроле заживления ран использовали препарат плацебо - ланолин, на основе которого была приготовлена мазь, содержащая экстракт грушанки. В качестве лекарственного средства используется линимент Вишневского - широко применяемое в ветеринарии средство для лечения ран. Наблюдения за заживлением ран и снятием раневых процессов проводились на 1, 3, 5, 7, 10 сутки.

Спустя первые сутки с начала опытов поверхность раны была покрыта тонкой бурого цвета сухой корочкой. В результате установили, что изменения воспаления выражены умеренно, отмечалось воспаление кожи, окружающей рану. На 5-7 сутки наблюдалось образование гранулярной ткани, сгустков крови, происходило покрывание некротизированной тканью. На 7-10 сутки воспалительные изменения вокруг поражения были минимальными. На 10-е сутки при эксудации и препарированным рубцом, поверхность раны была заполнена грануляционной

тканью розового цвета. На второй неделе прослеживалось полное выздоровление животных. Заживление раны шло путем образования рубцовой ткани, происходило заполнение раневой полости грануляционной тканью с последующей эпителизацией. Каждодневно применялись мази, которые содержали экстракт грушанки, оценивали ранозаживляющий процесс испытуемых растительных экстрактов по сравнению с применением линимента Вишневского и контрольной группой. Спустя 3, 5, 7, 10 суток после нанесения ран с последующим лечением их экспериментальной мазью разница в сроках наступления фаз гидратации, дегидратации, рубцевания, эпидермизации и полного заживления ран была видна отчетливо. В группе животных, на которых применялся линимент Вишневского, темпы заживления были значительно медленнее, чем в группе животных с применением мази с фитоэкстрактом грушанки круглолистной [7].

Автор Вэньчан Чжан и его соавторы [8] провели исследование инъекционного гидрогеля, насыщенного антоцианами черники, для ускорения заживления ран. В нем были приготовлены инъекционные гидрогели на основе карбоксиметилхитозана и окисленной гиалуроновой кислоты. Антоцианы черники, известные своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, были успешно загружены в гидрогели. Окисленная гиалуроновая кислота со степенью окисления 38,1 % обеспечивала подходящее время гелеобразования и механические свойства гидрогеля. Инъекционный гидрогель, нагруженный антоцианами черники, значительно ускорял процесс заживления раны на модели полнослойной кожной раны у крыс, способствовал регенерации эпителия и тканей, оказывал противовоспалительное действие и способствовал отложению коллагена и ангиогенеза. Результаты показали, что антоцианы черники и гидрогели оказывают синергетическое действие на ускорение заживления ран [8].

Автор Эсмаэль Шарифи и его соавторы [9] в текущем исследовании стремились сравнить влияние инкапсулированных мезенхимальных стволовых клеток в геле на основе хитозана и геле алоэ вера на заживление ожогов II степени. Были представлены 2 группы крыс. После создания ожога II степени размером 2х2 см на коже спины крыс лечение проводилось для каждой группы. Скорость закрытия раны и свойства заживления оценивали с помощью гистопатологического анализа через 7, 14, 21 и 28 дней после лечения. Полное заживление ран с незначительным образованием рубцов было достигнуто в группе алоэ вера/инкапсулированные мезенхи-

мальные стволовые клетки и Хитозан/ инкапсулированные мезенхимальные стволовые клетки на 28-й день после лечения. Патологические результаты также продемонстрировали самый высокий уровень ангиогенеза и образования грануляционной ткани для групп алоэ вера/ инкапсулированные мезенхимальные стволовые клетки и хитозана/ инкапсулированные мезенхимальные стволовые клетки, соответственно. Уровень экспрессии генов VEGF, коллагена-I и коллагена-III на 14-й и 21-й дни имели высокий показатель. Результаты продемонстрировали синергетический эффект инкапсулированных мезенхимальных стволовых клеток в сочетании с хитозаном или гелем алоэ вера, усиливающим процесс заживления ран. Таким образом, эти гели можно рассматривать как эффективное средство лечения ожоговых поражений [9].

Авторы Микитин И. Л. и его соавторы [10] провели эксперимент, в котором участвовало 30 кроликов. Животные были разделены на 6 групп. В первой группе на протяжении всего эксперимента кролики оставались интактными. Во второй группе осуществлялось моделирование гнойно-некротической раны, лечение не проводилось. В третьей группе после моделирования гнойной раны, начиная с 4-х суток, дважды в сутки осуществлялось лечение, включающее в себя в первую фазу раневого процесса обработку раны хлоргексидином, а после образования грануляций — мазью «Актовегин». В четвертой группе лечение ран проводилось озонированной дистиллированной водой и озонированным оливковым маслом «Отри». Пятая группа состояла из 5 кроликов, получавших после моделирования гнойной раны лечение хлоргексидином и «Актовегином» в сочетании с ультразвуком. В шестой группе экспериментальных кроликов лечение гнойной раны проводили озонированной дистиллированной водой и озонированным оливковым маслом «Отри» в сочетании с ультразвуком. Для оценки микроциркуляции использовали метод лазер-доплер флоуметрии. Измерение капиллярного кровотока производили непосредственно в ране на протяжении всего эксперимента. Анализ полученных результатов выявил следующие закономерности: к 4-м суткам после моделирования во всех группах кроликов в ране отмечались высокие цифры кровотока, статистически значимых отличий в интенсивности кровотока между группами выявлено не было. Во второй группе животных с моделью гнойно-некротической раны без лечения на протяжении всего эксперимента уровень кровотока в области раны оставался повышенным. В 3-й, 4-й и 5-й сериях эксперимента в динамике происходило снижение интен-

сивности кровотока, что свидетельствовало о переходе активной фазы гнойного процесса в репаративную. В большей степени эта тенденция была выражена в 6-й группе, где для лечения использовали озонотерапию и ультразвук. Уровень интенсивности кровотока гнойно-некротической раны уменьшался в связи с применением дополнительных препаратов, а при отсутствии лечения интенсивность кровотока сохраняла высокий показатель на протяжении всего эксперимента [10].

Автор А. Орьян и его соавторы [11] изучили влияние применения местного силимарина на кожные раны у крыс. На спине крыс индуцировали кожный дефект. Животных разделили на четыре группы. Первой группе вводили 1 мл базального крема. Второй группе вводили низкие дозы (6 мг/мл/крыса) силимарина. Третьей группе вводили высокие дозы (12 мг/мл/крыса) силимарина. Четвертая группа осталась нетронутой. Раны оценивали через 10, 20 и 30 дней после травмы с помощью гистопатологического, биохимического и биомеханического анализов. Наблюдалось значительное увеличение количества гликозаминогликанов и коллагена, присутствующих на 10, 20 и 30 день для групп как с низкими, так и с высокими дозами силимарина. Низкие дозы силимарина снижали количество лимфоцитов и увеличивали количество фиброцитов на ранних стадиях заживления ран, однако высокие дозы силимарина снижали как лимфоциты, так и макрофаги, а также увеличивали количество фиброцитов на более поздних стадиях заживления ран. Силимарин значительно улучшал выравнивание заживающей ткани, повышал зрелость коллагеновых волокон и фибробластов, повышал предел прочности при растяжении и напряжение заживающей ткани. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении морфологических, биохимических и биомеханических свойств экспериментально индуцированных раневых дефектов у крыс при местном применении силимарина [11].

