

УДК 617-001.17-001-022-092(048.8)  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635258>



Научный обзор

# Экспериментальные модели ожоговых повреждений при оценке ранозаживляющих средств: актуальная проблема и недостатки (обзор литературы)

Ю.А. Новосад, А.Ю. Макаров, К.Н. Родионова, А.С. Шабунин, С.В. Виссарионов

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Ожоговые травмы составляют значительную часть в структуре травматизма как в России, так и за ее пределами, поэтому вопрос оказания качественной медицинской помощи пострадавшим от ожогов сохраняет свою актуальность. Несмотря на большое количество предлагаемых решений данного вопроса, разработки в области тканевой инженерии и медицинского материаловедения все еще испытывают нехватку в стандартизации и учете видовых особенностей животных моделей ожогов для их апробации. Во многих исследованиях можно встретить как незначительные, так и грубые ошибки с технической и описательной точек зрения.

**Цель** — на основе анализа основных недостатков моделей ожоговых поражений для оценки действия ранозаживляющих средств выявить критерии качества и воспроизводимости подобных экспериментов.

**Материалы и методы.** В статье рассмотрены результаты поиска в электронных базах данных Google Scholar и PubMed с использованием ключевых слов «ожог», «крысы», «животная модель», «лечение ран». Проанализировано 60 публикаций.

**Результаты.** Мы выделили семь критериев качества животной модели ожоговой травмы, позволяющих получать достоверные результаты, а также воспроизводить описанный эксперимент: сроки карантина и условия содержания лабораторных животных, детальное описание техники нанесения ожоговой травмы, один ожог на лабораторном животном, контрольная биопсия, абсолютное значение начальной площади ожога, хирургическая обработка ожоговой раны, корректное использование формул для планиметрической оценки ранозаживления.

**Заключение.** Созданию стандартизированной модели может способствовать детальное описание техник и методик моделирования ожогового повреждения, а также следование предлагаемым критериям качества.

**Ключевые слова:** ожог; крысы; животная модель; лечение ран.

## Как цитировать

Новосад Ю.А., Макаров А.Ю., Родионова К.Н., Шабунин А.С., Виссарионов С.В. Экспериментальные модели ожоговых повреждений при оценке ранозаживляющих средств: актуальная проблема и недостатки (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 3. С. 389–400. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635258>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635258>

Review

# Experimental burn models for evaluating wound healing agents and its current situation and existing disadvantages: a literature review

Yury A. Novosad, Aleksandr Yu. Makarov, Kristina N. Rodionova,  
Anton S. Shabunin, Sergei V. Vissarionov

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Burns remain a crucial part of the structure of injuries in Russia and abroad. Therefore, providing high-quality medical care to burn victims is relevant. Despite the large number of proposed solutions to this condition, developments in the field of tissue engineering and medical materials science still lack standardization and consideration of specific features of animal burn models for their testing. Many studies showed minor and major disadvantages from a technical and descriptive point of view.

**AIM:** To analyze and identify the main disadvantages of existing burn models to assess the effect of wound healing agents.

**MATERIALS AND METHODS:** This article examines the search results in the databases Google Scholar and PubMed using the keywords "burns," "rats," "animal model," and "wound healing." Sixty publications were analyzed.

**RESULTS:** Seven quality criteria for the animal burn model have been determined, which allow obtaining reliable results and reproducing the described experiment: indication of the terms of quarantine and conditions of keeping laboratory animals, detailed description of the technique of applying burn injury, presence of one burn on a laboratory animal, presence of a control biopsy, indication of the absolute value of the initial burn area, presence of surgical treatment of burn wounds, and correct use of formulas for the planimetric assessment of wound healing.

**CONCLUSIONS:** A solution to the problem of creating a standardized model may be a more detailed description of techniques and following the proposed quality criteria.

**Keywords:** burns; rats; animal model; wound healing.

## To cite this article

Novosad YuA, Makarov AYu, Rodionova KN, Shabunin AS, Vissarionov SV. Experimental burn models for evaluating wound healing agents and its current situation and existing disadvantages: a literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(3):389–400. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635258>

Received: 19.08.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 23.09.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Ожоговые повреждения кожи — одни из главных в структуре травматизма в России. Ежегодно регистрируют более 600 тыс. случаев ожоговых травм различной этиологии, летальность при которых достигает 8,6 % [1]. Частота ожогов у детей в четыре раза выше, чем у взрослых: на ожоговые травмы приходится около 25 % всех экстренных госпитализаций детей [2]. По этиологии среди всех типов ожогов термические встречаются более чем в 90 % случаев [3] и включают контактные ожоги, ожоги пламенем и ошпаривание. Последнее служит наиболее частой причиной бытовых ожогов. Несмотря на то что до 80 % всех случаев ожогов составляют поверхностные, вопрос оказания качественной помощи пациентам с пограничной и глубокой термической травмой стоит особенно остро в связи с частым длительным течением, возможным развитием осложнений и инвалидности.

В настоящий момент в научной литературе предложен широкий спектр вариантов лечения ожоговых поражений: от простейших однослойных полимерных покрытий, обеспечивающих лишь механическую защиту раны [4, 5], до полноценных сложных кожных эквивалентов [6, 7], призванных не только восстановить анатомическую целостность, но и вернуть утраченный функционал замещаемой ткани. При исследовании эффективности медицинских изделий испытания *in vitro* ограничены в отношении моделирования целостной патофизиологической картины ожогового процесса. По этой причине испытания *in vivo* — единственно возможный способ изучения того или иного подхода в лечении ожоговых травм [8]. Однако в настоящий момент наблюдается недостаточность в стандартизации и учете видовых патофизиологических особенностей в области экспериментальных моделей. Модель ожоговой травмы должна отражать молекулярные, клеточные и патофизиологические изменения в тканях, максимально идентичные процессам в человеческом организме. Несмотря на это требование, во многих исследованиях существуют недостатки как с технической стороны моделирования ожоговых ран, что отражается на стандартизации и достоверности результатов, так и с описательной, что определяет трудности воспроизводимости аналогичного эксперимента.

В рамках данного обзора выделены основные критерии всех экспериментов *in vivo*, необходимые для учета в процессе исследования. Стратегия подобных исследований включает выбор целевого биологического вида, подготовку животных к эксперименту, методологию нанесения ожоговой раны, целевую площадь ожогового поражения, ведение в послеоперационном периоде и применение сопутствующих средств, методики оценки динамики ранозаживления.

**Цель** — на основе анализа основных недостатков моделей ожоговых поражений для оценки действия ранозаживляющих средств выявить критерии качества и воспроизводимости подобных экспериментов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществляли в электронных базах данных Google Scholar и PubMed по ключевым словам «ожог», «крысы», «животная модель», «лечение ран». Критериями включения в обзор были: оригинальная статья, давность публикации не более 30 лет, моделирование ожога на крысах, ожог III степени. Критериями исключения выступали: модель ожога на других животных, ожог I, II и IV степеней, модели диабетической и скальпированной ран, обзорные статьи, иные биологические виды в качестве модельного объекта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Модель ожоговой раны на крысах

Несмотря на то что в настоящее время животные модели активно используют для лечения ожоговых ран [8], детальное обоснование выбора той или иной модели встречается достаточно редко. Обсуждение положительных и отрицательных сторон модели, а следовательно, и выбор оптимальной модели ожоговой травмы может, с одной стороны, помочь достичь максимального анатомо-физиологического соответствия с человеческим организмом, а с другой — избежать чрезмерных материальных затрат, что особенно актуально в условиях исключительной дороговизны проведения качественных испытаний *in vivo*.

