

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патофизиология и морфология



Гистологическая и иммуногистохимическая оценка заживления раневого дефекта ткани кожи при использовании биodeградируемых тканеинженерных продуктов на фоне глубокого отморожения кожи

Сергей Владимирович Баранников^{1✉}, Ирина Анатольевна Андриевская^{1,2},
Татьяна Сергеевна Чурикова^{1,2}

¹ Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия

² Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675011, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия

✉ Автор для корреспонденции: Сергей Владимирович Баранников, barannikovsv97@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Разработка новых модификаций биodeградируемых тканеинженерных продуктов (БТП) для терапии глубоких отморожений сохраняет высокую актуальность в области медицины критических температурных состояний. Один из ключевых регуляторов клеточной пролиферации, миграции, ремоделирования тканей, фиброгенеза и регенерации – трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1).

Цель исследования – провести гистологическую и иммуногистохимическую (ИГХ) оценку заживления раневого дефекта после глубокого отморожения кожи в эксперименте при использовании как стандартной терапии, так и при совмещении с имплантацией БТП.

Материал и методы. Исследование выполнено на 50 крысах-самцах линии Wistar. Крысам контрольной и экспериментальной групп моделировали глубокое контактное отморожение III степени кожи спины, после чего контрольной группе проводилась стандартная терапия отморожения, экспериментальной группе дополнительно имплантировали БТП. Выведение животных из эксперимента происходило на 7-е и 14-е сутки. Определяли морфологию раневого дефекта в препаратах кожи с использованием окраски гематоксилин-эозин. Оценка экспрессии TGF-β1 проводили ИГХ методом по проценту экспрессирующих белок клеток дермы.

Результаты. На 7-е сутки в экспериментальной группе отмечено активное прорастание зоны внедрения БТП волокнами дермы и формирование умеренной перифокальной сосудистой сети с признаками спазмирования. К 14-м суткам сформировалось разветвленное микроциркуляторное русло без признаков застойной недостаточности. По данным ИГХ анализа уровень экспрессии TGF-β1 в группе сравнения на 7-е и 14-е сутки выше в 5,84 ($p=0,012$) и 5,56 раза ($p=0,025$), чем в интактной группе. В экспериментальной группе уровень белка был повышенным на 7-е сутки (в 3,38 раза, $p=0,028$), тогда как на 14-е сутки значимых различий не выявлено ($p=0,116$). Экспрессия TGF-β1 в экспериментальной группе значимо ниже, чем в группе сравнения как на 7-е (в 1,73 раза, $p=0,024$), так и на 14-е сутки (в 5,13 раза, $p=0,017$). При этом в экспериментальной группе к 14-м суткам уровень белка снизился в 3,12 раза относительно 7-х суток ($p=0,031$), тогда как в группе сравнения динамика отсутствовала ($p=0,213$).

Заключение. Применение БТП обеспечивает не только структурное замещение дефекта, но и регулирует молекулярные механизмы раневого процесса при глубоких отморожениях, предотвращая формирование грубого рубца за счет контроля экспрессии TGF-β1.

Ключевые слова: биodeградируемый тканеинженерный продукт; глубокое отморожение; кожа; трансформирующий фактор роста бета-1; TGF-β1

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. И.А. Андриевская является заместителем главного редактора «Амурского медицинского журнала», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Для цитирования: Баранников С.В., Андриевская И.А., Чурикова Т.С. Гистологическая и иммуногистохимическая оценка заживления раневого дефекта ткани кожи при использовании биodeградируемых тканеинженерных продуктов на фоне глубокого отморожения кожи. *Амурский медицинский журнал*. 2026; 14 (3): 23–31.

DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2026.3.23-31>

EDN: <https://elibrary.ru/DTHNFF>

Статья поступила: 06.03.2026

Результаты рецензирования: 11.05.2026

Принята к публикации: 27.06.2026

Histological and immunohistochemical assessment of skin wound defect healing using biodegradable tissue-engineered products in deep frostbite

Sergey V. Barannikov^{1✉}, Irina A. Andrievskaya^{1,2}, Tatyana S. Churikova^{1,2}

¹ Amur State Medical Academy, 95 Gorky Str., Blagoveshchensk, 675000, Russia

² Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675011, Russia

✉ Author for correspondence: Sergey V. Barannikov, barannikovsv97@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The development of new modifications of biodegradable tissue-engineered products (BTEP) for the treatment of deep frostbite remains highly relevant in the field of critical temperature medicine. One of the key regulators of cell proliferation, migration, tissue remodeling, fibrogenesis, and regeneration is transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1).