Автором Касьяновым А. А. и его соавторами [12] было проведено исследование, в котором изучались клинические показатели и планиметрическая характеристика раневой поверхности. Лечение ран производилось препаратом «Альгапэг» и линиментом бальзамическим Вишневского. Для опыта были выбраны бычки. Раны животных были бактериально инфицированы и лечились в соответствии с группами. На 3 день в группе, лечение ран в которой производилось препаратом «Альгапэг», площадь раневой поверхности уменьшалась достаточно быстро ($P < 0,05$), в сравнении с животными контрольной группы (на 1,8 % меньше) и с животными,

при лечении ран которых применялся линимент Вишневского ($P < 0,01$). Экссудация в ранах у животных первой опытной группы исчезла уже на второй день лечения, а у контрольной и второй опытной группы на 4–5 и 3–4 день, соответственно. Воспалительный отек раны первой и второй опытных групп исчезал на 4–5 день и на 2–3 дня раньше, чем в ранах у животных контрольной группы. Грануляция раны у животных первой опытной группы происходила на 3–4 день лечения, а второй – на 4–5 день, у контрольной группы – на 5–7 день лечения. Полное заживление ран у животных первой опытной группы произошло на 15–16 день лечения, у животных второй опытной группы – на 17–18 день, у животных контрольной группы – на 19–20 день лечения. Таким образом, результат эксперимента показал, что характерной для заживления ран бычков является более быстрая регенерация при обработке испытуемыми препаратами в сравнении с ранами контрольной группы животных. Противовоспалительное и регенеративное действие отмечалось при использовании препарата «Альгапэг». Его действие на течение раневого процесса в сравнении с линиментом бальзамическим Вишневского на порядок отличается в сторону ускорения репаративных процессов [12].

Автор Оя Саин и его соавторы [13] исследовали роль ресвератрола в полном заживлении ран матки у крыс. Двадцать одну самку крысы разделили на три группы: первая – контрольная группа без вмешательства, вторая – травмы с повреждением на всю толщину матки, третья – повреждение на всю толщину матки и обработанная ресвератролом. Ресвератрол вводили перорально через желудочный зонд в дозах 0,5 мг/кг/день в течение 30 дней после полного повреждения матки. Гистологическая оценка и иммуногистохимические оценки показали, что лечение ресвератролом значительно увеличивало толщину стенки матки и экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и снижало экспрессию тромбоцитарного фактора роста во время заживления ран. Биохимически активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы значительно увеличилась после лечения ресвератролом. Кроме того, введение ресвератрола снижало уровень малонового диальдегида. Эти результаты показали, что антиоксидантные эффекты ресвератрола оказывают положительное влияние на заживление ран матки [13].

Автор Голи Чамани и соавторы [14] провели эксперимент, в котором 32 крысы были разделены на опытную и контрольную группы. С помощью пункционной биопсии выполнен дефект слизистой оболочки диаметром 2 мм на глубину

надкостницы. Каждый день на рану наносили мед, и ежедневно измеряли размер язвы. На 2-й, 4-й, 6-й и 8-й дни по четыре крысы из каждой группы подвергали эвтаназии и проводили гистопатологическую оценку тканей. Изучали процессы заживления: размер язвы, воспалительную реакцию, реэпителизацию, образование грануляционной ткани. В результате средний ранг размера раны был значительно снижен в группе меда по сравнению с контрольной группой. Средний показатель реэпителизации и образования грануляционной ткани был значительно выше в группе меда, чем в контрольной группе. Средний ранг воспаления был статистически ниже в группе меда по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в этой модели было показано, что мед оказывает благотворное влияние на заживление язв во рту у крыс. [14]

Авторы Митин С. С. и Ануфриева С. С. провели эксперимент на экспериментальных крысах. Для выполнения эксперимента крысам были нанесены раны в области холки. Сравнительный анализ проводился на 1, 3, 7, 14, 30 и 60 сутки. Было проведено морфологическое исследование тканей на 1 и 3 сутки после эксперимента, которое показало, что имеется некроз тканей в зоне отека участка, слабая инфильтрация тканей полиморфно-ядерными лейкоцитами. К 7-м суткам исследования в зоне имплантации ТахоКомба плотность некротической ткани снижалась до нулевой отметки. К 14-м суткам началось созревание грануляционной ткани вокруг Тахокомба, на 30 сутки отмечался полный лизис в тканях. В последний день эксперимента определялась только плотная оформленная соединительная ткань. Проведенное исследование показало, что при имплантации в ткани подопытных крыс гемостатической губки «Тахокомб» в тканях развивается слабо воспалительная клеточная реакция. [15]

Автор Э. Р. Матвиенко и его соавторы [16] провели исследование, которое было выполнено на крысах. Кодивак вводился 10 крысам однократно, остальным вводили эквивалентный объем физиологического раствора. При моделировании раны у крыс заранее удаляли шерсть на месте предполагаемого нанесения повреждения кожи с помощью крема для депиляции. В первые дни развития инфекционного процесса размеры повреждения увеличивались, максимальные изменения выявлялись к 4 суткам с момента формирования раны. Затем воспалительный процесс ограничивался, и почти у всех животных к 16 суткам происходило заживление инфицированных ран. Оценка качественных характеристик раны на 4 сутки после моделирования инфицирования показала, что в период с 9 по 16 сутки

различия между группами не выявлялись. Таким образом, предварительное введение Кодивака крысам ускоряло репаративные процессы на раннем этапе при моделировании инфицированной раны, что может быть связано с устранением инфекционного компонента как иницирующего повреждение фактора. Активизация процесса заживления обеспечила уже к 9 суткам моделирования патологии в группе животных, получавших Кодивак, достоверное увеличение показателя относительной убыли площади раны [16].

Автор Джин Карлос Фернандо Бессон и соавторы [17] провели эксперимент, в котором рассматривался инсулин в комплексе с циклодекстринами, стимулирующим эпителизацию и неоваскуляризацию заживления кожных ран у крыс. Повреждения кожи являются серьезной проблемой, прежде всего из-за того, что раны не заживают должным образом и становятся хроническими. Благодаря своему реэпителизирующему действию инсулин обладает потенциалом для заживления повреждений кожи, стимулируя пролиферацию и миграцию кератиноцитов, стимулируя ангиогенный стимул и увеличивая отложение коллагена. В настоящем исследовании инсулин был соединен с 2-гидроксипропилметциклодекстрином (HP β CD), и его ранозаживляющий эффект и комплекс включения (HP β CD-I) оценивали на иссеченных ранах кожи крыс. Были созданы три различные фармацевтические формы на основе геля: базовый гель carbopol 940®, инсулиновый гель, содержащий базовый гель плюс 50 МЕ инсулина, и гелевый комплекс, содержащий базовый гель плюс (HP β CD) в комплексе с инсулином (HP β CD-I), использовали для проверки заживления ран *in vitro* и анализы *in vivo*. Раны на коже крыс обрабатывали гелем, содержащим HP β CD-I, не вызывающим цитотоксического раздражения. Анализ клеточной пролиферации и измерение длины и толщины эпидермиса показали, что HP β CD-I продлевает пролиферацию и миграцию кератиноцитов. Анализ реваскуляризации поражений, обработанных HP β CD-I, по сравнению с поражениями, обработанными инсулином, показал, что ангиогенный стимул был менее интенсивным, но более постоянным и продолжительным в процессе модифицированного высвобождения. Наблюдалось повышенное отложение коллагеновых волокон типа I и III в соответствии со временем лечения. Медленное высвобождение инсулина в комплексе модулировало процесс реэпителизации, стимулируя пролиферацию клеток и миграцию кератиноцитов, способствуя повышению концентрации сывороточного инсулина, модулируя воспалительную реакцию,

ремоделирование матрикса и способствуя неоваскуляризации. Ангиогенез, продленный за счет постоянного высвобождения инсулина, может быть эффективным при лечении хронических ран [17].

