

Эффективность рекомбинантного ангиогенина человека в терапии термического ожога кожи мышей линии CD-1

А.П. Лыков¹, А.М. Горячкин², А.А. Пуртов³, М.Н. Дровосеков², Т.А. Агеева²,
А.П. Надеев², Н.В. Юрина², И.П. Жураковский², О.В. Повещенко¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ ООО «Лаборатория Ангиофарм»
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово, пр. Академика Сандахчиева, 13

Резюме

Заживление ожоговой раны кожи – это длительный и комплексный процесс, в котором активную роль играют как клеточные элементы самой кожи, так и биологически активные молекулы, включая цитокины. Одной из таких молекул является ангиогенин, представляющий собой рибонуклеазу, которая способствует формированию сосудистой сети в области повреждения органов и тканей. Целью исследования стало сравнительное изучение эффекта внутрикожного введения рекомбинантного ангиогенина человека, кондиционированных сред от мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека, клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 и клеток линии фибробластов кожи человека при термическом ожоге кожи у самок мышей линии CD-1. **Материал и методы.** Термический ожог кожи в области спины инициировали прижиганием металлической пластиной, нагретой над пламенем спиртовки до 200–250 °С. Лечение начинали сразу же после инициации ожоговой раны. Рекомбинантный ангиогенин человека (1 мл раствора, содержащего 10 мкг действующего агента) вводили одно-, двух- и трехкратно с интервалом 7 суток, кондиционированные среды от соматических клеток человека (1 мл) – однократно. На 7-е, 14-е и 21-е сутки измеряли размер раны штангенциркулем, после выведения животных из эксперимента забирали кровь и фрагмент кожи с ожоговой раной. В сыворотке крови и экстракте образцов кожи определяли уровень цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-10, VEGF) и NO спектрофотометрически. При гистологическом анализе образцов кожи оценивали плоский эпителий, грануляционную ткань, количество кровеносных сосудов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазмочитов и фибробластов. **Результаты и их обсуждение.** В группах мышей с термическим ожогом, получавших лечение рекомбинантным ангиогенином человека или кондиционированными средами от соматических клеток человека, выявлено значимое ускорение заживления раневого дефекта кожи. Эффективность однократного введения рекомбинантного ангиогенина человека сопоставима с эффективностью кондиционированной среды от мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека. Лечение рекомбинантным ангиогенином человека и кондиционированными средами от соматических клеток человека способствовало эпителизации раневого дефекта, формированию грануляционной ткани и усилению ангиогенеза раневого дефекта. Показано, что уровни цитокинов и NO в сыворотке крови и коже меняются в зависимости как от вида лечения, так и от срока наблюдений. Между данными параметрами и морфометрическими показателями образцов кожи из области ожога выявлены корреляционные связи. **Заключение.** Инъекции биомедицинского клеточного продукта в область термического ожога кожи у самок мышей линии CD-1 ускоряют заживление раневого дефекта.

Ключевые слова: рекомбинантный ангиогенин человека, кондиционированные среды, термический ожог кожи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, регистрационный № FWNR-2025-0016, № 121030300149-0.

Автор для переписки. Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Для цитирования. Лыков А.П., Горячкин А.М., Пуртов А.А., Дровосеков М.Н., Агеева Т.А., Надеев А.П., Юрина Н.В., Жураковский И.П., Повешенко О.В. Эффективность рекомбинантного ангиогенина человека в терапии термического ожога кожи мышей линии CD-1. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):124–133. doi: 10.18699/SSMJ20250413

Efficacy of the human recombinant angiogenin in CD-1 mice skin burn wound therapy

A.P. Lykov¹, A.M. Goryachkin², A.A. Purtov³, M.N. Drovosekov², T.A. Ageeva², A.P. Nadeev², N.V. Yurina², I.P. Zhurakovsky², O.V. Poveshchenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ “Angiofarm Laboratory” LLC
630559, Novosibirsk region, Koltsovo, Akademika Sandakhchieva ave., 13

Abstract

Both the skin's own cellular components and physiologically active substances, such as cytokines, actively participate in the protracted and intricate process of skin burn wound healing. One of these molecules is angiogenin, a ribonuclease that encourages the development of a vascular network where tissue and organ damage has occurred. The study compared the effects of intradermal delivery of human skin fibroblast cells, EA.Hy926 endothelial cells, conditioned media from human bone marrow mesenchymal stem cells, and human recombinant angiogenin after thermal skin burn in female CD-1 mice. **Material and methods.** Using a metal plate heated to 200–250 °C over the flame, a thermal skin burn in the back area was initiated. Treatment was started immediately after the initiation of the burn wound. Recombinant human angiogenin (1 ml of solution containing 10 µg of active agent) was administered once, twice, and three times with an interval of 7 days; conditioned media from human somatic cells (1 ml) were administered once. A caliper was used to measure the size of the wound on days 7, 14, and 21. Blood and a piece of skin from the burn wound were collected when the animals were removed from the experiment. Using spectrophotometry, the amounts of NO and cytokines (IL-1β, TNFα, IL-10, and VEGF) in blood serum and extract of skin samples were measured. The squamous epithelium, granulation tissue, blood vessel count, lymphocytes, neutrophils, macrophages, plasmocytes, and fibroblasts were all evaluated by histological analysis of skin samples. **Results and discussion.** Human recombinant angiogenin or conditioned media derived from human somatic cells significantly accelerated the repair of wound skin defects in groups of mice with thermal burns. A conditioned media derived from human bone marrow mesenchymal stem cells is as effective as a single injection of human recombinant angiogenin. The wound defect's epithelialization, granulation tissue development, and increased angiogenesis were all facilitated by treatment with human recombinant angiogenin and conditioned media derived from human somatic cells. It has been demonstrated that variations in cytokine and NO levels in blood serum and skin occur depending on the type of treatment and the length of observation. The morphometric characteristics of skin samples taken from the burn site were found to correlate with these parameters. **Conclusions.** Injections of the biomedical cell product into the area of thermal skin burns in female CD-1 mice accelerate wound defect healing.

Key words: recombinant human angiogenin, conditioned media, thermal skin burn.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, registration No. FWNr-2025-0016, No. 121030300149-0.