Тяжесть ожога определяют по глубине повреждения и пораженным слоям кожи: ожог I степени затрагивает только эпидермис, поверхностный ожог II степени — это рана верхней половины дермы, глубокий ожог II степени затрагивает почти всю дерму и разрушает болевые рецепторы. Ожоги III и IV степеней являются полноценными глубокими ожогами: первые поражают весь слой дермы, последние — более глубокие ткани, такие как мышцы и кости. В большинстве известных работ применяют модели глубоких ожоговых травм, так как их лечение представляет наибольший интерес в области комбустиологии. Именно поэтому сравнительный анализ строения и функций повреждаемых глубокими ожогами структур кожи (эпидермиса и дермы) у человека и модельных животных играет ведущую роль в оптимальном выборе объекта для экспериментов *in vivo*.

В подавляющем числе публикаций модельными животными выступают крысы в силу их малых размеров, дешевого содержания, легкости разведения и короткого репродуктивного цикла [9]. Несмотря на очевидные преимущества мелких грызунов при научно-техническом обосновании, с точки зрения патофизиологии процесса ранозаживления модель имеет некоторые ограничения ввиду различий в морфологии кожи человека и крысы [10]. Наиболее важное отличие — механизм закрытия раны: у человека кожа более плотная и менее смещаемая, вследствие чего заживление происходит преимущественно

за счет реэпителизации, тогда как у крыс структура кожи более рыхлая, поэтому у них раны заживают главным образом за счет контракции [9]. Последняя, в отличие от реэпителизации, характеризуется более коротким течением, что обуславливает проблематичность сопоставления скорости ранозаживления у крысы и человека. Резкое сужение раны у крыс обусловлено наличием подкожной мышцы *Panniculus carnosus*, отсутствующей у человека. Среди менее важных отличительных черт кожи крысы от кожи человека можно выделить следующие: отсутствие апокриновых и эккриновых желез, возможность эндогенного получения витамина С, повышенная чувствительность к гипотермии. Стоит отметить, что с точки зрения течения раневого процесса наиболее приближена к человеку модель ожоговой травмы на свиньях [11]. Образование рубцов у свиней породы Red Duroc анатомически и биологически схоже с гипертрофическим рубцеванием у человека [12]. Однако сложность и высокая стоимость содержания данных животных в лабораторных условиях значительно затрудняют проведение экспериментов. Из-за вытекающей из этого недостаточной проработанности экспериментов модель не получила широкого распространения среди научных коллективов.

Воспроизведение той или иной модели ожога в подавляющем числе случаев предполагает апробацию различных препаратов, стимулирующих регенерацию поврежденных тканей. Термический ожог ведет к образованию в раневом ложе некротических масс, которые, по современным представлениям о лечении ожоговых ран, должны быть своевременно удалены. В связи с этим после нанесения термического ожога омертвевшие ткани иссекают в сроки от 1 до 7 сут. Таким образом, по сути, воспроизводят модель эксцизионной раны [13]. Модель полнослойной эксцизионной раны, заключающаяся в удалении эпидермиса и дермы до фасции, сама по себе способна приблизить процесс закрытия раневого дефекта у крысы к человеческому. Несмотря на то что в этом случае все равно произойдет контракция краев раны, закрытие раны преимущественно будет осуществляться путем образования грануляционной ткани и последующей реэпителизации, что наблюдается при классической картине ранозаживления с помощью вторичного натяжения [14]. Возможность еще большего схождения крысиной модели ожоговой раны с человеческой обеспечивают подшиванием краев раны к нижележащей мышечной ткани, но такой подход весьма незначительно представлен в научной литературе [15, 16]. Тем не менее подшивание раны, с одной стороны, предотвращает стягивание ее краев, а с другой — усиливает рубцевание.

### Подготовка животных к ожогу

После выбора модельного животного необходимо обеспечить правильный уход за ним и содержание. По прибытии в виварий все животные подлежат обязательной изоляции на срок карантина, длящегося 5–15 сут для мелких

грызунов и от 20 сут для других животных. В большинстве случаев этого достаточно для проявления скрытых заболеваний, не обнаруженных при первичном осмотре животных. На конечный результат заживления раны влияет множество факторов, один из которых — уровень стресса. С целью максимального устранения этого фактора необходимо разграничить хищных и травоядных видов, соблюдать 12-часовые циклы дня и ночи, обеспечить свободный доступ к корму и воде [17, 18]. Для исключения ошибок в обращении с лабораторными животными необходимо придерживаться стандартов, таких как ГОСТ Р 53434–2009, ГОСТ 33044–2014, ГОСТ 33215–2014, ГОСТ 33216–2014, ГОСТ 34088–2017.

### Моделирование термического ожога

Выбор методики моделирования раны — один из важнейших этапов исследования, так как тип используемого материала, длительность его воздействия и оказываемое при этом давление влияют на выраженность ожога. При недостаточно развернутом описании выбранной методики для сторонних исследователей модель становится невозпроизводимой.

Для моделирования ожоговой раны на животных применяют несколько методик.

1. *Контактный ожог.* Для нанесения ожога металлический предмет различной формы и размера нагревают до определенной температуры. Это самая популярная модель ожоговой раны на крысах; по результатам поиска в 72 % источников был применен контактный метод ожога [19–22]. Достоинствами выступают постоянная площадь и глубина раны, простота выполнения. Описанные в литературе техники нанесения контактного ожога включают ожог нагревательным элементом с постоянной температурой [23, 24]; ожог металлическим предметом, предварительно нагретым в кипящей воде [25] или под открытым пламенем [26]. Оба метода обеспечивают постоянство площади ожога. Очевидные достоинства первого метода заключаются в постоянной глубине раны и простоте применения, позволяющие стандартизировать условия проведения эксперимента. Вторая техника обладает существенным недостатком: при выбранном длительном времени приложения элемента, заранее нагретого в горячей воде, возможна частичная потеря излучаемого им тепла, что влияет на выраженность ожогового повреждения. Чтобы минимизировать разницу в потере тепла при использовании различных по составу металлических элементов, необходимо указывать состав используемого приспособления. В таком случае выбор того же материала другими исследователями приведет к тому же эффекту, что и сделает модель воспроизводимой [27, 28].

В нескольких найденных источниках [29–32] (14 % количества статей с контактной моделью) отмечены критические упущения при описании методики ожога: отсутствие каких-либо упоминаний о времени воздействия нагревательного элемента на кожу либо указаний его

температуры. Данные ошибки считаются критическими, так как приводят к невозпроизводимости ожоговой модели.

2. *Ошпаривание.* Ожоговую рану моделируют путем воздействия на кожу кипящей воды. Хотя в данном случае температура и поддерживается на постоянном уровне весь период воздействия, итоговая площадь получаемого ожога сложно поддается контролю ввиду как нестабильности воздействия кипящей воды, так и индивидуальной анатомической формы каждого животного, что не позволяет нанести ожог одинакового размера каждому животному [33, 34]. Была также описана модель ошпаривания иным способом — на спину животного помещали стержень, в полость которого заливали кипящую воду. Такая техника позволяет избежать различий в величине ожогов у животных [35].