Проведя анализ влияния лекарственных факторов на раневой процесс, можно понять воздействие определенных групп препаратов на интенсивность заживления ран. В работе Кушаева приведено применение на группе животных линимента Вишневского, в результате которого темпы заживления были значительно медленнее, чем в группе животных с применением мази с фитоэкстрактом грушанки круглолистной. Вспомогательным препаратом заживления ран также могут служить антоцианы черники и гидрогели, приведенные в работе Вэньчан Чжан и его соавторов, оказывающие синергетическое действие на ускорение заживления ран. Стоит выделить работу Эсмаэль Шарифи и его соавторов, в которой приведено влияние на заживление ожогов инкапсулированных мезенхимальных стволовых клеток в геле на основе хитозана и геле алоэ вера. Таким образом, эти гели можно рассматривать как эффективное средство лечения ожоговых поражений. Авторы Микитин И. Л. и его соавторы рассматривали влияние дополнительных препаратов на морфологические особенности течения раневого процесса у экспериментальных животных. Данный эксперимент показал, что уровень интенсивности кровотока гнойно-некротической раны уменьшался в связи с применением дополнительных препаратов, а при отсутствии лечения интенсивность кровотока сохраняла высокий показатель на протяжении всего эксперимента.

Авторы А. Орьян и его соавторы доказали, что силимарин значительно улучшал выравнивание заживающей ткани, повышал зрелость коллагеновых волокон и фибробластов ($p < 0,05$), повышал предел прочности при растяжении и напряжение заживающей ткани. Полезное сравнение в своем эксперименте воспроизвел Касьянов А. А. и его соавторы, которые доказали противовоспалительное и регенеративное действие при использовании препарата «Альгапэг». Его действие на течение раневого процесса в сравнении с линиментом бальзамическим Вишневского на порядок отличается в сторону ускорения репаративных процессов. Автор Оя Саин и его соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что антиоксидантные эффекты ресвератрола оказывают положительное влияние на заживление ран матки. Автор Голи Чамани и соавторы провели эксперимент, который доказал, что мед оказывает благотворное влияние на за-

живление язв во рту у крыс. Авторы Митин С. С. и Ануфриева С. С. в своем исследовании показали, что при имплантации в ткани подопытных крыс гемостатической губки «Тахокомб», в тканях развивается слабо воспалительная клеточная реакция. Автор Э. Р. Матвиенко и его соавторы провели исследование положительного влияния Кодивака на заживление ран. Автор Джин Карлос Фернандо Бессон и соавторы провели эксперимент, в котором было доказано, что ангиогенез, продленный за счет постоянного высвобождения инсулина, может быть эффективным при лечении хронических ран.

Влияние химических веществ на заживление ран. В данном исследовании Н. И. Гул Сатар и его соавторы [18] оценивали клинические и гистопатологические эффекты двух разных доз спиртового экстракта Тарантула Кубенсис на открытые раны. В эксперименте участвовали крысы. На кожном покрове спины были созданы экспериментальные раны. Планиметрия раны и забор биоптатов проводились на 4, 8, 12 и 16-й дни. Гистопатологически заживление ран характеризовалось значительным снижением количества нейтрофилов и значительным увеличением неоваскуляризации. По данным результатов спиртовой экстракт Тарантула Кубенсис ускоряет эпителизацию и, таким образом, оказывает благотворное влияние на заживление открытых ран у крыс [18].

Автор Азад Ахангер и соавторы [19] использовали в опыте взрослых крыс. Билирубин растворяли в NaOH, а pH доводили с помощью HCl. Животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией пентобарбитона натрия. Была создана открытая иссеченная рана размером на глубину рыхлой подкожной клетчатки. Одной группе животных вводили внутрибрюшинно физиологический раствор, на другой применяли билирубин.

Лечение билирубином значительно снижало экспрессию *ICAM-1* и относительную экспрессию мРНК *TNF-α*, наблюдалось значительное снижение уровня *TNF-α* в грануляционной ткани крыс. Результаты этого исследования показывают, что билирубин обладает значительным про-заживляющим потенциалом в кожных ранах, о чем свидетельствует раннее и быстрое закрытие раны, способствующая заживлению модуляция противовоспалительных цитокинов и молекул адгезии, а также улучшение количества внеклеточного матрикса грануляционная ткань [19].

Автор Юань Лян и его соавторы [20] в своем исследовании определяли влияние антибактери-

альной способности сульфида меди. Экспериментальным крысам были нанесены раны в области спины, после чего животные были разделены на 4 группы: контрольную группу, группу 100 мкг/мл наночастиц CuS, группу 250 мкг/мл наночастиц CuS и группу 500 мкг/мл наночастиц CuS. Для достижения более подробного результата эксперимента использовалось бактериальное заражение ран золотистым стафилококком и кишечной палочкой. Результаты показали, что наночастицы CuS обладали антибактериальной активностью и способностью снижения частоты бактериальной колонизации в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки. Таким образом, влияние сульфида меди оказывает положительное влияние на раневой процесс [20].

Автор Виктор Паскаль и его соавторы [21] исследовали влияние N-ацетилцистеина на профиль экспрессии генов, неоангиогенез, нейтрофилы и макрофаги в крысиной модели послеоперационных ран. Перед созданием ран на спине 24 крыс были сделаны внутрикожные инъекции. Лидокаин-адреналиновые растворы дополняли 0,015 %, 0,03 % или 0,045 % растворами N-ацетилцистеина и также использовали лидокаин-адреналиновые чистые растворы. Рубцы рассматривали на 3, 7, 14 и 60 сутки после операции. Среди выбранных генов 52 активировались, а шесть подавлялись в разные моменты времени. Таким образом, добавление 0,03 % раствора N-ацетилцистеина к прединцизионному раствору анестетика улучшает новообразование сосудов и увеличивает концентрацию макрофагов в месте раны на 14-й день, а также изменяет экспрессию многочисленных генов, ответственных за регенеративные процессы. Интересно, что N-ацетилцистеин оказывал значительное влияние на экспрессию 45 генов через 60 дней после введения [21].

Автор Вероника Тромбитас и её соавторы [22] исследовали влияние сигаретного дыма на заживление ран слизистой оболочки перегородки крысы. Односторонние носовые раны были созданы с помощью межзубной щетки у семидесяти четырех крыс. Животных разделили на 2 группы: первая группа - контрольная, вторая - группа воздействия сигаретного дыма. Гистологический анализ образцов слизистой оболочки показывал важные изменения в группе воздействия сигаретного дыма. Начавшись с инфильтратов нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов, гистологические изменения продолжались пролиферацией бокаловидных клеток, утратой мерцательных клеток, фиброзом, эпителиальной и субэпителиальной гипертрофией. В проведенной экспериментальной модели зажив-

ления носовых ран были продемонстрированы пагубные последствия хронического воздействия сигаретного дыма. Побочные эффекты воздействия сигаретного дыма заключаются в задержке процесса заживления и в сохранении воспаления, которое становится хроническим. Таким образом, влияние сигаретного дыма оказывает негативный эффект на раневой процесс у крыс [22].

Автор Силина Е. В. и её соавторы [23] провели экспериментальное слепое исследование инъекционных стимуляторов регенерации бычков. В течение 14 суток изучали эффективность и влияние на заживление кожных ран двух инъекционных лекарственных средств: депротеинизированного гемодеривата крови телят и коллагена в сравнении с физиологическим раствором натрия хлорида. Площадь ран активнее всего сократилась при применении коллагена. В группах Контроль и депротеинизированного гемодеривата крови заживление ран происходило в горизонтальном направлении, в группе Коллаген — вертикальном. Уровень микроциркуляции в коже, непосредственно примыкающей к краю раны, на 3-и сутки увеличивался только в группе депротеинизированного гемодеривата крови телят, на 7-е сутки — в группе Коллаген, на 14-е сутки — во всех ранах всех групп, но наибольшие изменения микрогемоперфузии были в группе Коллаген. Установлена эффективность обоих стимуляторов регенерации. Вместе с тем, скорость и характер заживления ран при их применении существенно различались, что связано с разными механизмами действия препаратов [23].