Correspondence author. Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Citation. Lykov A.P., Goryachkin A.M., Purtov A.A., Drovosekov M.N., Ageeva T.A., Nadeev A.P., Yurina N.V., Zhurakovsky I.P., Poveshchenko O.V. Efficacy of the human recombinant angiogenin in CD-1 mice skin burn wound therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):124–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250413

Введение

Ежегодно до 11 000 000 человек страдают от ожогов различной этиологии и до 180 000 человек умирают в связи с высоким риском инфицирования, площадью ожога, длительностью лечения [1]. К нежелательным осложнениям при лечении ожогов относят формирование гипертрофических рубцов, контрактур и некрозов. Это диктует необходимость разработки новых/альтернативных способов терапевтического лечения ожогов, в том числе с использованием достижений в области регенеративной медицины на основе клеточных технологий XXI в., включая использование биомедицинского клеточного продукта [2]. Введение стволовых клеток в область ожоговой раны усиливает реэпителизацию, ангиогенез, грануляцию, подавление инфицирования у людей и животных; на фоне лечения плазмой, обогащенной тромбоцитами, отмечается ускорение реэпителизации ожоговых ран [3]. Существенная роль в заживлении раневых дефектов отводится васкуляризации раны, и ангиогенин играет существенную роль в этом процессе наряду с другими проангиогенными факторами. Ангиогенин входит в семейство рибонуклеаз, которые усиливают миграцию, пролиферацию и формирование эндотелиоцитами сосудисто-подобных структур [4]. Однако влияние экзогенного ангиогенина на заживление ожоговой раны кожи исследовано недостаточно.

Цель исследования – провести сравнительное исследование влияния кондиционированных сред (КС) от стволовых/прогениторных клеток мезенхимы, эндотелия, фибробластов кожи и рекомбинантного ангиогенина человека на показатели регенеративных процессов в ожоговой ране кожи самок мышей линии CD-1.

Материал и методы

Работа выполнена с соблюдением принципов гуманного обращения с животными и одобрена локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 159 от 20.05.2024). Ожог кожи спины у 56 самок мышей аутбредной линии CD-1 моделировали после депиляции волосяного покрова и местной анестезии 2%-м раствором новокаина («Химфарм АО», Россия) приложением нагретой до 200–250 °C металлической пластины округлой формы диаметром 1,52 см ($S = 1,81 \text{ см}^2$). Животных произвольным образом разделили на восемь групп: I группа (ожог, позитивный контроль) – после инициации термического ожога никаких манипуляций с раной не производили ($n = 6$); II группа (Анг1) – мыши получали инъекцию 1 мл

рекомбинантного ангиогенина человека (Ангиофарм, Россия) в дозе 10 мкг/мл однократно в область ожога сразу после его инициации ($n = 10$); III группа (Анг2) – мышам вводили рекомбинантный ангиогенин человека дополнительно на 7-е сутки эксперимента ($n = 10$); IV группа (Анг3) – мышам вводили рекомбинантный ангиогенин дополнительно на 7-е и 14-е сутки эксперимента ($n = 10$); V группа (КС-МСК) – мышам однократно после инициации ожога вводили 1 мл КС от мезенхимных стволовых клеток человека ($n = 10$); VI группа (КС-ЕА.hy926) – мышам однократно в объеме 1 мл в область ожога вводили КС от клеток ЕА.hy926 (гибридная линия эндотелиальных клеток пуповинной вены человека) ($n = 6$); VII группа (КС-ФБК) – мышам в область ожога кожи в объеме 1 мл вводили кондиционированную среду от фибробластов кожи человека ($n = 10$); VIII группа (негативный контроль) – интактные мыши, которым не проводили никаких манипуляций ($n = 4$). Тестируемые вещества вводили в пяти точках (четыре по периферии и одна в центре ожога) внутрикожно по 0,2 мл.

Заживление ожоговой раны исследовали по изменению диаметра раневого дефекта с помощью штангенциркуля на 0-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки. Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника на 7-е, 14-е и 21-е сутки наблюдения. Вырезали фрагмент кожи в области инициации ожога размером 2×2 см, одну половину образцов – для гистологического исследования, вторую – для оценки содержания цитокинов. Для этого образцы кожи гомогенизировали в диметилсульфоксиде, содержимое переносили в пробирки, осаждали при 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, надосадочную жидкость переносили в другие чистые пробирки и хранили при –70 °C до использования. Забирали кровь для получения сыворотки.

В сыворотке крови и образцах экстракта кожи с помощью коммерческих наборов определяли концентрацию IL-1 β , TNF α , IL-10, VEGF (АО «Вектор-Бест», Россия), с помощью реактива Грисса – уровень NO. Для получения КС от МСК, ЕА.hy926 и ФБК клетки культивировали в питательной среде DMEM или DMEM/F12 с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 5 mM HEPES-буфера, 1 % антибиотика/антимикотика, при пересеве забирали среды, хранили при –70 °C до использования.

Образцы кожи из области ожоговой раны (поясница) фиксировали в 10%-м забуференном формалине (Biovitrum, Россия) в течение двух суток, далее для гистологической проводки вырезали фрагменты кожи толщиной 2–3 мм. Дегидратацию образцов кожи осуществляли последователь-

ной фиксации в этиловом спирте возрастающей концентрации, просветляли с использованием ксилола, заключали в парафин с использованием гистопроцессора HP300 (Dakewe, КНР). На ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автоматической системы для окрашивания образцов Dako CoverStainer (Agilent Technologies, США) по протоколу H&E и исследовали на световом микроскопе DM2500 (Leica Microsystems GmbH, ФРГ). В образцах анализировали морфологические признаки изменений в плоском эпителии, состояние грануляционной ткани и количество сосудов в области раны, наличие воспаления в области дермы. Определяли толщину эпидермиса в краях раневой поверхности и над грануляционной тканью, толщину сформированной грануляционной ткани, численную плотность капиллярных петель в грануляционной ткани. Толщину эпидермиса и грануляционной ткани оценивали при $\times 100$ с использованием окуляр-микрометра со шкалой деления 0,01 мм. Численную плотность сосудов, клеток воспалительного инфильтрата и фибробластов в зоне грануляционной ткани оценивали в 10 случайных полях зрения при $\times 400$ с использованием морфометрической сетки на 121 узел.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и верхнего и нижнего квартиля ($Me [Q1-Q3]$), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом с апостериорной по-

правкой Бонферрони или с использованием теста Краскелла – Уоллиса и принимали при $p < 0,05$. Наличие взаимосвязей между исследуемыми показателями выявляли с помощью ранговой корреляции по Спирмену (r_s).