3. *Ожог паром.* В нескольких найденных статьях приведена методика, согласно которой ожог наносили паром, вырабатываемым при воздействии нагревательного элемента на марлю, смоченную изотоническим раствором натрия хлорида и помещенную на кожу животного. При использовании термостойкого коврика с прорезанным согласно размеченным границам отверстием можно получить стандартизированный размер ожога [36]. В другом исследовании описана система подачи пара, в которой температуру, давление и длительность его воздействия контролировали компьютеризированно с целью минимизации ошибок на основе человеческого фактора [37]. В других источниках указана модель подачи пара, образующегося при кипении воды [38].

4. *CO<sub>2</sub>-лазер.* Относится к бесконтактным методам нанесения ожога [39, 40]. Главные достоинства заключаются в возможности точного контроля времени, размеров области воздействия, эффективном поддержании температуры, а также в отсутствии какого-либо давления на кожу, что в совокупности обеспечивает высокую точность и воспроизводимость глубины ожоговой раны [40]. По найденным данным, различные интервалы воздействия лазера позволяют моделировать ожоги различной глубины, что расширяет возможности применения метода [40]. На данный момент из значимых ограничений CO<sub>2</sub>-лазера необходимо указать то, что лишь в случае малого диаметра лазера (3,5 мм) удается эффективно и точно моделировать ожоговую рану [40]. Для длительных наблюдений этого размера недостаточно, так как малые сроки ранозаживления не позволяют оценить разницу между различными способами лечения. При воздействии лазера диаметром 1 см площадь ожоговой раны ко второму дню после нанесения увеличивается до 2,5–3 см<sup>2</sup> в результате нарушения микроциркуляции в близрасположенных тканях [39]. Полученные данные создают элемент непредсказуемости при попытке достичь определенного итогового размера ожога.

5. *Воздействие открытым пламенем.* Максимально приближено к условиям получения ожогов в экстренных

ситуациях. При определенных параметрах достигают постоянного по интенсивности пламенного столба, но достаточно сложно контролировать равномерность воздействия на кожу при использовании специальных трафаретов для поддержания одинаковой площади раны. Из недостатков необходимо помнить о повышенных мерах противопожарной безопасности, в связи с чем важно более широко и тщательно выполнить депиляцию шерсти животного во избежание ее возгорания. Описание найденных в статьях моделей достаточно скудное [41], что вызывает затруднения при попытке воспроизвести ожоговую рану данным методом, ведь процесс сгорания различных материалов, таких как спирт в спиртовке, газ в горелке или бензин в зажигалке, сопровождается различным выделением тепла.

## Иные требования

Стоит отметить необходимость нанесения лишь одного ожога на одном животном в целях предотвращения кумулятивного эффекта от высвобождения цитокинов и других медиаторов воспаления. Даже в случае малой площади ран, смоделированных в большом количестве на одном животном [42], их совместное действие может влиять на конечный общий ответ всего организма, что приведет к непредсказуемым результатам эксперимента в случае каждого отдельного животного. Чаще всего сразу несколько ожогов наносят с целью сокращения количества используемых животных, что поощряется с этических позиций экспериментальной деятельности, тем не менее системное воздействие на течение ожоговой раны, несомненно, определяет тактику выполнения лишь одного ожога на одном животном. Исключения составляют работы, посвященные изучению зоны ишемии между ожогами [43]. В одном из найденных источников [44] исследователи моделировали ожоги различной степени на одном животном, что недопустимо по причинам, описанным выше.

При проведении исследования *in vivo* после нанесения ожога необходимо проверить глубину повреждения тканей [17]. Максимально точный и показательный метод — взятие биопсийных образцов поврежденной ткани для выполнения гистоморфологии. Образцы для биопсии лучше забирать на вторые сутки после получения ожога, так как повреждающее действие отека в первые сутки может усугубить выраженность травмы [45]. Если в текущей работе биоптаты не проанализированы, но гистоморфология проведена ранее, а ожоговая модель не претерпела изменений, то авторам следует указать на это, сославшись на предыдущие исследования [46].

## Площадь ожога

При поиске в научной литературе нами не было найдено данных, касающихся выбора минимальной площади ожога при моделировании на лабораторных животных, обеспечивающей объективность в проведении

исследования. Более того, ни в одной из публикаций не был обоснован выбор того или иного размера ожога. Тем не менее площадь ожога в различных работах варьировала от слишком малых (менее 2 см<sup>2</sup>, что составляет менее 1 % площади поверхности тела крысы) [47–49] до значительных (более 10 см<sup>2</sup>) [50]. При выборе слишком малой площади повреждения возможно скорое закрытие дефекта, так как рана будет затягиваться путем первичного натяжения, а не в результате образования грануляционной ткани. Таким образом, относительно большая площадь поражения обеспечивает значительную объективность в проведении исследования, минимизируя вклад контракции в заживление раны.

При поиске в литературе данных о воспроизводимой площади ожога нередко можно встретить публикации, в которых есть упущения в описании размеров дефекта. Особого рассмотрения требуют работы, в которых площадь повреждения либо указана некорректно, либо не указана вовсе. Несмотря на то что в отдельных исследованиях авторы ссылаются на уже известные методики нанесения ожога, например, на создание 15 % [51] или 30 % [52] поражения тела крысы, абсолютные значения размера ожога критически важны с позиции воспроизводимости модели как в рамках данного исследования, так и другими научными группами.

Похожие ошибки при указании площади ожога встречаются в работе [50], в которой доля повреждения от общей площади поверхности тела животного была рассчитана на основании формулы  $TBSA = k \cdot W^{\frac{2}{3}}$  (TBSA — общая площадь поверхности тела в см<sup>2</sup>;  $k$  — эмпирический коэффициент;  $W$  — масса животного в граммах), но абсолютные значения размера ожога так и не были приведены; и в работе [53], в которой, в отличие от предыдущего случая, даже не приведена методика расчета размера поражения.

С проблемой некорректного расчета относительных размеров ожоговой раны можно столкнуться в других исследованиях [54, 55]. Исходя из предложенной формулы [56], площадь поверхности тела крысы с массой, варьирующей в приведенных исследованиях от 180 до 320 г, должна находиться в пределах 320–470 см<sup>2</sup>. На основании этого ожоги площадью 1,3 см<sup>2</sup> [55], 8 см<sup>2</sup> [50] и 2,25 см<sup>2</sup> [41] должны составлять в любом случае менее 2 % общей площади поверхности тела крысы. Однако в приведенных исследованиях указанная доля поражения кожи порой достигал 20 %, что является грубой ошибкой.

Таким образом, в литературе зачастую отсутствует прозрачность в отношении данных о площади ожога. Более того, наблюдается тенденция к искусственному завышению значений относительных размеров повреждения.