Автор Фролов Р. Н. и его соавторы [24] выполнили исследование влияния гидролизата коллагена на лечение ран мягких тканей. Для этого были сформированы 4 группы. Применялись аппликации гидролизата коллагена, инъекции гидролизата коллагена, аппликации и инъекции гидролизата коллагена. На 1-е сутки после начала лечения у экспериментальных животных во всех опытных группах, наблюдалась тенденция к уменьшению воспалительных явлений. На 3-и сутки во всех опытных группах наблюдалось купирование признаков воспаления. В контрольной группе все процессы протекали менее интенсивно по сравнению с опытными. Отек купировался быстрее всего при использовании и аппликации, и инъекции. Гиперемия кожи около раневой области сохранялась менее суток также при использовании и аппликации, и инъекции. Таким образом, данные, полученные в ходе эксперимента, свидетельствуют о положительном влиянии метода аппликационно-инъекционного введения гидролизата коллагена на течение раневого процесса [24].

Автор Марсио Фронца и его соавторы [25] исследовали влияние гиалуронидазы семенников крупного рогатого скота на заживление кожных ран в анализах *in vitro* и *in vivo*. Экспериментальная рана наносилась на кожу спины взрослых крыс. Площадь закрытия раны, наблюдаемая у крыс, получавших 16 единиц и 32 единицы гиалуронидазы, достигла 38 % и 46 % по сравнению с 19 % в контрольной группе, соответственно. Гистологический и биохимический анализ подтвердил клинические наблюдения и показал, что в обработанных гиалуронидазой ранах наблюдается увеличение грануляционной ткани, уменьшение образования отека и регулирование воспалительной реакции путем модуляции высвобождения про- и противовоспалительных цитокинов, фактора роста и медиаторов эйкозаноидов. Кроме того, гиалуронидаза увеличивала экспрессию генов рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом *PPAR* γ и *PPAR* β/δ , содержание коллагена на ранних стадиях процессов заживления, а также ангиогенез. Гиалуронидаза увеличивал миграцию и пролиферацию фибробластов *in vitro* уже при низкой концентрации. Гиалуронидаза продемонстрировала более быструю и более высокую эпителизацию *in vivo* полнослойных эксцизионных ран, полученных на коже спины взрослых крыс. Таким образом, применение гиалуронидазы оказывает положительное влияние при раневом процессе у животных [25].

Авторы Бокарев А. В., Свердлова М. В. провели эксперимент, в котором были испробованы три способа нанесения ран: простая хирургическая рана, нанесенная скальпелем; осложненная рана, при которой края раны нанесенной скальпелем дополнительно прижигали 10 % раствором трихлоруксусной кислоты; ожоговая рана, нанесенная путем 4-х секундного контактирования с кожей крысы круглой медной пластины диаметром 10 мм, нагретой в пламени газовой горелки до желтого цвета. Было установлено, что простые и даже осложненные трихлоруксусной кислотой раны заживают у крыс слишком быстро из-за чего ни один из химических или биологических ранозаживляющих препаратов не действует моментально, их лечебный эффект не может быть оценен объективно за столь короткий период. Таким образом, целью последующего изучения влияния ранозаживляющих препаратов, следует признать ожоговые раны. Спонтанное заживление подобных ран у крыс растянуто на период от 4 до 8 недель. И за этот период имеется объективная возможность оценить влияние (или отсутствие такового) любого препарата или любого комбинированного метода [26].

Нузова О. Б. и соавторы [27] провели исследование на эктопических крысах, которым под-

кожно вводили раствор аллоксана, диабет развился в течение 2 суток. Чтобы компенсировать диабет, ежедневно подкожно вводился раствор протамин-цинк-инсулин. Была реконструирована модель повреждения слизистой оболочки после обработки аллоксановым сахаром. У мышей моделировали слизисто-воспалительный процесс задних конечностей, а при воздействии стафилококка на раствор сульфата магния формировались очаги слизистой оболочки. Крысам основной группы при лечении местных ран применяли лечение милиацилом и КВЧ. Во второй контрольной группе очаг воспаления слизистой обрабатывали милиацилом. В третьей контрольной группе использовали КВЧ-терапию. Изучение структурно функциональных особенностей тимуса мышей с аллоксановым диабетом выявило морфологические явления выраженного иммунодефицита, наблюдаемые у мышей с поражением слизистой оболочки при аллоксановом диабете. Выявлена атрофия паренхимы тимуса с увеличением периваскулярных пространств между долями и сопутствующей пролиферацией жировой ткани. В некоторых долях тимуса обнаружена послонная инверсия с деструкцией коркового участка лимфоцитов. Таким образом, применение милиацила и КВЧ не выявило значительного положительного эффекта и улучшения здоровья крыс [27].

Студеникин А. В. и соавторы [28] проводили наблюдения на крысах. Был введен подкожно раствор аллоксана из-за чего возникал диабет. С целью компенсации диабета ежедневно крысам вводили подкожно раствор протамин-цинк-инсулин. В основной группе применяли милиацил и КВЧ, что привело к очищению ран от гнойно-некротических масс, к 12 суткам раны у большинства крыс заживали. У животных контрольной группы лечение ран не проводилось, к 28 дню раны крыс не заживали. При лечении гнойных ран милиацилом крыс второй группы на 5 сутки отмечалось очищение их от гнойно-некротического содержимого, заживали раны к 14 суткам лечения. У крыс третьей группы при использовании КВЧ-терапии очищение ран от гнойно-некротического содержимого наблюдалось на 9 сутки, к 28 дню раны крыс не заживали. На основании полученных результатов авторы сделали выводы о высокой эффективности сочетанного местного применения в лечении гнойных ран милиацила и КВЧ-терапии. У животных основной группы по сравнению с крысами второй контрольной группы быстрее в 1,2 раза раны заживали [28].

Сиамак Наджи и соавторы [29] оценили ранозаживляющую активность метанольного экс-

тракта листьев Дерезы обыкновенной. Крысы-диабетики были рандомизированы в 10 групп для моделирования разрезов и иссечений ран: группа фиктивной хирургии, включая создание ран и отсутствие лечения; группа базового состава с созданием ран и нанесением мази с базовым составом; группа лечения с 1 г порошкового экстракта растительного сырья в мази; группа лечения с 2 г и группа лечения с 4 г порошкового экстракта растительного сырья в мази. Зрелые зеленые листья Дерезы обыкновенной были собраны и аутентифицированы. Проводили экстракцию высушенных листьев. Для заживления ран экстракты применяли местно в виде мази и сравнивали с контрольными группами. Заживление раны оценивали на основе иссечения, разреза, оценки гидроксипролина, а также биомеханических и биохимических исследований. В результате исследования авторы пришли к выводу, что экстракт листьев Дерезы обыкновенной усиливал сужение раны, уменьшал время эпителизации, увеличивал содержание гидроксипролина и улучшал механические показатели и гистологические характеристики в группах лечения. Эти результаты позволяют сделать вывод, что экстракт Дерезы обыкновенной улучшает параметры заживления ран в модели, индуцированной диабетом, тем самым положительно влияет на течение раневого процесса [29].

На основании проведенных исследований, автор Н. И. Гул Сатар доказал, что спиртовой экстракт Тарантула Кубенсис ускоряет эпителизацию и оказывает положительное влияние на эпителизацию открытых ран у крыс. Азад Ахангер и соавторы провели исследование, результаты которого доказали, что билирубин обладает значительным про-заживляющим потенциалом в кожных ранах, о чем свидетельствует раннее и быстрое закрытие раны, способствующая заживлению модуляция противовоспалительных цитокинов и молекул адгезии, а также улучшение количества внеклеточного матрикса грануляционная ткань. Юань Лян рассмотрел, что сульфида меди оказывает положительное влияние на раневой процесс. Виктор Паскаль установил влияние на экспрессию 45 генов через 60 дней после введения. Фролов Роман Николаевич рассмотрел положительное влияние метода аппликационно-инъекционного введения гидролизата коллагена на течение раневого процесса.