Результаты

Значимые различия по скорости заживления ожоговой раны у мышей групп II, IV, V, VI, VII выявлены на 14-е и 21-е сутки наблюдения в сравнении с группой позитивного контроля (табл. 1). Наилучший терапевтический эффект от введения биомедицинского клеточного продукта обнаружен в группе КС-ЕА.hy926 и при двух- и трехкратном введении рекомбинантного ангиогенина человека в область раны к 21-м суткам наблюдений по сравнению с группой «ожог». Скорость заживления ожоговой раны кожи у мышей была сопоставима в группе КС-МСК и в группе однократного введения ангиогенина, но существенно выше в сравнении с группой I ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2, к 21-м суткам наблюдений толщина эпидермиса в области ожоговой раны не достигла значений интактных животных. Во всех опытных группах к 21-м суткам формируется грануляционная ткань в области ожоговой раны кожи, которая значимо больше при двух- и трехкратном введении рекомбинантного ангиогенина и КС от соматических клеток по сравнению с группой «ожог» ($p < 0,05$). Термическая травма стимулировала образование сосудистой сети во всех опытных группах, но наибольшее количество сосудов в полях зрения выявлено в группе однократного введения ангиогенина и КС соматических клеток человека за исключением КС-ФБК к 21-м суткам. Отмечено значимое увеличение продукции коллагена при ожоговой травме кожи на 14-е и 21-е сутки без лечения в ответ на одно- и

Таблица 1. Показатели заживления термической ожоговой раны кожи у самок мышей линии CD-1 (площадь раневой поверхности, мм²)

Table 1. Healing rates of thermal skin burn wounds in female mice CD-1 (area of the wound, mm²)

Группа	Сутки			
	0-е	7-е	14-е	21-е
Ожог (I)	1,81 $\pm$ 0,01	1,46 $\pm$ 0,04	1,21 $\pm$ 0,04	0,5 $\pm$ 0,01
Анг1 (II)	1,81 $\pm$ 0,01	1,41 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,09 ^I	0,3 $\pm$ 0,07 ^I
Анг2 (III)	1,81 $\pm$ 0,01	–	1,09 $\pm$ 0,09	–
Анг3 (IV)	1,81 $\pm$ 0,01	–	–	0,2 $\pm$ 0,01 ^{I, II}
КС-МСК (V)	1,81 $\pm$ 0,01	1,38 $\pm$ 0,06	1,03 $\pm$ 0,06 ^I	0,39 $\pm$ 0,11
КС-ЕА.hy926 (VI)	1,81 $\pm$ 0,01	1,51 $\pm$ 0,05	1,11 $\pm$ 0,02 ^I	0,13 $\pm$ 0,02 ^I
КС-ФБК (VII)	1,81 $\pm$ 0,01	1,42 $\pm$ 0,02 ^V	0,92 $\pm$ 0,0 ^{VI}	0,15 $\pm$ 0,04 ^I

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика термической ожоговой раны в динамике заживления
Table 2. Morphometric characteristics of thermal burn wound in the dynamics of healing

Группа	Срок наблюдения, сут	Толщина эпидермиса (край раны), мкм	Толщина грануляционной ткани, мкм	Количество сосудов	Объемная плотность коллагена, мкм
Ожог (I)	7-е (1)	0,85 [0,7–1,3] ^{VIII}	6 [6–8]	8,5 [5–10] ^{VIII}	26 [22–30] ^{VIII}
	14-е (2)	0,5 [0,4–0,5] ^{VIII,1}	4 [3–4] ¹	2 [2–3]	113,5 [109–115] ^{VIII,1}
	21-е (3)	1,4 [1–1,5] ^{VIII,2}	5 [5–6]	7,5 [3–11] ^{VIII}	89 [83–93] ^{VIII,2}
Анг1 (II)	7-е (1)	1,25 [1–1,5] ^{VIII}	3 [1–4]	11 [9–16] ^{VIII}	21 [17–26] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [1–1,6] ^{VIII}	6 [3–8] ¹	11 [9–15] ^{VIII}	28 [15,5–38,5] ^{VIII}
	21-е (3)	0,4 [0,3–0,5] ^{VIII,1}	6 [5–6] ¹	10 [7,5–19,5] ^{VIII}	90,5 [84,5–100,5] ^{VIII}
Анг2 (III)	14-е	0,75 [0,5–1,3] ^{VIII,2}	7 [7–9]	8,5 [7–10]	21,5 [17–26]
Анг3 (IV)	21-е	0,55 [0,5–0,7] ^{VIII}	9,5 [6–14,5]	8,5 [7–12]	93 [88,5–98,5]
КС-МСК (V)	7-е (1)	1 [0,5–1,2] ^{VIII}	11 [10–12]	14,5 [10–28] ^{VIII}	14 [11–16] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0,9–1,2] ^{VIII}	10,5 [10–12]	8,5 [6–12] ^{VIII,1}	68,5 [21,5–96,5] ¹
	21-е (3)	0,85 [0,6–1] ^{VIII}	9,5 [8–12]	14,5 [10,5–20] ^{VIII}	25,5 [13–50] ^{VIII,1}
КС-ЕА.Ну 926 (VI)	7-е (1)	1 [0,9–1,3] ^{VIII}	7 [6–8]	13,5 [9–17] ^{VIII}	9 [8–10] ^{VIII}
	14-е (2)	0,65 [0,5–0,85] ^{VIII,1}	11,5 [9–15,5]	14 [11–16,5] ^{VIII}	11 [10–14] ^{VIII}
	21-е (3)	0,6 [0,5–0,7] ^{VIII,1,2}	15 [10,5–17,5] ¹	8 [6–12] ^{VIII}	32,5 [16–60] ^{1,2}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	1 [0,7–1,2] ^{VIII}	8,5 [7–12]	8,5 [7–12] ^{VIII}	1 [10–12] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0,7–1,3] ^{VIII}	12 [9–14,5]	14 [9–19] ^{VIII,1}	14 [11–16] ^{VIII}
	21-е (3)	1,2 [0,85–1,4] ^{VIII}	12 [10–14,5]	5,5 [4,5–7] ^{VIII,1,2}	31,5 [14,5–49] ^{VIII,1,2}
Контроль (VIII)	21-е	3,14 [2,59–4,81]	нет	3 [1–3]	73 [65–82,5]

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

трехкратную инъекцию ангиогенина на 21-е сутки, а введение КС соматических клеток человека существенно не влияло на синтез коллагена ($p < 0,05$).