## Хирургическая обработка раны

В соответствии с клиническими рекомендациями по оказанию помощи пострадавшим с ожоговой травмой

при глубоких ожогах IIIБ степени (по отечественной классификации ожогов от 1960 г.) необходимо выполнение некрэктомии, так как полная регенерация кожи невозможна при повреждении сетчатого слоя дермы, а остающиеся в ране омертвевшие ткани стимулируют воспалительный процесс. В связи с более выраженной кровопотерей при удалении струпа после 16-х суток [57] данное вмешательство рекомендовано проводить в ранние сроки. Под влиянием ожогового шока продолжающийся спазм капилляров предотвращает массивную кровопотерю, что облегчает выполнение некрэктомии. Исходя из вышесказанного, некрэктомию рекомендовано выполнять в сроки до 7 дней с момента получения травмы, но не ранее первых 24 ч, о чем свидетельствуют опыт лечения обожженных и сведения, найденные в источниках [57, 58].

Повреждающее воздействие происходит не только в момент травмы, но и в раннем послеожоговом периоде в связи с возникновением отека в тканях, расположенных в пограничной зоне ожога (непосредственно некроз под влиянием повреждающего фактора в данной зоне не развивается, но клетки находятся в состоянии ишемии из-за спазма капиллярного русла). Отсутствие активных действий на данном этапе лечения провоцирует расширение воспалительного процесса, что приводит к гибели тканей и углублению ожогового повреждения. Из вышесказанного следует, что некрэктомию необходимо выполнять в ранние сроки посттравматического периода при глубоких ожогах [45].

## Оценка скорости и качества ранозаживления

Один из ключевых подходов к макроскопической и количественной оценке динамики ранозаживления — планиметрический, заключающийся в замере раны на некоторых промежутках времени. Методы анализа площадей ран в различные сутки наблюдения включают либо построение кривой зависимости площади раны от времени, либо пересчет их из абсолютных значений в относительные по сравнению с исходной величиной дефекта, либо определение величины уменьшения площади дефекта (в %) в единицу времени.

Первый метод наиболее простой и указывает лишь на уменьшение или увеличение размеров раны с течением времени в одной конкретной группе животных, но не позволяет сравнить динамику заживления в нескольких группах. Этим можно объяснить относительно малую популярность этого подхода [59, 60].

В связи с частой необходимостью сравнения эффекта от применения различных потенцирующих заживление ран препаратов большую распространенность получил анализ относительных значений площадей ран. Очевидное преимущество последних перед абсолютными показателями состоит в возможности учета человеческого фактора на этапе моделирования ожогов, который нередко приводит к некоторым различиям в исходной величине

дефектов. Относительные значения рассчитывают чаще всего по формуле  $\frac{(S_0 - S_n)}{S_0} \cdot 100\%$ , где  $S_0$  — площадь раны при первом измерении;  $S_n$  — площадь раны при нынешнем измерении. Таким образом, чем ближе вычисленное значение к 100 %, тем больше ранозаживляющий эффект тестируемого способа лечения. Другой вариант расчета относительных значений площади ран заключается в вычислении доли нынешнего размера дефекта от исходного по формуле  $\frac{S_n}{S_0} \cdot 100\%$ .

Еще один вариант вычисления относительных показателей — последовательный подсчет доли уменьшения размера раны за единицу времени по формуле  $\frac{(S_m - S_n)}{S_m \cdot t} \cdot 100\%$ , где  $S_m$  — площадь раны при предыдущем измерении;  $S_n$  — площадь раны при нынешнем измерении;  $t$  — интервал между измерениями  $S_m$  и  $S_n$  [53]. Такой метод позволяет также оценить скорость контракции раны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Испытания *in vivo* давно стали неотъемлемой частью исследований по оценке эффективности ранозаживляющих средств. При соблюдении требований к стандартизации и воспроизводимости экспериментов по моделированию ожоговых повреждений можно получить ценные и достоверные результаты сравнения различных медицинских изделий.

Как показал литературный обзор, ситуация с созданием стандартизированных моделей ожоговой травмы на лабораторных животных остается сложной. Даже наиболее часто используемые техники нанесения ожогов не лишены недостатков — как незначительных (например, отсутствие указания аспектов подготовки животных к эксперименту), так и грубых (отсутствие указания площади ожога), что главным образом ведет к невозможности

воспроизвести эксперимент другими научными группами. Решением проблемы может стать более детальное описание техник и методик моделирования ожогового повреждения.

Мы предлагаем семь критериев качества экспериментальной модели ожоговой травмы, следуя которым можно нивелировать недостатки описательной части существующих моделей.

- Указание сроков карантина и условий содержания лабораторных животных перед и во время эксперимента.
- Детальное описание техники нанесения ожоговой травмы.
- Наличие лишь одного ожога на одном лабораторном животном (кроме случая исследования зоны ишемии между ожогами).
- Проведение контрольной биопсии (или ссылки на предыдущее исследование с ее выполнением) с целью подтверждения глубины ожога.
- Указание абсолютного значения начальной площади ожога.
- Хирургическая обработка ожоговой раны.
- Корректное использование формул для планиметрической оценки ранозаживления.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Новосад, А.С. Шабунин, С.В. Виссарионов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; А.Ю. Макаров, К.Н. Родионова — поиск и анализ литературы, написание текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Аксененко А.В., и др. Применение клеточных технологий при термических ожоговых повреждениях кожи (опыт ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т. 15, № 4. С. 999–1004. EDN: UAIRNP
2. Legrand M., Barraud D., Constant I., et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children // *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020. Vol. 39, N 2. P. 253–267. doi: 10.1016/j.accpm.2020.03.006
3. Алексеев А.А., Тюриков Ю.И. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год // *Комбустиология*. 2016. № 56/57.
4. Surucu S., Sasmazel H.T. Development of core-shell coaxially electrospun composite PCL/chitosan scaffolds // *Int J Biol Macromol*. 2016. Vol. 92. P. 321–328. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.013
5. Fang Y., Zhu X., Wang N., et al. Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and  $\gamma$ -PGA for wound healing // *Eur Polym J*. 2019. Vol. 116. P. 30–37. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.03.050
6. Tan S.H., Ngo Z.H., Leavesley D., et al. Recent advances in the design of three-dimensional and bioprinted scaffolds for full-thickness wound healing // *Tissue Eng Part B Rev*. 2022. Vol. 28, N 1. P. 160–181. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0339
7. Choudhury S., Das A. Advances in generation of three-dimensional skin equivalents: pre-clinical studies to clinical therapies // *Cytotherapy*. 2021. Vol. 23, N 1. P. 1–9. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.10.001
8. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research // *Cell Mol Life Sci*. 2014. Vol. 71, N 17. P. 3241–3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5
9. Dovnar R.I. Nuances of the choice of experimental animals for modeling the healing process of the skin wound // *Journal of the*