Автор Вероника Тромбитас экспериментально подтвердила, что сигаретный дым задерживает заживление и сохраняет воспаление, что оказывает отрицательное влияние на раневой процесс у крыс.

Силина Е. В. и её соавторы провели эксперимент, в результате которого было выявлено, что скорость и характер заживления ран при их применении существенно различались, что связано с разными механизмами действия препаратов. Автор Марсио Фронца в эксперименте доказал, что применение гиалуронидазы оказывает положительное влияние при раневом процессе у животных. Авторы Бокарев А. В., Свердлова М. В. не добились положительного результата, и требуется дальнейшее проведение экспериментов. Нузова О. Б. и соавторы провели эксперимент, который доказал, что применение милацила и КВЧ не выявило значительного положительного эффекта и улучшения здоровья крыс. Студеникин А. В. доказал, что при применении милацила и КВЧ увеличивается скорость заживления. Сиамак Наджи и соавторы оценили ранозаживляющую активность метанольного экстракта листьев Дерезы обыкновенной. Эксперимент доказал, что экстракт Дерезы обыкновенной улучшает параметры заживления ран в модели, индуцированной диабетом, тем самым положительно влияет на течение раневого процесса.

Влияние биологических факторов на течение раневого процесса. Автор Е. В. Баранов и его соавторы [30] провели исследование, в котором крыс фиксировали на спине и выбривали участок кожи. Всего было сформировано 4 экспериментальные группы. Заживление кожного дефекта проходило посредством самостоятельной регенерации, локальной трансплантации фибробластов кожи крысы путем инъекции суспензии клеток и заполнения гелем фосфата декстрана, соответственно.

У животных, на которых использовались такие методы как локальная трансплантации фибробластов и заполнение гелем фосфата декстрана, полное заживление ран наступило на 4-10 дней раньше, чем у крыс с самостоятельной регенерацией. Таким образом, использование комплексного трансплантата и матрицы на основе геля фосфата декстрана темп эпителизации раневых дефектов значительно выше, чем при самостоятельной регенерации [30].

Автор Элен Каролина и её соавторы [31] проводили исследование для выявления влияния факторов роста на раневой процесс. В этом исследовании использовали крыс, у которых на спине были сделаны три раны. Первой была контрольная рана, второй - инъекция эпителиального фактора роста, а третьей - комбинация факторов. Макроскопические и микроскопические исследования проводили на 3-й, 7-й и 15-е сутки эксперимента. При макроскопической

оценке использование факторов роста приводило к более быстрому заживлению и уменьшению грануляционной ткани на 7-й и 15-е сутки. С помощью микроскопии на трех этапах эксперимента не было выявлено существенных различий между тремя ранами; однако при сравнении дня эвтаназии для каждого вида раны отмечен благоприятный исход для эпителиальных и смешанных ран с более высоким числом фибробластов, ангиогенезом и коллагеном I типа. Факторы роста представляют собой белки, которые активируют и стимулируют пролиферацию клеток посредством активации ангиогенеза, митогенеза и транскрипции генов, ускоряя процесс заживления. Использование факторов роста ускоряет заживление, стимулирует большую ангиогенную активность, ускоряет фиброплазию и созревание коллагена [31].

Автор Фатеме Хейдари и соавторы [32] использовали стволовые клетки волосных фолликулов, которые получали из вибриссы крысы и метили DiI. Была создана полнослойная модель эксцизионной раны, и меченные DiI HFSC были введены вокруг раневого ложа. Животных забивали через 3, 7 или 14 дней после операции и использовали для следующих гистологических анализов. Анализ методом проточной цитометрии показал, что HFSC были CD34-положительны и нестин-положительны, но K15-отрицательны. Морфологический анализ ран, обработанных HFSC, показал ускоренное закрытие ран. Гистологический анализ окрашенных гематоксилином и эозином микрофотографий, окрашенных трихромом по Массону, показал значительно большую реэпителизацию и структурную регенерацию дермы в ранах, обработанных HFSC, чем в контрольной группе. Иммуногистохимический анализ клеток, положительных по белку CD31, показал, что ангиогенез также был более значительным в ранах, обработанных HFSC, чем в контрольной группе. Стволовые клетки волосных фолликулов ускоряют заживление кожных ран. Выделение HFSC из небольшой биопсии кожи может восстановить менее обширные полнослойные кожные раны с помощью аутологичных стволовых клеток и решить серьезные проблемы, связанные с использованием стволовых клеток в клиническом применении, избегая при этом иммунного отторжения и этических проблем [32].

Автор Карла Р Круз и соавторы [33] изучили влияние pH на заживление ран путем изучения его влияния на функцию первичных кератиноцитов и фибробластов человека *in vitro* и на заживление ран *in vivo*. *In vitro* первичные кератиноциты и фибробласты человека культивировали при различных уровнях pH и

влиянии на жизнеспособность клеток, пролиферацию, изучалась миграция. Модель полнослойной раны крысы использовали для исследования влияния pH на заживление ран *in vivo*. Результаты показали, что оба типа клеток кожи очень хорошо переносят широкий диапазон pH. Они также продемонстрировали, что как кислая, так и щелочная среда замедляют миграцию клеток по сравнению с нейтральной средой, а щелочная среда значительно увеличивает пролиферацию клеток. Результаты экспериментов *in vivo* показали, что продолжительная сильноокислая раневая среда препятствует как закрытию раны, так и реэпителизации, в то время как продолжительная щелочная среда не оказывает отрицательного влияния на закрытие раны или реэпителизацию [33].

Автор Федосеев А. В. и соавторы [34] провели исследование на лабораторных крысах, у которых моделировали раневой процесс задних конечностей. Подопытным крысам после удаления волосяного покрова и обработки кожи настойкой йода и спиртом внутримышечно в область бедра вводили 1 мл взвеси суточной культуры стафилококка и 0,25 мл 25 % раствора сульфата магния. После получения через 5-7 дней модели гнойно-воспалительного очага производили его хирургическую обработку. Далее у крыс основной серии для местного лечения гнойных ран использовали ежедневно 0,3 мл милацила. Был исследован характер течения гнойно-воспалительного процесса без лечебной коррекции и при лечении 1 % раствором диоксида и облепиховым маслом.

Проведенные исследования показали, что у экспериментальных животных происходит усиление функционирования ГГНС, сочетающееся с активизацией аденогипофизарно-адренотропной системы. Отмечены процессы ультраструктурных нарушений кортикотропцитов аденогипофиза. Значительно возрастает численность пикноморфных НСК с признаками кариопикноза и кариорексиса. Таким образом, положительное действие милацила в лечении гнойно-некротического процесса коррелирует с нормализацией гипоталамической нонапептидергической нейросекреции, существенно нарушенной в условиях инфицирования раневых дефектов персистентными штаммами бактериальных патогенов. Эти данные свидетельствуют о развитии адаптивного ответа гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы как ведущего центрального звена регуляции клеточного и тканевого гомеостаза. На основании комплексных исследований установлено, что местное применение милацила оказывает выраженное позитивное воздействие на репаративные гистогенезы гнойных ран [34].

Подводя итоги, Е. Б. Баранов доказал, что использование комплексного трансплантата и матрицы на основе геля фосфата декстрана темп эпителизации раневых дефектов значительно выше, чем при самостоятельной регенерации у крыс. Карла Р. Круз доказала, что реэпителизации способствует положительная щелочная среда, так как она не оказывает отрицательного влияния, в отличие от сильноокислой среды, которая препятствует закрытию раны. Федосеев А. В. экспериментально доказал, применение милацила оказывает выраженное позитивное воздействие на репаративные гистогенезы гнойных ран.