Важным компонентом репарации поврежденных кожных покровов являются клетки миелоцитарного звена и фибробласты. Отмечено существенное увеличение количества лимфоцитов, макрофагов и особенно фибробластов в толще грануляционной ткани опытных групп животных по сравнению с интактной кожей, а также между опытными группами на различные сроки наблюдения (табл. 3). Следует отметить тот факт, что на ранних сроках наблюдений выявлено значимое увеличение количества нейтрофилов в опытных группах, особенно при однократном и двукратном введении рекомбинантного ангиогенина человека и КС ФБК ($p < 0,05$).

Биологически активные молекулы, в том числе цитокины и NO, принимают участие в репарации повреждений кожных покровов. В группе «ожог» выявлено значимое возрастание уровня IL-1 β (14-е и 21-е сутки), TNF- α (21-е сутки), IL-10 (14-е и 21-е сутки), VEGF на всех сроках наблюдений, а продукция NO существенно снизилась в сравнении с показателями сыворотки крови ин-

тактных животных (табл. 4). На фоне однократного введения рекомбинантного ангиогенина человека в сыворотке крови мышей увеличилась концентрация VEGF на всех сроках наблюдения, а также на разных сроках наблюдения отмечаются колебания содержания TNF- α и NO. В то же время увеличение кратности инъекций ангиогенина в область ожоговой раны способствовало возрастанию уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10, VEGF и снижению продукции NO. В группе мышей, получивших лечение КС, в основном значимо возрос уровень VEGF, а остальные показатели либо не отличались от значений интактных животных, либо имело место их эпизодическое изменение на разные сроки наблюдения ($p < 0,05$).

Отмечено возрастание уровня IL-1 β в коже мышей группы введения рекомбинантного ангиогенина человека и группы КС-МСК (7-е и 21-е сутки) по сравнению с интактными животными, во всех опытных группах и на всех сроках наблюдения значимо увеличивалось содержание TNF- α (табл. 5). В большинстве опытных групп и на разные сроки наблюдений показано существенное снижение уровня IL-10 и повышение содержания VEGF и NO по сравнению с величинами соответствующих параметров кожи интактных мышей.

Таблица 3. Количество лейкоцитов и фибробластов в термической ожоговой ране в динамике заживления
Table 3. The number of leukocytes and fibroblasts in thermal burn wound in the dynamics of healing

Группа	Срок наблюдения, сут	Численная плотность клеток, Nv				
		лимфоцитов	макрофагов	нейтрофилов	плазмоцитов	фибробластов
Ожог (I)	7-е (1)	1,5 [0–3]	5,5 [4–7] ^{VIII}	6 [3–10] ^{VIII}	0 [0–1]	19,5 [16–22] ^{VIII}
	14-е (2)	2 [2–3] ^{VIII}	2 [1–2]	0 [0–0]	0 [0–0]	9,5 [9–13] ^{VIII}
	21-е (3)	1,5 [0–2]	4 [2–5] ^{VIII}	0 [0–0]	0 [0–0]	23,5 [19–28]
Анг1 (II)	7-е (1)	4 [3–4] ^{VIII}	4 [3–5]	15 [12–16] ^{VIII}	0 [0–0]	29 [27–29] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0–4]	2 [2–3,5] ^{III}	4,5 [0–13,5]	0 [0–0]	22 [18–25] ^{II, VIII}
	21-е (3)	0 [0–1]	1,5 [0,5–2,5] ^{VIII}	0 [0–1]	0 [0–1]	4 [13–17] ^{IV}
Анг2 (III)	14-е	1 [0–1]	8,5 [6–10]	11 [6–13]	0 [0–1]	31 [29–34]
Анг3 (IV)	21-е	3 [2–4]	3 [1,5–4]	1,5 [1–3,5]	0 [0–0]	17,5 [14,5–20]
КС-МСК (V)	7-е (1)	3 [0–4] ^{VIII}	6,5 [5–7] ^{VIII}	9 [5–12] ^{VIII}	0 [0–1]	24,5 [22–29] ^{VIII}
	14-е (2)	2 [1–2,5] ^{VIII}	4,5 [2–6] ^{VIII}	2,5 [1–6] ^{VIII, 1}	0 [0–0]	25 [18,5–31,5] ^{VIII}
	21-е (3)	2 [1,5–3] ^{VIII}	5,5 [4–7] ^{VIII}	2 [1,5–3,5] ^{VIII, 1}	0 [0–0]	34 [24,5–39] ^{VIII, 1}
КС-ЕА.НУ 926 (VI)	7-е (1)	1,5 [0–2] ^{VIII}	4 [3–4]	1 [1–4] ^{VIII}	0 [0–0]	28 [26–32] ^{VIII}
	14-е (2)	3 [2–3] ^{VIII}	8,5 [4–13] ^{VIII}	2 [0–4] ^{VIII}	0 [0–0]	28 [22,5–32,5] ^{VIII}
	21-е (3)	2,5 [1–3] ^{VIII}	10 [5–15] ^{VIII}	1 [1–4,5] ^{VIII}	0 [0–0]	30,5 [21–34] ^{VIII, 1}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	3 [3–4] ^{VIII}	13 [9–14]	12,5 [5–14]	0 [0–0]	25,5 [20–27]
	14-е (2)	4 [2–5,5] ^{VIII}	16,6 [13,5–19,5] ^{VIII, 1}	10 [4–13] ^{VIII}	0 [0–0]	35,5 [25,5–44] ^{VIII, 1}
	21-е (3)	2,5 [1–4,5] ^{VIII}	13,5 [7–18,5] ^{VIII}	9,5 [0–25,5] ^{VIII}	0 [0–0]	20,5 [14,5–30,5] ^{VIII, 2}
Контроль (VIII)	21-е	1 [0–1]	2 [1–3]	0 [0–0]	0 [0–0]	7 [5–8]