- Grodno State Medical University. 2020. Vol. 18, N 4. P. 429–435. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-429-435
10. Weber B., Lackner I., Haffner-Luntzer M., et al. Modeling trauma in rats: similarities to humans and potential pitfalls to consider // *J Transl Med*. 2019. Vol. 17, N 1. P. 1–19. doi: 10.1186/s12967-019-2052-7
11. Egro F., Repko A., Narayanaswamy V., et al. Soluble chitosan derivative treats wound infections and promotes wound healing in a novel MRSA-infected porcine partial-thickness burn wound model // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 10. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0274455
12. Blackstone B.N., Kim J.Y., McFarland K.L., et al. Scar formation following excisional and burn injuries in a red Duroc pig model // *Wound Repair Regen*. 2017. Vol. 25, N 4. P. 618–631. doi: 10.1111/WRR.12562
13. Galiano R.D., Michaels V.J., Dobryansky M., et al. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing // *Wound Repair Regen*. 2004. Vol. 12, N 4. P. 485–492. doi: 10.1111/J.1067-1927.2004.12404.X
14. Davidson J.M. Animal models for wound repair // *Arch Dermatol Res*. 1998. Vol. 290. P. S1–S11. doi: 10.1007/pl00007448
15. Zhou S., Wang W., Zhou S., et al. A novel model for cutaneous wound healing and scarring in the rat // *Plast Reconstr Surg*. 2019. Vol. 143, N 2. P. 468–477. doi: 10.1097/PRS.0000000000005274
16. Shabunin S., Yudin V.E., Dobrovolskaya I.P., et al. Composite wound dressing based on chitin/chitosan nanofibers: processing and biomedical applications // *Cosmetics*. 2019. Vol. 6, N 1. P. 16. doi: 10.3390/COSMETICS6010016
17. Wu Y., Hong P., Liu P., et al. Lipoaspirate fluid derived factors and extracellular vesicles accelerate wound healing in a rat burn model // *Front Bioeng Biotechnol*. 2023. Vol. 11. doi: 10.3389/FBIOE.2023.1185251/FULL
18. Raji R., Miri M.R., Raji A. Comparison of healing effects of aloe vera gel and aloe vera leaf pulp extract on burn-wound rats // *J Int Life Sci Res*. 2023. Vol. 4, N 2. P. 006–013. doi: 10.53771/ijlsra.2023.4.2.0047
19. Yang C., Chen Y., Huang H., et al. ROS-eliminating carboxymethyl chitosan hydrogel to enhance burn wound-healing efficacy // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/FPHAR.2021.679580/BIBTEX
20. Khan A., Andleeb A., Azam M., et al. Aloe vera and ofloxacin incorporated chitosan hydrogels show antibacterial activity, stimulate angiogenesis and accelerate wound healing in full thickness rat model // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2023. Vol. 111, N 2. P. 331–342. doi: 10.1002/JBM.B.35153
21. Chou K.C., Chen C.T., Cherng J.H., et al. Cutaneous regeneration mechanism of  $\beta$ -sheet silk fibroin in a rat burn wound healing model // *Polymers*. 2021. Vol. 13, N 20. P. 3537. doi: 10.3390/POLYM13203537
22. Paramasivam T., Maiti S.K., Palakkara S., et al. Effect of PDGF-B gene-activated acellular matrix and mesenchymal stem cell transplantation on full thickness skin burn wound in rat model // *Tissue Eng Regen Med*. 2021. Vol. 18, N 2. P. 235–251. doi: 10.1007/S13770-020-00302-3/METRICS
23. Nie C., Yu H., Wang X., et al. Pro-inflammatory effect of obesity on rats with burn wounds // *Peer J*. 2020. Vol. 8. P. e10499. doi: 10.7717/PEERJ.10499/SUPP-1
24. Shariati A., Moradabadi A., Azimi T., et al. Wound healing properties and antimicrobial activity of platelet-derived biomaterials // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 1–9. doi: 10.1038/s41598-020-57559-w
25. Wali N., Shabbir A., Wajid N., et al. Synergistic efficacy of colistin and silver nanoparticles impregnated human amniotic membrane in a burn wound infected rat model // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12. doi: 10.1038/s41598-022-10314-9
26. Bakadia B.M., Zhong A., Li X., et al. Biodegradable and injectable poly(vinyl alcohol) microspheres in silk sericin-based hydrogel for the controlled release of antimicrobials: application to deep full-thickness burn wound healing // *Adv Compos Hybrid Mater*. 2022. Vol. 5, N 4. P. 2847–2872. doi: 10.1007/S42114-022-00467-6/FIGURES/11
27. Samdavid Thanapaul R.J.R., Ranjan A., Manikandan S.K., et al. Efficacy of *Lobelia alsinoides* Lam ethanolic extract on a third-degree burn: an experimental study on rats // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 6. doi: 10.1111/DTH.14242
28. de Andrade A.L.M., Brassolatti P., Luna G.F., et al. Effect of photobiomodulation associated with cell therapy in the process of cutaneous regeneration in third degree burns in rats // *J Tissue Eng Regen Med*. 2020. Vol. 14, N 5. P. 673–683. doi: 10.1002/TERM.3028
29. Ketabchi N., Dinarvand R., Adabi M., et al. Study of third-degree burn wounds debridement and treatment by actinidin enzyme immobilized on electrospun chitosan/PEO nanofibers in rats // *Biointerface Res Appl Chem*. 2020. Vol. 11, N 3. P. 10358–10370. doi: 10.33263/BRIAC113.1035810370
30. Faryad Q., Fazal N., Ijaz B., et al. Adipose-derived stem cells (ADSCS) pretreated with vascular endothelial growth factor (VEGF) promoted wound healing in skin burn model // *BCSRJ*. 2022. Vol. 2022, N 1. P. 178. doi: 10.54112/bcsrj.v2022i1.178
31. Soriano J.L., Calpena A.C., Rincon M., et al. Melatonin nanogel promotes skin healing response in burn wounds of rats // *Nanomedicine*. 2020. Vol. 15, N 22. P. 2133–2147. doi: 10.2217/NNM-2020-0193
32. Elbially Z.I., Assar D.H., Abdelnaby A., et al. Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model // *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 137. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111349
33. Zhao F., Liu W., Yu Y., et al. Effect of small molecular weight soybean protein-derived peptide supplementation on attenuating burn injury-induced inflammation and accelerating wound healing in a rat model // *RSC Adv*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 1247–1259. doi: 10.1039/C8RA09036J
34. Lamaro-Cardoso A., Bachion M.M., Morais J.M., et al. Photobiomodulation associated to cellular therapy improve wound healing of experimental full thickness burn wounds in rats // *J Photochem Photobiol B*. 2019. Vol. 194. P. 174–182. doi: 10.1016/J.JPHOTOBIO.2019.04.003
35. Chakrabarti S., Mazumder B., Rajkonwar J., et al. bFGF and collagen matrix hydrogel attenuates burn wound inflammation through activation of ERK and TRK pathway // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 3357. doi: 10.1038/s41598-021-82888-9
36. Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Асадулаев М.С., и др. Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017. № 1. С. 137–141. EDN: YJMGUD
37. Porumb V., Trandabst A.F., Terinte C., et al. Design and testing of an experimental steam-induced burn model in rats // *Biomed Res Int*. 2017. Vol. 2017. doi: 10.1155/2017/9878109
38. Núñez S.C., França C.M., Silva D.F.T., et al. The influence of red laser irradiation timeline on burn healing in rats // *Lasers Med Sci*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 633–641. doi: 10.1007/S10103-012-1105-4/METRICS
39. Aliasl J., Barikbin B., Khoshzaban F., et al. Effect of *Arnebia euchroma* ointment on post-laser wound healing in rats // *J Cosmet Laser Ther*. 2014. Vol. 17, N 1. P. 41–45. doi: 10.3109/14764172.2014.968583