Влияние ионизирующего излучения на течение раневого процесса. Автор Насролла Джаббари и его соавторы [35] провели исследование, в котором определялось влияние низкодозового непрямого ионизирующего излучения на раневой процесс у крыс, которым надрезали рану на всю толщину. Первые две группы подвергались электронному и гамма-излучению сразу после операции. Третья группа оставалась без лечения. Гистологические исследования тканей показали, что среднее количество фибробластов, макрофагов, срезов кровеносных сосудов и нейтрофилов на третьи и седьмые сутки после операции в группе гамма-лечения было выше, чем в обеих других группах. Напротив, на 21-й день среднее количество указанных клеток в группе, получавшей гамма-обработку, было ниже, чем в двух других группах. Кроме того, среднее значение максимального стресса было значительно выше в группе, получавшей гамма-излучение. Результаты этого исследования показали, что гамма-облучение эффективно для ускорения заживления ран [35].

Заключение. Таким образом, в настоящей статье обобщены и классифицированы факторы, влияющие на течение раневого процесса у животных. Нами были рассмотрены такие методы воздействия на раневой процесс, как: моделирование раневого процесса, физические факторы, лекарственные препараты, химические вещества, биологические факторы и ионизирующие излучения. Подводя итоги, мы выяснили, что дренирование и хитозан оказывают качественный положительный эффект на раневой процесс; в условиях высокогорья процесс эпителизации будет затормаживаться; помимо этого моделирование гнойной раны в области холки намного выгоднее, чем моделирование гнойной раны в области бедра. Доказано, что контроль триптазного профиля популяции тучных клеток может оказывать положительное влияние на раневой процесс, а сахарный диабет отрицательный. При анализе

влияния лекарственных факторов на раневой процесс, при гнойных ранах мази с фитоэкстрактом грушанки круглолистной намного эффективнее, чем мазь Вишневского, которая, в свою очередь, положительно влияет на процесс заживления. Гели на основе хитозана и алоэ вера с добавлением инкапсулированных мезенхимальных стволовых клеток можно рассматривать как эффективное средство лечения ожоговых поражений; такие препараты как силимарин, «Альгапэг», ресвератрол, Кодивак оказывают благоприятное действие при раневом процессе; также мед ускоряет заживление язв во рту у крыс; при имплантации гемостатической губки «Тахокомб» в тканях развивается слабо воспалительная клеточная реакция; продление ангиогенеза делает лечение эффективным. Химические вещества также хорошо влияют на раневой процесс. Были рассмотрены сульфид меди и гиалуронидаза. При применении милиацила и крайне высокочастотной терапии были выявлены положительные эффекты и улучшение здоровья крыс; билирубин обладает значительным про-заживляющим потенциалом; инъекцион-

ные стимуляторы, метод аппликационно-инъекционного введения гидролизата коллагена, спиртовой экстракт Тарантула Кубенсис, экстракт листьев Дерезы обыкновенной также положительно влияют на раневой процесс; N-ацетилцистеин оказывает действие на профиль экспрессии генов. Напротив, сигаретный дым задерживает эпителизацию. Биологическими факторами было доказано, что использование комплексного трансплантата и матрицы на основе геля фосфата декстрана, стволовых клеток и милиацила способствует заживлению. Обосновано, что реэпителизации способствует положительная щелочная среда, так как она не оказывает отрицательного влияния, в отличие от сильноокислой среды. Помимо этого, было установлено, что лечение гамма-излучением ускоряет заживление. Из чего можно заключить, что проведенный литературный обзор по данной теме говорит об актуальности рассматриваемого направления, и требуются дальнейшие разработки и более углубленное изучение, так как раневые процессы являются научной проблемой, требующей решения.

Литература

1. Шишкина В. В. Триптазный профиль популяции тучных клеток кожи крыс при раневом процессе / В. В. Шишкина, С. В. Клочкова, Н. Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2020. — Т. 9. — № 4. — С. 84-89.
2. Fawaz Alzoubi. Healing of soft tissue lacerations in diabetic-induced rats / Fawaz Alzoubi, Bobby Joseph, Lars Andersson // Dental Traumatology, — 2017. — P. 438-443.
3. Безрук Е. Л. Клиническая характеристика течения раневого процесса у животных со свежими ранами при различных способах дренирования / Е. Л. Безрук // Международный журнал экспериментального образования. — 2016. — № 9-2. — С. 274-276.
4. Ниязов Б. С. Динамика содержания ИЛ-1 β и ИЛ-10 в плазме крови у экспериментальных животных при моделировании раневого процесса в условиях низкогогорья и в период деадаптации к высокогорью / Б. С. Ниязов, Ж. Б. Мамакеев, А. А. Сабитов, Н. Маманов // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т. 6. — № 11. — С. 226-234.
5. Коржавов Ш. О. Динамика заживления ран у крыс на модели термического ожога кожи с коррекцией производными хитозана / Ш. О. Коржавов, Н. А. Мухаммадов, О. Т. Шодмонов, М. М. Юсупов // International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE" — 2017. — Т. 5. — № 6(22). — С. 38-39.
6. Сендрякова В. Н. Проблемы моделирования гнойной раны у крысы / В. Н. Сендрякова, И. К. Кокаева, К. А. Трохов, М. В. Букатин // Успехи современного естествознания. — 2013. — С. 38.
7. Кушеев Ч. Б. Эффективность фитоэкстракта при лечении ран у животных / Ч. Б. Кушеев // Научные исследования студентов в решении актуальных проблем АПК. — 2018. — С. 143-150.
8. Wenchang Zhang. Study of injectable Blueberry anthocyanins-loaded hydrogel for promoting full-thickness wound healing / Wenchang Zhang, Xiaomin Qi et. al. // International Journal of Pharmaceutics, — 2020. 586:119543. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119543.
9. Esmaeel Sharifi. Comparison of therapeutic effects of encapsulated Mesenchymal stem cells in Aloe vera gel and Chitosan-based gel in healing of grade-II burn injuries / Esmaeel Sharifi, Mohammad Chehelgerdi et al. // Regenerative Therapy. — 2021. — P. 30-37.
10. Морфологические особенности течения раневого процесса у экспериментальных животных // Лечение длительно незаживающих РАН методом озонотерапии и низкочастотным ультразвуком : Монография. — Москва: Издательский Дом "Академия Естествознания". — 2017. — С. 45-64.