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

В группе «ожог» на 7-е сутки наблюдения установлена сопряженность между количеством сосудов и числом плазмоцитов в коже, с одной стороны, и площадью ожоговой раны, с другой ($r_s = 0,72$ и $r_s = 0,71$ соответственно, $p < 0,05$); между уровнем IL-1 β , NO в сыворотке крови и объемной плотностью коллагена ($r_s = -0,71$ и $r_s = -0,68$ соответственно, $p < 0,05$); между уровнем VEGF в сыворотке крови и количеством сосудов ($r_s = -0,79$, $p < 0,05$), что имеет важное значение этих факторов в репарации повреждений кожи. На 14-е сутки наблюдения отмечена наличие обратной взаимосвязи количества фибробластов в коже с уровнем VEGF и объемной плотностью грануляционной ткани в ране ($r_s = -0,64$ и $r_s = -0,69$ соответственно, $p < 0,05$), что логично, так как чем выше интенсивность кровоснабжения и чем больше фибробластов, тем быстрее протекают репаративные процессы. На 21-е сутки наблюдения выявлена обратная сопряженность толщины эпидермиса в ране с уровнем IL-10 и NO ($r_s = -0,86$ и $r_s = -0,90$ соответственно, $p < 0,05$), а также количества лимфоцитов в ране с уровнем TNF- α в сыворотке ($r_s = -0,67$, $p < 0,05$).

В группах с однократным введением ангиогенина установлена взаимозависимость размера ожоговой раны с количеством фибробластов ($r_s = 0,66$ и $r_s = -0,73$ соответственно, $p < 0,05$, на 7-е и 14-е сутки) и с количеством макрофагов в ране на 14-е сутки ($r_s = 0,66$, $p < 0,05$). В группе двукратного введения ангиогенина выявлена обратная связь размера ожоговой раны с количеством плазмоцитов, уровня IL-10 в сыворотке крови с количеством лимфоцитов и уровня VEGF с количеством нейтрофилов в ране ($r_s = -0,71$, $r_s = -0,66$ и $r_s = -0,65$ соответственно, $p < 0,05$). В группе КС-МСК на 7-е сутки наблюдения отмечена обратная зависимость между размером ожоговой раны, уровнем TNF- α , VEGF и количеством кровеносных сосудов в ране ($r_s = -0,66$, $r_s = -0,64$ и $r_s = -0,7$ соответственно, $p < 0,05$), на 14-е сутки – между уровнем VEGF и количеством макрофагов, на 21-е сутки – между продукцией NO и объемной плотностью коллагена в ране ($r_s = -0,45$ и $r_s = -0,49$ соответственно, $p < 0,05$).

В группе КС-ЕА.НУ926 наблюдалась ассоциация между содержанием IL-1 β и TNF- α в сыворотке и количеством нейтрофилов в ране на 7-е

Таблица 4. Уровень цитокинов и NO в сыворотке крови самок мышей линии CD-1

Table 4. Cytokine and NO levels in blood serum of female CD-1 mice

Группа	Срок наблюдения, сут	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	VEGF, МЕ/мл	NO, мкМ/мл
Ожог (I)	7-е (1)	43,8 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	10,2 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	56,0 $\pm$ 0,4	306,8 $\pm$ 1,6 ^{VIII}	80,4 $\pm$ 1,9 ^{VIII}
	14-е (2)	52,7 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	11,9 $\pm$ 0,1 ^I	63,0 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	345,1 $\pm$ 2,6 ^{VIII, 1}	80,0 $\pm$ 2,2 ^{VIII}
	21-е (3)	55,5 $\pm$ 0,5 ^{VIII}	14,4 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1, 2}	60 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	349,7 $\pm$ 2,4 ^{VIII, 1}	79,3 $\pm$ 1,2 ^{VIII}
Анг1 (II)	7-е(1)	47,7 $\pm$ 0,3	15,3 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	58,4 $\pm$ 1,0 ^{VIII}	319,5 $\pm$ 2,2 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	45,9 $\pm$ 1,4	12,8 $\pm$ 0,8 ^I	61,1 $\pm$ 4,5	305,5 $\pm$ 7,6 ^{VIII, 1}	73,8 $\pm$ 5,7 ^{VIII, 1}
	21-е (3)	50,9 $\pm$ 1,2 ^{1, 2}	13,0 $\pm$ 0,4 ^I	65,7 $\pm$ 10,1	351,2 $\pm$ 4,2 ^{VIII, 1, 2}	72,7 $\pm$ 6,4 ^{VIII, 1}
Анг2 (III)	14-е	64,7 $\pm$ 0,6 ^{VIII, II}	16,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII, II}	78,8 $\pm$ 0,2 ^{VIII, II}	400,6 $\pm$ 2,1 ^{VIII, II}	83,4 $\pm$ 1,1 ^{VIII, II}
Анг3 (IV)	21-е	54,2 $\pm$ 3,4 ^{VIII}	17,1 $\pm$ 0,3 ^{VIII, II}	64,4 $\pm$ 4,5 ^{VIII}	414,7 $\pm$ 3,5 ^{VIII, II}	80,5 $\pm$ 3,9 ^{VIII, II}
КС-МСК (V)	7-е (1)	48,7 $\pm$ 0,4	16 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	63,3 $\pm$ 0,4 ^{VIII}	320,2 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	44,6 $\pm$ 2,3	13,7 $\pm$ 1,8 ^I	67,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII, 1}	296,8 $\pm$ 9,2 ^{VIII, 1}	90,9 $\pm$ 2,6
	21-е (3)	48,6 $\pm$ 2,5	13,3 $\pm$ 1,1 ^I	59,8 $\pm$ 1,3 ^{VIII, 1, 2}	314,5 $\pm$ 6,2 ^{VIII, 2}	88,2 $\pm$ 4,5
КС-ЕА. Ну 926 (VI)	7-е (1)	55,5 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	13,1 $\pm$ 1,1	56,5 $\pm$ 1,3	369,6 $\pm$ 2,0 ^{VIII}	82,0 $\pm$ 0,7 ^{VIII}
	14-е (2)	42,9 $\pm$ 2,7 ^I	11,8 $\pm$ 0,1 ^I	57,5 $\pm$ 0,7	279,2 $\pm$ 9,1 ^I	92,8 $\pm$ 0,1 ^I
	21-е (3)	42,2 $\pm$ 0,8 ^I	12,8 $\pm$ 0,5	62,0 $\pm$ 3,4 ^I	281,3 $\pm$ 11,6 ^I	78,0 $\pm$ 1,4 ^{VIII, 2}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	48,3 $\pm$ 0,6	11,5 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	55,5 $\pm$ 1,0	320,2 $\pm$ 6,2 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	49,0 $\pm$ 0,4	12,8 $\pm$ 1,1	59,0 $\pm$ 3,4	318,2 $\pm$ 1,3 ^{VIII}	94,8 $\pm$ 2,4
	21-е (3)	46,7 $\pm$ 1,8	9,5 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	55,6 $\pm$ 1,5	314,3 $\pm$ 3,4 ^{VIII}	90,9 $\pm$ 5,3
Контроль (VIII)	21-е	47,8 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 0,3	56,3 $\pm$ 1,6	277,3 $\pm$ 2,8	92,9 $\pm$ 0,1