40. da Silva Melo M., Alves L.P., Fernandes A.B., et al. LED phototherapy in full-thickness burns induced by CO<sub>2</sub> laser in rats skin // *Lasers Med Sci.* 2018. Vol. 33, N 7. P. 1537–1547. doi: 10.1007/S10103-018-2515-8/METRICS
41. Bilic I., Petri N.M., Bezic J., et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: a randomized controlled study // *Undersea Hyperb Med.* 2005. Vol. 32, N 1. P. 1–9.
42. Alemzadeh E., Oryan A., Mohammadi A.A. Hyaluronic acid hydrogel loaded by adipose stem cells enhances wound healing by modulating IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, and bFGF in burn wound model in rat // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020. Vol. 108, N 2. P. 555–567. doi: 10.1002/JBM.B.34411
43. Lee Y., Ricky S., Lim T.H., et al. Wound healing effect of nonthermal atmospheric pressure plasma jet on a rat burn wound model: a preliminary study // *J Burn Care Res.* 2019. Vol. 40, N 6. P. 923–929. doi: 10.1093/JBCR/IRZ120
44. Akhoondinasab M.R., Khodarahmi A., Akhoondinasab M., et al. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment // *Burns.* 2015. Vol. 41, N 1. P. 125–131. doi: 10.1016/J.BURNS.2014.04.001
45. Teot L., Otman S., Brancati A., et al. Burn wound healing: pathophysiology. In: Kamolz L.P., Jeschke M.G., Horch R.E., et al. *Handbook of burns.* Vienna: Springer, 2012. doi: 10.1007/978-3-7091-0315-9\_4
46. Laksmiawati D.R., Noor S.U., Sumiyati Y., et al. The effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium gel on burn wound healing in rat // *Vet World.* 2022. Vol. 15, N 4. P. 841–847. doi: 10.14202/VETWORLD.2022.841-847
47. Shahraki M., Molaei M.M., Kheirandish R., et al. The effect of liposome nanocarrier containing scrophularia striata extract on burn wound healing in rats // *Iran J Vet Surg.* 2021. Vol. 16, N 2. P. 115–127. doi: 10.30500/IVSA.2021.292376.1268
48. Keshri G.K., Kumar G., Sharma M., et al. Photobiomodulation effects of pulsed-NIR laser (810 nm) and LED (808  $\pm$  3 nm) with identical treatment regimen on burn wound healing: a quantitative label-free global proteomic approach // *J Photochem Photobiol.* 2021. Vol. 6. doi: 10.1016/J.JPAP.2021.100024
49. Priyadarshi A., Keshri G.K., Gupta A. Hippophae rhamnoides L. leaf extract diminishes oxidative stress, inflammation and ameliorates bioenergetic activation in full-thickness burn wound healing // *Phytomed. Plus.* 2022. Vol. 2, N 3. doi: 10.1016/J.PHYPLU.2022.100292
50. Weaver A.J., Brandenburg K.S., Smith B.W., et al. Comparative analysis of the host response in a rat model of deep-partial and full-thickness burn wounds with pseudomonas aeruginosa infection // *Front Cell Infect Microbiol.* 2020. Vol. 9. P. 466. doi: 10.3389/FCIMB.2019.00466/BIBTEX
51. Madibally S.V., Solomon V., Mitchell R.N., et al. Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats // *J Surg Pathol.* 2003. Vol. 109, N 2. P. 92–100. doi: 10.1016/S0022-4804(02)00036-7
52. Zhang J., Li W., Ying Z., et al. Soybean protein-derived peptide nutriment increases negative nitrogen balance in burn injury-induced inflammatory stress response in aged rats through the modulation of white blood cells and immune factors // *Food Nutr Res.* 2020. Vol. 64. P. 1–13. doi: 10.29219/FNR.V64.3677
53. Kirichenko A.K., Bolshakov I.N., Ali-Rizal A.E., et al. Morphological study of burn wound healing with the use of collagen-chitosan wound dressing // *Bull Exp Biol Med.* 2013. Vol. 154, N 5. doi: 10.1007/s10517-013-2031-6
54. Motamed S., Taghiabadi E., Molaei H., et al. Cell-based skin substitutes accelerate regeneration of extensive burn wounds in rats // *Am J Surg.* 2017. Vol. 214, N 4. P. 762–769. doi: 10.1016/J.AMJSURG.2017.04.010
55. Pourfath M.R., Behzad-Behbahani A., Hashemi S.S., et al. Monitoring wound healing of burn in rat model using human Wharton's jelly mesenchymal stem cells containing cGFP integrated by lentiviral vectors // *Iran J Basic Med Sci.* 2018. Vol. 21, N 1. P. 70. doi: 10.22038/IJBMS.2017.19783.5212
56. Gilpin D.A. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size // *Burns.* 1996. Vol. 22, N 8. P. 607–611. doi: 10.1016/S0305-4179(96)00064-2
57. Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Kourov A.S., et al. On the issue of tangential necrectomy in burn surgery (literature review) // *Medico-Biological and Socio-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations.* 2020. N 3. P. 24–35. doi: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-24-35
58. Liu Q., Huang Y., Lan Y., et al. Acceleration of skin regeneration in full-thickness burns by incorporation of bFGF-loaded alginate microspheres into a CMCS–PVA hydrogel // *J Tissue Eng Regen Med.* 2017. Vol. 11, N 5. P. 1562–1573. doi: 10.1002/TERM.2057
59. Nazempour M., Mehrabani D., Mehdiavaz-Aghdam R., et al. The effect of allogenic human Wharton's jelly stem cells seeded onto acellular dermal matrix in healing of rat burn wounds // *J Cosmet Dermatol.* 2020. Vol. 19, N 4. P. 995–1001. doi: 10.1111/JOCD.13109
60. Shanmugarajan T.S., Selvan N.K., Uppuluri V.N.V.A. Development and characterization of squalene-loaded topical agar-based emulgel scaffold: wound healing potential in full-thickness burn model // *Int J Low Extrem Wounds.* 2020. Vol. 20, N 4. P. 364–373. doi: 10.1177/1534734620921629

## REFERENCES

1. Samoilov AS, Astrelina TA, Aksenenko AV, et al. Application of cell technologies in thermal burn damage to skin (practical experience in State Research Center — Burnnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019;15(4):999–1004. EDN: UAIRNP
2. Legrand M, Barraud D, Constant I, et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(2):253–267. doi: 10.1016/j.accpm.2020.03.006
3. Alekseev AA, Tyurnikov Yul. Main statistical indicators of the work of burn hospitals of the Russian Federation for 2015. *Combustiology.* 2016. N 56/57. (In Russ.)
4. Surucu S, Sasmazel HT. Development of core-shell coaxially electrospun composite PCL/chitosan scaffolds. *Int J Biol Macromol.* 2016;92:321–328. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.013
5. Fang Y, Zhu X, Wang N, et al. Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and  $\gamma$ -PGA for wound healing. *Eur Polym J.* 2019;116:30–37. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.03.050
6. Tan SH, Ngo ZH, Leavesley D, et al. Recent advances in the design of three-dimensional and bioprinted scaffolds for full-thickness wound healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28(1):160–181. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0339
7. Choudhury S, Das A. Advances in generation of three-dimensional skin equivalents: pre-clinical studies to clinical therapies. *Cytototherapy.* 2021;23(1):1–9. doi: 10.1016/j.jcjt.2020.10.001

8. Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(17):3241–3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5
9. Dovnar RI. Nuances of the choice of experimental animals for modeling the healing process of the skin wound. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(4):429–435. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-429-435
10. Weber B, Lackner I, Haffner-Luntzer M, et al. Modeling trauma in rats: Similarities to humans and potential pitfalls to consider. *J Transl Med.* 2019;17(1):1–19. doi: 10.1186/s12967-019-2052-7
11. Egro F, Repko A, Narayanaswamy V, et al. Soluble chitosan derivative treats wound infections and promotes wound healing in a novel MRSA-infected porcine partial-thickness burn wound model. *PLoS One.* 2022;17(10). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0274455
12. Blackstone BN, Kim JY, McFarland KL, et al. Scar formation following excisional and burn injuries in a red Duroc pig model. *Wound Repair Regen.* 2017;25(4):618–631. doi: 10.1111/WRR.12562
13. Galiano RD, Michaels VJ, Dobryansky M, et al. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair Regen.* 2004;12(4):485–492. doi: 10.1111/J.1067-1927.2004.12404.X
14. Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(1). doi: 10.1007/pl00007448
15. Zhou S, Wang W, Zhou S, et al. A novel model for cutaneous wound healing and scarring in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(2):468–477. doi: 10.1097/PRS.00000000000005274
16. Shabunin AS, Yudin VE, Dobrovolskaya IP, et al. Composite wound dressing based on chitin/chitosan nanofibers: processing and biomedical applications. *Cosmetics.* 2019;6(1):16. doi: 10.3390/COSMETICS6010016
17. Wu Y, Hong P, Liu P, et al. Lipoaspirate fluid derived factors and extracellular vesicles accelerate wound healing in a rat burn model. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11. doi: 10.3389/FBIOE.2023.1185251/FULL
18. Raji R, Miri MR, Raji A. Comparison of healing effects of aloe vera gel and aloe vera leaf pulp extract on burn-wound rats. *J Int Life Sci Res.* 2023;4(2):006–013. doi: 10.53771/ijlsra.2023.4.2.0047
19. Yang C, Chen Y, Huang H, et al. ROS-Eliminating carboxymethyl chitosan hydrogel to enhance burn wound-healing efficacy. *Front Pharmacol.* 2021;12. doi: 10.3389/FPHAR.2021.679580/BIBTEX
20. Khan A, Andleeb A, Azam M, et al. Aloe vera and ofloxacin incorporated chitosan hydrogels show antibacterial activity, stimulate angiogenesis and accelerate wound healing in full thickness rat model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2023;111(2):331–342. doi: 10.1002/JBM.B.35153
21. Chou KC, Chen CT, Cherng JH, et al. Cutaneous regeneration mechanism of  $\beta$ -sheet silk fibroin in a rat burn wound healing model. *Polymers.* 2021;13(20):3537. doi: 10.3390/POLYM13203537
22. Paramasivam T, Maiti SK, Palakkara S, et al. Effect of PDGF-B gene-activated acellular matrix and mesenchymal stem cell transplantation on full thickness skin burn wound in rat model. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(2):235–251. doi: 10.1007/S13770-020-00302-3/METRICS
23. Nie C, Yu H, Wang X, et al. Pro-inflammatory effect of obesity on rats with burn wounds. *PeerJ.* 2020;8. doi: 10.7717/PEERJ.10499/SUPP-1
24. Shariati A, Moradabadi A, Azimi T, et al. Wound healing properties and antimicrobial activity of platelet-derived biomaterials. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9. doi: 10.1038/s41598-020-57559-w
25. Wali N, Shabbir A, Wajid N, et al. Synergistic efficacy of colistin and silver nanoparticles impregnated human amniotic membrane in a burn wound infected rat model. *Sci Rep.* 2022;12. doi: 10.1038/s41598-022-10314-9
26. Bakadia BM, Zhong A, Li X, et al. Biodegradable and injectable poly(vinyl alcohol) microspheres in silk sericin-based hydrogel for the controlled release of antimicrobials: application to deep full-thickness burn wound healing. *Adv Compos Hybrid Mater.* 2022;5(4):2847–2872. doi: 10.1007/S42114-022-00467-6/FIGURES/11
27. Samdavid Thanapaul RJR, Ranjan A, Manikandan SK, et al. Efficacy of *Lobelia alsinoides* Lam ethanolic extract on a third-degree burn: an experimental study on rats. *Dermatol Ther.* 2020;33(6). doi: 10.1111/DTH.14242
28. de Andrade ALM, Brassolatti P, Luna GF, et al. Effect of photobiomodulation associated with cell therapy in the process of cutaneous regeneration in third degree burns in rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(5):673–683. doi: 10.1002/TERM.3028
29. Ketabchi N, Dinarvand R, Adabi M, et al. Study of third-degree burn wounds debridement and treatment by actinidin enzyme immobilized on electrospun chitosan/peo nanofibers in rats. *Biointerface Res Appl Chem.* 2020;11(3):10358–10370. doi: 10.33263/BRIAC113.1035810370
30. Faryad Q, Fazal N, Ijaz B, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCS) Pretreated with vascular endothelial growth factor (VEGF) promoted wound healing in skin burn model. *BCSRJ.* 2022;2022(1):178. doi: 10.54112/bcsrj.v2022i1.178
31. Soriano JL, Calpena AC, Rincon M, et al. Melatonin nanogel promotes skin healing response in burn wounds of rats. *Nanomedicine.* 2020;15(22):2133–2147. doi: 10.2217/NNM-2020-0193
32. Elbially ZI, Assar DH, Abdelnaby A, et al. Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model. *Biomed. Pharmacother.* 2021;137. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111349
33. Zhao F, Liu W, Yu Y, et al. Effect of small molecular weight soybean protein-derived peptide supplementation on attenuating burn injury-induced inflammation and accelerating wound healing in a rat model. *RSC Adv.* 2019;9(3):1247–1259. doi: 10.1039/C8RA09036J
34. Lamaro-Cardoso A, Bachion MM, Morais JM, et al. Photobiomodulation associated to cellular therapy improve wound healing of experimental full thickness burn wounds in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2019;194:174–182. doi: 10.1016/J.JPHOTOBIO.2019.04.003
35. Chakrabarti S, Mazumder B, Rajkonwar J, et al. bFGF and collagen matrix hydrogel attenuates burn wound inflammation through activation of ERK and TRK pathway. *Sci Rep.* 2021;11(1):3357. doi: 10.1038/s41598-021-82888-9
36. Zinovev EV, Tsygan VN, Asadulaev MS, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of adipogenic mesenchymal stem cells for the treatment of skin burns of III degree. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;1(57):137–141. EDN: YJMGUD
37. Porumb V, Trandabst AF, Terinte C, et al. Design and testing of an experimental steam-induced burn model in rats. *Biomed Res Int.* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/9878109
38. Núñez SC, França CM, Silva DFT, et al. The influence of red laser irradiation timeline on burn healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2):633–641. doi: 10.1007/S10103-012-1105-4/METRICS
39. Alias J, Barikbin B, Khoshzaban F, et al. Effect of *Arnebia euchroma* ointment on post-laser wound healing in rats. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;17(1):41–45. doi: 10.3109/14764172.2014.968583
40. da Silva Melo M, Alves LP, Fernandes AB, et al. LED phototherapy in full-thickness burns induced by CO<sub>2</sub> laser in rats skin. *Lasers Med Sci.* 2018;33(7):1537–1547. doi: 10.1007/S10103-018-2515-8/METRICS