11. Oryan A. Modulation of cutaneous wound healing by silymarin in rats / A. Oryan, A. Tabatabaei Naeini, A. Moshiri, A. Mohammadalipour, M. R. Tabandeh // J Wound Care. – 2012. – 21(9). – P. 457-64. doi: 10.12968/jowc.2012.21.9.457.
12. Касьянов А. А. Лечение РАН препаратом "Альгапэг" / А. А. Касьянов, В. А. Созинов, А. А. Касьянов, И. Н. Пономарев // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № S1. – С. 153-156.
13. Oya Sayin. The role of resveratrol on full - Thickness uterine wound healing in rats / Oya Sayin, Serap Cilaker Micili et al. // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – P. 657-663.
14. Goli Chamani Therapy for Intraoral Wound Healing in Rats / Goli Chamani, Mohammad Reza Zarei et al. // Evaluation of Honey as a Topical, Wounds. – 2017. – 29(3). – P. 80-86.
15. Митин С. С. Особенности течения раневого процесса при имплантации гемостатической губки Тахокомб в ткани лабораторных крыс / С. С. Митин, С. С. Ануфриева // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 10-1(19). – С. 105-106.
16. Матвиенко Э. Р. Влияние Кодивака на течение раневого процесса у крыс при экспериментальном моделировании инфицированных РАН / Э. Р. Матвиенко, В. А. Батурин, Е. А. Шмелева, К. С. Эльбекьян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 567-569
17. Jean Carlos. Insulin complexed with cyclodextrins stimulates epithelialization and neovascularization of skin wound healing in rats / Jean Carlos, Fernando Besson et al. // International Journal of the Care of the Injured, – 2017. – Т. 48, – P. 2417-2425. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.046.
18. Gul Satar N. Y. The effects of Tarantula cubensis venom on open wound healing in rats / N. Y. Gul Satar, I. T. Cangul, A. Topal, H. Kurt, V. Ipek, G. I. Onel // Journal of Wound. – 2017. – № 2. – P. 66-71. doi: 10.12968/jowc.2017.26.2.66.
19. Azad A. Ahanger. Pro-healing effects of bilirubin in open excision wound model in rat / Azad A. Ahanger, Marie D. Leo, Anu Gopal, Vinay Kant, Surendra K. Tandan, Dinesh Kumar // International Wound Journal. – 2017. – P. 398-402.
20. Yuan Liang. Antibacterial Effect of Copper Sulfide Nanoparticles on Infected Wound Healing / Yuan Liang, Jiale Zhang et al. // Surgical infections. – 2021. – P. 894-902.
21. Паскаль В. Однократная доза N-ацетилцистеина при местной анестезии увеличивает экспрессию *HIF1α*, *MAPK1*, *TGFβ1* и факторов роста при заживлении ран у крыс / В. Паскаль, М. Копка и др. // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 22 (16). – 8659. doi: 10.3390 / ijms22168659.
22. Veronica Trombitas. Effect of Cigarette Smoke on Wound Healing of the Septal Mucosa of the Rat / Veronica Trombitas, Alina Nagy, Cristian Berce, Flaviu Tabaran, Silviu Albu // BioMed Research International. – 2016. doi: 10.1155/2016/6958597
23. Силина Е. В., Мантурова Н. Е. и др. Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс / Е. В. Силина, Н. Е. Мантурова и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. – № 3. – С. 54–63
24. Фролов Р. Н. Применение гидролизата коллагена в лечении ран мягких тканей / Р. Н. Фролов, А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Г. Карпучин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – С. 634-637.
25. Fronza M. Гиалуронидаза модулирует воспалительную реакцию и ускоряет заживление кожных ран / M. Fronza, G. F. Caetano et al. // PLoS ONE – 2014. – 9(11). e112297. doi: 10.1371/journal.pone.0112297.
26. Бокарев А. В., Свердлова М. В. Моделирование раневого процесса на лабораторных крысах // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 25–29 января 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, – 2021. – С. 8-9.
27. Нузова О. Б. Структурно-функциональная характеристика тимуса крысы с аллоксановым диабетом при различных способах лечения глубоких гнойных ран нижних конечностей / О. Б. Нузова, А. А. Стадников, А. В. Студеникин // Морфологические ведомости. – 2018. – Том 26. – Выпуск 4. – С. 20-24.
28. Студеникин А. В. Пути улучшения результатов лечения гнойных ран / А. В. Студеникин, А. А. Стадников, О. Б. Нузова // Морфологические ведомости. – 2015. – С. 89-91.
29. Siamak Naji. The Extract of Lycium depressum Stocks Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat / Siamak Naji, Leila Zarei, Masoumeh Pourjabali, Rahim Mohammadi // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2017. – 16(2). – P. 85-93. doi: 10.1177/1534734617700538.

30. Баранов Е. В. Особенности течения раневого процесса при использовании разных способов локальной трансплантации фибробластов кожи у лабораторных животных / Е. В. Баранов, А. В. Буравский, З. Б. Квачева // Новости медико-биологических наук. — 2017. — Т. 15. — № 2. — С. 8-18.
31. Elen Carolina. The influence of growth factors on skin wound healing in rats / Elen Carolina David Joro De Masi et al. // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, — 2016. — P. 512-521.
32. Fatemeh Heidari. Bulge Hair Follicle Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing in Rats / Fatemeh Heidari, Abazar Yari et al. // Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice. — 2016. — 28(4). — P. 132-41.
33. Carla R. Kruse. The effect of pH on cell viability, cell migration, cell proliferation, wound closure, and wound reepithelialization: In vitro and in vivo study / Carla R. Kruse, Mansher Singh et al. // Wound Repair and Regeneration. — 2017. — 25(2). — P. 260-269. doi: 10.1111/wrr.12526.
34. Федосеев А. В. Динамика раневого процесса при терапии кларитромицином у крыс при экспериментальном диабете / А. В. Федосеев, Р. В. Сифоров, С. Ю. Муравьев // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т. 20. — № 3-2. — С. 257-261.
35. Nasrollah Jabbari. Acceleration of skin wound healing by low-dose indirect ionizing radiation in male rats / Nasrollah Jabbari, Gholam Hossein Farjah et al. // Medical Sciences, — 2017. — P. 385-393.

Supilnikov A.¹, Pavlova O.², Liu D.¹, Dorozhkina E.¹, Smelova P.¹

Review of methods of impact on the wound process animals (literary review)

Abstract.

The present work is devoted to the study of the course of the wound process in animals as well as possible factors influencing it. The topicality of the research in this topic consists in the fact that the experimental results help to increase the survival rate among the animals which have undergone the operation, to accelerate healing, to reduce the organism rehabilitation time, to avoid the bacterial contamination of wounds, purulent diseases and re-infection, to reduce the trauma level in animals, promote the introduction of new efficient pharmacological methods of prevention and suppression of surgical infections, application of laser and ultrasound equipment, discover and use new medicines. The aim of the study. The aim of this work is to conduct a general literature review on the methods of wound management in animals. This review focuses on papers from 2012 to 2022, citing various factors that influence the wound process in order to outline the need for wound management. To make it more manageable and to speed up wound healing in animals, as well as to point out the need for additional wound management models. Conclusion. The use of a complex graft and matrix based on dextran phosphate gel, stem cells and miliacyl has been shown by biological factors to promote healing. A positive alkaline environment has been shown to promote reepithelisation, as it has no adverse effect, in contrast to a strongly acidic environment. In addition, gamma radiation treatment was found to accelerate healing. From this we can conclude that the literature review conducted on this topic indicates the relevance of the area under consideration, and further developments and more in-depth studies are required, as wound processes are a scientific problem that needs to be solved.

Key words: wound process in animals, management of the wound process, impact on the wound process

Authors:

Supilnikov A. – PhD (Med. Sci.), Associate Professor; e-mail: supilnikov@reaviz.ru

Pavlova O. – Dr. Habil. (Biol. Sci.); Professor, e-mail: casiopeya13@mail.ru;

Liu D. – researcher; e-mail: daraliu2004@gmail.com;

Dorozhkina E. – researcher; e-mail: dorozhkina_ekaterina@bk.ru;

Smelova P. – researcher; e-mail: smelovap551@gmail.com

¹ Reaviz Medical University; 443030, Russia, Samara, st. Chkalova, 100

² Samara State Medical University; 443099, Russia, Samara, st. Chapayevskaya, 89.