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

сутки наблюдения ($r_s = -0,94$ и $r_s = -0,78$ соответственно, $p < 0,05$), а между уровнем VEGF и количеством лимфоцитов в ране ($r_s = -0,54$, $p < 0,05$). В группе КС-ФБК на 7-е сутки наблюдения установлена взаимосвязь количества лимфоцитов в ране с концентрацией IL-1 β и TNF- α ($r_s = 0,72$, $p < 0,05$), на 14-е сутки – размера ожоговой раны с количеством макрофагов в ней ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$), на 21-е сутки – уровня NO с объемной плотностью коллагена и количеством фибробластов в ране ($r_s = 0,49$ и $r_s = -0,46$ соответственно, $p < 0,05$) и уровня VEGF с толщиной эпидермиса ($r_s = -0,52$, $p < 0,05$). Нами не выявлено каких-либо взаимосвязей уровня цитокинов и NO в сыворотке крови с исследованными параметрами интактной кожи.

В результате изучения корреляционных связей параметров кожи с уровнями цитокинов и NO в ней установлено, что на 7-е сутки эксперимента в группе «ожог» наблюдается сопряженность количества сосудов в ране с ее размерами, уровнем IL-1 β и TNF- α ($r_s = 0,72$, $r_s = 0,73$ и $r_s = -0,74$ соответственно, $p < 0,05$), продукции NO с объемной плотностью коллагена ($r_s = -0,79$, $p < 0,05$), содержания IL-1 β и TNF- α с количеством плазмо-

цитов в ране ($r_s = 0,87$ и $r_s = -0,87$ соответственно, $p < 0,05$).

При однократном введении в ожоговую рану рекомбинантного ангиогенина человека на 14-е сутки наблюдения выявлена взаимосвязь количества макрофагов с уровнем IL-1 β , IL-10 и NO ($r_s = 0,79$, $r_s = 0,7$ и $r_s = 0,75$ соответственно, $p < 0,05$), количества фибробластов с содержанием IL-1 β , IL-10 и NO ($r_s = -0,72$, $r_s = -0,69$ и $r_s = -0,81$ соответственно, $p < 0,05$). На 21-е сутки наблюдения установлена сопряженность размера ожоговой раны с количеством кровеносных сосудов ($r_s = -0,45$, $p < 0,05$), уровня IL-1 β с количеством макрофагов и фибробластов в ране ($r_s = -0,45$ и $r_s = -0,56$ соответственно, $p < 0,05$). При двукратном введении ангиогенина в область ожога выявлена связь размеров раны с количеством плазмоцитов в ране ($r_s = -0,71$, $p < 0,05$), уровня NO, TNF- α , IL-10 и VEGF с количеством нейтрофилов в ране ($r_s = -0,68$, $p < 0,05$).

В группе КС-МСК между количеством кровеносных сосудов в ране и размерами раны, уровнем IL-1 β , IL-10 имеется сопряженность ($r_s = -0,68$, $r_s = -0,65$ и $r_s = 0,64$ соответственно, $p < 0,05$) на 7-е сутки наблюдения, на 14-е сутки – между уровнем NO и количеством макрофа-