41. Bilic I, Petri NM, Bezic J, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: a randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med.* 2005;32(1):1–9.
42. Alemzadeh E, Oryan A, Mohammadi AA. Hyaluronic acid hydrogel loaded by adipose stem cells enhances wound healing by modulating IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, and bFGF in burn wound model in rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(2):555–567. doi: 10.1002/JBM.B.34411
43. Lee Y, Ricky S, Lim TH, et al. Wound healing effect of non-thermal atmospheric pressure plasma jet on a rat burn wound model: a preliminary study. *J Burn Care Res.* 2019;40(6):923–929. doi: 10.1093/JBCR/IRZ120
44. Akhoondinasab MR, Khodarahmi A, Akhoondinasab M, et al. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment. *Burns.* 2015;41(1):125–131. doi: 10.1016/J.BURNS.2014.04.001
45. Teot L, Otman S, Brancati A, Mittermayr R. Burn wound healing: pathophysiology. In: Kamolz LP, Jeschke MG, Horch RE, et al. *Handbook of burns.* Vienna: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-3-7091-0315-9\_4
46. Laksmitawati DR, Noor SU, Sumiyati Y, et al. The effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium gel on burn wound healing in rat. *Vet World.* 2022;15(4):841–847. doi: 10.14202/VETWORLD.2022.841-847
47. Shahraki M, Molaei MM, Kheirandish R, et al. The effect of liposome nanocarrier containing scrophularia striata extract on burn wound healing in rats. *Iran J Vet Surg.* 2021;16(2):115–127. doi: 10.30500/IVSA.2021.292376.1268
48. Keshri GK, Kumar G, Sharma M, et al. Photobiomodulation effects of pulsed-NIR laser (810 nm) and LED (808  $\pm$  3 nm) with identical treatment regimen on burn wound healing: a quantitative label-free global proteomic approach. *J Photochem Photobiol.* 2021;6. doi: 10.1016/J.JPAP.2021.100024
49. Priyadarshi A, Keshri GK, Gupta A. Hippophae rhamnoides L. leaf extract diminishes oxidative stress, inflammation and ameliorates bioenergetic activation in full-thickness burn wound healing. *Phytomed. Plus.* 2022;2(3). doi: 10.1016/J.PHYPLU.2022.100292
50. Weaver AJ, Brandenburg KS, Smith BW, et al. Comparative analysis of the host response in a rat model of deep-partial and full-thickness burn wounds with pseudomonas aeruginosa infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:466. doi: 10.3389/FCIMB.2019.00466/BIBTEX
51. Madibally SV, Solomon V, Mitchell RN, et al. Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats. *J Surg Pathol.* 2003;109(2):92–100. doi: 10.1016/S0022-4804(02)00036-7
52. Zhang J, Li W, Ying Z, et al. Soybean protein-derived peptide nutriment increases negative nitrogen balance in burn injury-induced inflammatory stress response in aged rats through the modulation of white blood cells and immune factors. *Food Nutr Res.* 2020;64:1–13. doi: 10.29219/FNR.V64.3677
53. Kirichenko AK, Bolshakov IN, Ali-Rizal AE, et al. Morphological study of burn wound healing with the use of collagen-chitosan wound dressing. *Bull Exp Biol Med.* 2013;154(5). doi: 10.1007/s10517-013-2031-6
54. Motamed S, Taghiabadi E, Molaei H, et al. Cell-based skin substitutes accelerate regeneration of extensive burn wounds in rats. *Am J Surg.* 2017;214(4):762–769. doi: 10.1016/J.AMJSURG.2017.04.010
55. Pourfath MR, Behzad-Behbahani A, Hashemi SS, et al. Monitoring wound healing of burn in rat model using human Wharton's jelly mesenchymal stem cells containing cGFP integrated by lentiviral vectors. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(1):70. doi: 10.22038/IJBMS.2017.19783.5212
56. Gilpin DA. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size. *Burns.* 1996;22(8):607–611. doi: 10.1016/S0305-4179(96)00064-2
57. Zinoviev EV, Soloshenko VV, Kourov AS, et al. On the issue of tangential necrectomy in burn surgery (literature review). *Medico-Biological and Socio-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations.* 2020;(3):24–35. doi: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-24-35
58. Liu Q, Huang Y, Lan Y, et al. Acceleration of skin regeneration in full-thickness burns by incorporation of bFGF-loaded alginate microspheres into a CMCS–PVA hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(5):1562–1573. doi: 10.1002/TERM.2057
59. Nazempour M, Mehrabani D, Mehdinavaz-Aghdam R, et al. The effect of allogenic human Wharton's jelly stem cells seeded onto acellular dermal matrix in healing of rat burn wounds. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(4):995–1001. doi: 10.1111/JOCD.13109
60. Shanmugarajan TS, Selvan NK, Uppuluri VNVA. Development and characterization of squalene-loaded topical agar-based emulgel scaffold: wound healing potential in full-thickness burn model. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;20(4):364–373. doi: 10.1177/1534734620921629

## ОБ АВТОРАХ

**Юрий Алексеевич Новосад**, аспирант;  
ORCID: 0000-0002-6150-374X;  
eLibrary SPIN: 3001-1467;  
e-mail: novosad.yur@yandex.ru

**Александр Юрьевич Макаров**;  
ORCID: 0000-0002-1546-8517;  
eLibrary SPIN: 1039-1096;  
e-mail: makarov.alexandr97@mail.ru

\* **Кристина Николаевна Родионова**;  
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,  
ул. Парковая, д. 64–68;  
ORCID: 0000-0001-6187-2097;  
eLibrary SPIN: 4627-3979;  
e-mail: rkn0306@mail.ru

## AUTHOR INFORMATION

**Yury A. Novosad**, PhD student;  
ORCID: 0000-0002-6150-374X;  
eLibrary SPIN: 3001-1467;  
e-mail: novosad.yur@yandex.ru

**Aleksandr Yu. Makarov**, MD;  
ORCID: 0000-0002-1546-8517;  
eLibrary SPIN: 1039-1096;  
e-mail: makarov.alexandr97@mail.ru

\* **Kristina N. Rodionova**;  
address: 64–68 Parkovaya str.,  
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;  
ORCID: 0000-0001-6187-2097;  
eLibrary SPIN: 4627-3979;  
e-mail: rkn0306@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Антон Сергеевич Шабунин;**  
ORCID: 0000-0002-8883-0580;  
eLibrary SPIN: 1260-5644;  
e-mail: anton-shab@yandex.ru

**Сергей Валентинович Виссарионов,** д-р мед. наук,  
профессор, чл.-корр. РАН;  
ORCID: 0000-0003-4235-5048;  
eLibrary SPIN: 7125-4930;  
e-mail: vissarionovs@gmail.com

## AUTHOR INFORMATION

**Anton S. Shabunin;**  
ORCID: 0000-0002-8883-0580;  
eLibrary SPIN: 1260-5644;  
e-mail: anton-shab@yandex.ru

**Sergei V. Vissarionov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine),  
Professor, Corresponding Member of RAS;  
ORCID: 0000-0003-4235-5048;  
eLibrary SPIN: 7125-4930;  
e-mail: vissarionovs@gmail.com