References

1. Shishkina V. V. Tryptase profile of rat skin mast cell population during wound healing / V. V. Shishkina, S. V. Klochkova, N. T. Alekseeva // *Journal of Anatomy and Histopathology*. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 84-89.
2. Fawaz Alzoubi. Healing of soft tissue lacerations in diabetic-induced rats / Fawaz Alzoubi, Bobby Joseph, Lars Andersson // *Dental Traumatology*. – 2017. – P. 438-443.
3. Bezruk E. L. Clinical characteristics of the course of the wound process in animals with fresh wounds with different methods of drainage / E. L. Bezruk // *International Journal of Experimental Education*. – 2016. – № 9-2. – P. 274-276.
4. Niyazov B. S. Dynamics of the content of IL-1 β and IL-10 in blood plasma in experimental animals when modeling the wound process in low mountains and during the period of deadaptation to high mountains / B. S. Niyazov, Zh. B. Mamakeev, A. A. Sabitov, N. Mamanov // *Bulletin of Science and Practice*. – 2020. – Vol. 6. – № 11. – P. 226-234.
5. Korzhavov Sh. O., Mukhammadov N. A., Shodmonov O. T., Yusupov M. M. Dynamics of wound healing in a model of thermal skin burn with correction by chitosan derivatives // *Intern. Scient. and Pract. Conf. "WORLD SCIENCE"*. – 2017. – V. 5. – №6 (22). – P. 38-39.
6. Sendryakova V. N. Problems of modeling a purulent wound in a rat / V. N. Sendryakova, I. K. Kokaeva, K. A. Trokhov, M. V. Bukatin // *Successes of modern natural sciences*. – 2013. – P. 38.
7. Kusheev Ch. B. The effectiveness of phytoextract in the treatment of wounds in animals / Ch. B. Kusheev // *Scientific research of students in solving urgent problems of the agro-industrial complex*. – 2018. – P. 143-150.
8. Wenchang Zhang. Study of injectable Blueberry anthocyanins-loaded hydrogel for promoting full-thickness wound healing / Wenchang Zhang, Xiaomin Qi et. al. // *International Journal of Pharmaceutics*, – 2020. 586:119543. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119543.
9. Esmaeel Sharifi. Comparison of therapeutic effects of encapsulated Mesenchymal stem cells in Aloe vera gel and Chitosan-based gel in healing of grade-II burn injuries / Esmaeel Sharifi, Mohammad Chehelgerdi et al. // *Regenerative Therapy*. – 2021. – P. 30-37.
10. Morphological features of the course of the wound process in experimental animals // *Treatment of long-term non-healing wounds by ozone therapy and low-frequency ultrasound: Monograph*. - Moscow: Publishing House "Academy of Natural History". – 2017. – P. 45-64.
11. Oryan A. Modulation of cutaneous wound healing by silymarin in rats / A. Oryan, A. Tabatabaei Naeini, A. Moshiri, A. Mohammadalipour, M. R. Tabandeh // *J Wound Care*. – 2012. – 21(9). – P. 457-64.
12. Kasyanov A. A. Treatment of wounds with the preparation "Algapeg" / A. A. Kasyanov, V. A. Sozinov, A. A. Kasyanov, I. N. Ponomarev // *Bulletin of the APK of Stavropol*. – 2015. – № S1. – P. 153-156.
13. Oya Sayin. The role of resveratrol on full - Thickness uterine wound healing in rats / Oya Sayin, Serap Cilaker Micili et al. // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – P. 657-663.
14. Goli Chamani Therapy for Intraoral Wound Healing in Rats / Goli Chamani, Mohammad Reza Zarei et al. // *Evaluation of Honey as a Topical, Wounds*. – 2017. – 29(3). – P. 80-86.
15. Mitin S. S., Anufrieva S. S. Features of the course of the wound process during implantation of the hemostatic sponge Tachocomb in the tissues of laboratory rats // *Eurasian Union of Scientists*. – 2015. – № 10-1(19). – P. 105-106.
16. Matvienko E. R., Baturin V. A., Shmeleva E. A., Elbekyan K. S. Influence of Kodivak on the course of the wound process in rats in experimental modeling of infected RAS // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. 567-569.
17. Jean Carlos. Insulin complexed with cyclodextrins stimulates epithelialization and neovascularization of skin wound healing in rats / Jean Carlos, Fernando Besson et al. // *International Journal of the Care of the Injured*, – 2017. – T. 48, – P. 2417-2425. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.046.
18. Gul Satar N. Y. The effects of Tarantula cubensis venom on open wound healing in rats / N. Y. Gul Satar, I. T. Cangul, A. Topal, H. Kurt, V. Ipek, G. I. Onel // *Journal of Wound*. – 2017. – № 2. – P. 66-71.
19. Azad A. Ahanger. Pro-healing effects of bilirubin in open excision wound model in rat / Azad A. Ahanger, Marie D. Leo, Anu Gopal, Vinay Kant, Surendra K. Tandan, Dinesh Kumar // *International Wound Journal*. – 2017. – P. 398-402.
20. Yuan Liang. Antibacterial Effect of Copper Sulfide Nanoparticles on Infected Wound Healing / Yuan Liang, Jiale Zhang et al. // *Surgical infections*. – 2021. – P. 894-902.

21. Pascal V. A single dose of N-acetylcysteine under local anesthesia increases the expression of *HIF1α*, *MAPK1*, *TGFβ1* and growth factors in wound healing in rats / V. Pascal, M. Kopka et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 22 (16). – P. 8659.
22. Veronica Trombitas. Effect of Cigarette Smoke on Wound Healing of the Septal Mucosa of the Rat / Veronica Trombitas, Alina Nagy, Cristian Berce, Flaviu Tabaran, Silviu Albu // BioMed Research International. – 2016. doi: 10.1155/2016/6958597.
23. Silina E. V., Manturova N. E. et al. Dynamics of skin wound healing with the use of injectable regeneration stimulants in rats / E. V. Silina, N. E. Manturova et al. // Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2020. – Vol. 64. – № 3. – P. 54-63.
24. Frolov R. N. The use of collagen hydrolyzate in the treatment of soft tissue wounds / R. N. Frolov, A. A. Glukhov, A. A. Andreev, A. G. Karpukhin // System analysis and management in biomedical systems. – 2013. – P. 634-637.
25. Fronza M. Гиалуронидаза модулирует воспалительную реакцию и ускоряет заживление кожных ран / M. Fronza, G. F. Caetano et al. // PLoS ONE – 2014. – 9(11). e112297.
26. Bokarev A. V., Sverdlova M. V. Modeling the wound process on laboratory rats // Proceedings of the National Scientific Conference of the faculty, researchers and graduate students of St. - St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine. – 2021. – P. 8-9.
27. Nuzova O. B., Stadnikov A. A., Studenikin A. V. Structural and functional characteristics of the rat thymus with alloxan diabetes in various methods of treating deep purulent wounds of the lower extremities. – 2018. – Volume 26. – Issue 4. – P. 20-24.
28. Studenikin A. V. Ways to improve the results of treatment of purulent wounds / A. V. Studenikin, A. A. Stadnikov, O. B. Nuzova // Morphological sheets. – 2015. – P. 89-91.
29. Siamak Naji. The Extract of Lycium depressum Stocks Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat / Siamak Naji, Leila Zarei, Masoumeh Pourjabali, Rahim Mohammadi // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2017. – 16(2). – P. 85-93.
30. Baranov E.V., Buravsky A.V., Kvacheva Z.B. Features of the course of the wound process when using different methods of local transplantation of skin fibroblasts in laboratory animals // News of Biomedical Sciences. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 8-18.
31. Elen Carolina. The influence of growth factors on skin wound healing in rats / Elen Carolina David Joro De Masi et al. // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, – 2016. – P. 512-521.
32. Fatemeh Heidari. Bulge Hair Follicle Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing in Rats / Fatemeh Heidari, Abazar Yari et al. // Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice. – 2016. – 28(4). – P. 132-141.
33. Carla R. Kruse. The effect of pH on cell viability, cell migration, cell proliferation, wound closure, and wound reepithelialization: In vitro and in vivo study / Carla R. Kruse, Mansher Singh et al. // Wound Repair and Regeneration. – 2017. – 25(2). – P. 260-269. doi: 10.1111/wrr.12526.
34. Fedoseev A. V. Dynamics of the wound process during clarithromycin therapy in rats with experimental diabetes / A. V. Fedoseev, R. V. Siforov, S. Yu. Muravyov // Tavrichesky medico-biological bulletin. – 2017. – Vol. 20. – № 3-2. – P. 257-261.
35. Nasrollah Jabbari. Acceleration of skin wound healing by low-dose indirect ionizing radiation in male rats / Nasrollah Jabbari, Gholam Hossein Farjah et al. // Medical Sciences, – 2017. – P. 385-393.