Таблица 5. Уровень цитокинов и NO в коже самок мышей линии CD-1

Table 5. Cytokine and NO levels in the skin of female CD-1 mice

Группа	Срок наблюдения, сут	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	VEGF, МЕ/мл	NO, мкМ/мл
Ожог (I)	7-е (1)	42,9 $\pm$ 0,5	9 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	63,3 $\pm$ 2,4	257,4 $\pm$ 1,7 ^{VIII}	24,5 $\pm$ 1 ^{VIII}
	14-е (2)	42,4 $\pm$ 0,2	9 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	51,3 $\pm$ 1,1 ^{VIII, 1}	270,7 $\pm$ 5,2	25,6 $\pm$ 0,8 ^{VIII}
	21-е (3)	42,4 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 0,2 ^{VIII, 1, 2}	56,6 $\pm$ 1,1 ^{VIII, 1, 2}	289,4 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	22,4 $\pm$ 1 ^{VIII, 1, 2}
Анг1 (II)	7-е(1)	46,2 $\pm$ 0,5	11,9 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	60,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	282,3 $\pm$ 1,2 ^{VIII}	20,0 $\pm$ 0,7 ^{VIII}
	14-е (2)	47,8 $\pm$ 0,5 ^{VIII}	11,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	59,7 $\pm$ 0,6 ^{VIII}	294,8 $\pm$ 4,7 ^{VIII, 1}	22,8 $\pm$ 1,8 ^{VIII}
	21-е (3)	49,3 $\pm$ 1 ^{VIII, 1}	9,7 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	53,9 $\pm$ 0,6 ^{VIII, 1, 2}	279,9 $\pm$ 9,6	18,5 $\pm$ 1,6 ^{VIII, 2}
Анг2 (III)	14-е	46,3 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	10 $\pm$ 0,1 ^{VIII, II}	59,3 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	256,7 $\pm$ 3,2 ^{VIII, II}	16,1 $\pm$ 0,5 ^{VIII, II}
Анг3 (IV)	21-е	47,7 $\pm$ 0,4 ^{VIII, II}	10,1 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	53 $\pm$ 1,1 ^{VIII}	281,9 $\pm$ 2,1 ^{VIII}	16,5 $\pm$ 1,1 ^{VIII}
КС-МСК (V)	7-е (1)	45 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	11,7 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	50,8 $\pm$ 0,6 ^{VIII}	275,2 $\pm$ 2,9 ^{VIII}	20,3 $\pm$ 0,5 ^{VIII}
	14-е (2)	41,8 $\pm$ 2,4 ¹	9,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1}	57,3 $\pm$ 7,8 ¹	268,3 $\pm$ 3,7 ¹	23,0 $\pm$ 3,2 ^{VIII}
	21-е (3)	46,9 $\pm$ 2,8 ^{VIII}	9,8 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	69,3 $\pm$ 2,5 ^{1, 2}	256 $\pm$ 11,6	19,3 $\pm$ 1,3 ^{VIII}
КС-ЕА.Нyu926 (VI)	7-е (1)	41,6 $\pm$ 0,4	12,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	61,7 $\pm$ 0,7 ^{VIII}	262,2 $\pm$ 1,7 ^{VIII}	19,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII}
	14-е (2)	46,1 $\pm$ 1,7 ^{VIII, 1}	12,6 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	59,4 $\pm$ 2,7 ^{VIII}	258 $\pm$ 4 ^{VIII}	17,3 $\pm$ 1,8 ^{VIII}
	21-е (3)	44,3 $\pm$ 3,9	9,8 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1, 2}	60,1 $\pm$ 6,7	274,8 $\pm$ 7,1 ^{1, 2}	20,2 $\pm$ 1,4 ^{VIII}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	43,6 $\pm$ 0,9	13,2 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	56,9 $\pm$ 5,9 ^{VIII}	276,8 $\pm$ 4,3	17,4 $\pm$ 0,5 ^{VIII, 2}
	14-е (2)	43,6 $\pm$ 0,9	14,6 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	56 $\pm$ 3,1	259,2 $\pm$ 7,1 ¹	18,9 $\pm$ 1,7 ^{VIII}
	21-е (3)	40,4 $\pm$ 0,5 ^{1, 2}	13,1 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 2}	59,5 $\pm$ 1,5 ^{VIII}	323,4 $\pm$ 5,8 ^{VIII, 1, 2}	17,0 $\pm$ 0,6 ^{VIII}
Контроль (VIII)	21-е	42,4 $\pm$ 0,6	8,8 $\pm$ 0,1	65,2 $\pm$ 0,3	268,4 $\pm$ 2,2	13,4 $\pm$ 1,5

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

гов и нейтрофилов в ране ($r_s = -0,48$ и $r_s = -0,57$ соответственно, $p < 0,05$) и между концентрацией IL-10 и количеством кровеносных сосудов и объемной плотностью коллагена в ране ($r_s = 0,51$ и $r_s = -0,54$ соответственно, $p < 0,05$).

В группе КС-ЕА.hyu926 только на 21-е сутки выявлено наличие взаимозависимости уровня IL-1 β , TNF- α с количеством кровеносных сосудов в ране ($r_s = 0,45$ и $r_s = -0,46$ соответственно, $p < 0,05$). В группе КС-ФБК на 7-е сутки наблюдения установлены сопряженности уровня TNF- α и NO с количеством фибробластов в ране ($r_s = 0,70$ и $r_s = 0,66$ соответственно, $p < 0,05$), на 14-е сутки – между количеством макрофагов в ране и ее размерами ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$), между уровнем NO и VEGF и объемной плотностью коллагена ($r_s = 0,45$ и $r_s = 0,46$ соответственно, $p < 0,05$), на 21-е сутки – между продукцией NO и количеством сосудов в ране ($r_s = -0,48$, $p < 0,05$).

В группе интактных животных установлена ассоциация уровня NO с количеством кровеносных сосудов и объемной плотностью коллагена ($r_s = 0,48$ и $r_s = -0,6$ соответственно, $p < 0,05$), содержания IL-10 с количеством кровеносных сосудов и макрофагов в коже ($r_s = -0,45$ и $r_s = 0,61$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Заживление кожи представляет собой комплекс событий, включающих гемостаз (коагуляция), воспаление (инфильтрация мононуклеарными клетками), пролиферацию (эпителизация, фиброплазия, ангиогенез, формирование грануляционной ткани) и созревание (отложение коллагена или формирование рубцовой ткани), при ожогах эти процессы находятся в зависимости от их этиологии, степени и площади. Формирование сосудистой сети в поврежденной коже запускается прежде всего гипоксия-индуцируемым фактором-1 и проангиогенными молекулами VEGF и CXCL12 [5].

Сравнительный анализ заживления термического ожога кожи у мышей-самок линии CD-1 под действием различного биомедицинского клеточного продукта (рекомбинантный ангиогенин человека, КС соматических клеток человека) выявил ускорение репаративных процессов в ожоговой ране на 14-е и 21-е сутки наблюдения. Отмечено стимулирование процесса заживления раны как комплексом биологически активных молекул, входящих в состав КС, так и единой молекулой – рекомбинантным ангиогенином человека. Это согласуется с данными авторов, отметивших

ускорение регенерации ран кожи в ответ на КС от стволовых клеток плаценты человека, содержащей ангиогенин-1, FGF-7, фоллистатин, IL-6, инсулин, фактор роста гепатоцитов, TGF β -1, uPAR и VEGF, которые способствуют заживлению ран и ангиогенезу [6]. Показано ускорение заживления полнослойных ран кожи при применении бесклеточного кожного пластыря, изготовленного из гидрогеля коллагена с КС для фибробластов кожи или каркаса из коллагеновой губки со свежесделенными клетками кожи или гелем на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами [7].

Введение биомедицинского клеточного продукта в область термического ожога способствует ускорению формирования эпидермиса, хотя и не достигающего по толщине значения интактных животных, к 21-м суткам наблюдений. Морфометрический анализ гистологических препаратов образцов кожи из области ожоговой раны выявил формирование грануляционной ткани, интенсивный ангиогенез, накопление коллагена, привлечение в область раневого дефекта клеток миелоцитарного ряда и фибробластов, которые были более выражены при введении различных биологически активных молекул. Рекombинантный ангиогенин человека подавлял пролиферацию фибробластов из образцов рубцов человека, что обусловлено снижением активности сигнального пути TGF- β 1/Smad2 [8]. Следует отметить, что нами не выявлено формирования рубцов у животных.

Цитокины и другие молекулы вовлечены в процесс репарации повреждений органов и тканей. Это стало отправной точкой для оценки уровня некоторых цитокинов и NO у мышей с ожогом кожи в динамике лечения. Установлено, что биомедицинский клеточный продукт способствует увеличению в сыворотке крови уровня IL-1 β , TNF- α и VEGF уже на 7-е сутки наблюдения, что может указывать на активацию воспалительного фона в организме и, тем самым, свидетельствовать о запуске репаративных процессов. Особый интерес представляют данные на локальном уровне (таких исследований проведено недостаточно). Нами выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и VEGF в коже животных, получавших лечение биомедицинским клеточным продуктом уже с 7-х суток наблюдения, что отражает активацию воспаления и репарации в очаге патологического процесса.

Выявлено наличие взаимосвязей между морфометрическими показателями образцов кожи из области термического ожога и уровнем цитокинов в сыворотке крови и коже животных, что отражает важность данных молекул в репаративных процессах при патологических состояниях кожи.

Заключение

Биомедицинские клеточные продукты (рекомбинантный ангиогенин человека, КС от МСК человека, клеток эндотелиальной линии EA.hy926 и ФБК) ускоряют репарацию термического ожога кожи у самок мышей линии CD-1 и инициируют изменения уровней IL-1 β , TNF- α , IL-10, VEGF и NO в сыворотке крови и коже.

Список литературы / References

1. Markiewicz-Gospodarek A., Koziol M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn wound healing: clinical complications, cederal care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338
2. Ullah S., Mansoor S., Ayub A., Ejaz M., Zafar H., Feroz F., Khan A., Ali M. An update on stem cells applications in burn wound healing. *Tissue Cell*. 2021;72:101527. doi: 10.1016/j.tice.2021.101527
3. Zheng W., Zhao D.L., Zhao Y.Q., Li Z.Y. Effectiveness of platelet rich plasma in burn wound healing: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatolog. Treat.* 2022;33(1):131–137. doi: 10.1080/09546634.2020.1729949
4. Singh K., Maity P., Koroma A.K., Basu A., Pandey R.K., Vander Beken S., Haas P., Krug L., Hainzl A., Sindrilaru A., ... Scharffetter-Kochanek K. Angiogenin released from ABCB5+stromal precursors improves healing of diabetic wounds by promoting angiogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2022;142(6):1725–1736.e10. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.026
5. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1): 94. doi: 10.1186/s13287-019-1203-3
6. Kim J.H., Green D.S., Ju Y.M., Harrison M., Vaughan J.W., Atala A., Lee S.J., Jackson J.D., Nykiforuk C., Yoo J.J. Identification and characterization of stem cell secretome-based recombinant proteins for wound healing applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:954682. doi: 10.3389/fbioe.2022.954682
7. Subramaniam T., Shaiful Hadi N., Sulaiman S., Fauzi M.B., Hj Idrus R.B., Chowdhury S.R., Law J.X., Maarof M. Comparison of three different skin substitutes in promoting wound healing in an ovine model. *Burns*. 2022;48(5):1198–1208. doi: 10.1016/j.burns.2021.08.012
8. Pan S.C., Lee C.H., Chen C.L., Fang W.Y., Wu L.W. Angiogenin attenuates scar formation in burn patients by reducing fibroblast proliferation and transforming growth factor β 1 secretion. *Ann. Plast. Surg.* 2018;80(2S, Suppl. 1):S79–S83. doi: 10.1097/SAP.0000000000001306

Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Горячкин Александр Михайлович, ORCID: 0000-0002-0249-3043, e-mail: goryachkin.a@inbox.ru
Пуртов Алексей Анатольевич, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: Purtov.alexey@gmail.com
Дровосек Михаил Николаевич, д.м.н., ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78@mail.ru
Агеева Татьяна Августовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7933-8394, e-mail: ageta@mail.ru
Надеев Александр Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru
Юрина Наталья Владимировна, ORCID: 0000-0002-6907-8629, e-mail: yurina_nat@mail.ru
Жураковский Игорь Павлович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0496-9401, e-mail: murash2003@yandex.ru
Повешенко Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexandr P. Lykov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Alexandr M. Goryachkin, ORCID: 0000-0002-0249-3043, e-mail: goryachkin.a@inbox.ru
Alexei A. Purtov, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: Purtov.alexey@gmail.com
Mikhail N. Drovosekov, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78@mail.ru
Tatyana A. Ageeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7933-8394, e-mail: ageta@mail.ru
Alexandr P. Nadeev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru
Natalya V. Yurina, ORCID: 0000-0002-6907-8629; e-mail: yurina_nat@mail.ru
Igor P. Zhurakovsky, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0496-9401, e-mail: murash2003@yandex.ru
Olga V. Poveshchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.03.2025

После доработки 29.04.2025

После повторной доработки 21.07.2025

Принята к публикации 22.07.2025

Received 05.03.2025

Revision received 29.04.2025

Second revision received 21.07.2025

Accepted 22.07.2025