Objective: to perform histological and immunohistochemical (IHC) assessment of wound defect healing after deep skin frostbite in an experiment using standard therapy and in combination with BTEP implantation.

Material and methods. The study was conducted on 50 male Wistar rats. Deep contact frostbite of the dorsal skin (grade III) was modeled in rats of the control and experimental groups, after which the control group received standard frostbite therapy, while the experimental group additionally received BTEP implantation. The animals were removed from the experiment on days 7 and 14. The morphology of the wound defect in skin specimens was assessed using hematoxylin-eosin staining. TGF- β 1 expression was evaluated by the IHC method as the percentage of protein-expressing dermal cells.

Results. On day 7, the experimental group showed active ingrowth of dermal fibers into the BTEP implantation zone and the formation of a moderate perifocal vascular network with signs of spasm. By day 14, a branched microcirculatory bed had formed without signs of congestive insufficiency. According to IHC analysis, the TGF- β 1 expression level in the comparison group on days 7 and 14 was 5.84-fold ($p=0.012$) and 5.56-fold higher ($p=0.025$), respectively, than in the intact group. In the experimental group, the protein level was elevated on day 7 (3.38-fold, $p=0.028$), whereas no significant differences were detected on day 14 ($p=0.116$). TGF- β 1 expression in the experimental group was significantly lower than in the comparison group both on day 7 (1.73-fold, $p=0.024$) and on day 14 (5.13-fold, $p=0.017$). Moreover, in the experimental group, the protein level decreased 3.12-fold by day 14 relative to day 7 ($p=0.031$), whereas in the comparison group there was no dynamics ($p=0.213$).

Conclusion. The use of BTEP not only ensures structural replacement of the defect but also regulates the molecular mechanisms of the wound process in deep frostbite, preventing the formation of a coarse scar through the control of TGF- β 1 expression.

Keywords: biodegradable tissue-engineered product; deep frostbite; skin; transforming growth factor beta-1; TGF- β 1

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. Irina A. Andrievskaya is the deputy editor-in-chief of the *Amur Medical Journal* but she has no involvement in the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure accepted in the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

For citation: Barannikov S.V., Andrievskaya I.A., Churikova T.S. Histological and immunohistochemical assessment of skin wound defect healing using biodegradable tissue-engineered products in deep frostbite. *Amur Medical Journal*. 2026; 14 (3): 23–31.
DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2026.3.23-31>
EDN: <https://elibrary.ru/DTHNFF>

Received: 06.03.2026

Peer review: 11.05.2026

Accepted for publication: 27.06.2026

Глубокая обмороженность: применение биоразлагаемых тканевых инженерных продуктов для восстановления кожных дефектов. Гистология и иммуногистохимическая оценка

Sergey V. Barannikov^{1✉}, Irina A. Andrievskaya^{1,2}, Tatyana S. Churikova^{1,2}

¹ Амурского государственного медицинского университета, Россия, Благовещенский район, ул. Горького 95, индекс 675000

² Дальневосточный институт физиологии и патологической науки, Россия, Благовещенский район, ул. Калинина 22, индекс 675011

✉ Автор для корреспонденции: Sergey V. Barannikov, barannikovsv97@yandex.ru

Резюме

Фон. Разработка для лечения глубокой обмороженности нового биоразлагаемого тканевого инженерного продукта (BTEP) в критической области медицины имеет высокую практическую значимость. Трансформирующий фактор роста-1 (TGF-β1) является клеточным фактором, регулирующим пролиферацию, миграцию, ремоделирование тканей, ангиогенез и регенерацию.

Цели: В эксперименте, в стандартной терапии и при совместном применении BTEP, исследовали заживление кожных дефектов после глубокой обмороженности с помощью гистологии и иммуногистохимии (IHC).

Материалы и методы. Исследование проводилось на 50 самцах линии Вистар. Контрольная группа и экспериментальная группа животных были подвергнуты третьей степени обмороженности на спине. После обмороженности контрольная группа получала стандартное лечение, экспериментальная группа — дополнительно BTEP. Животных убивали на 7-й и 14-й дни. Применяли гематоксилин-эозин для оценки кожных дефектов. С помощью IHC определяли экспрессию TGF-β1, которую выразили в процентах от площади真皮 клеток.

Результаты. На 7-й день экспериментальная группа показала активную миграцию真皮 фибров в область BTEP, что сопровождалось умеренным воспалением в окружающей дерме. На 14-й день, сформировались микроциркуляторные сосуды, что свидетельствовало о восстановлении кровоснабжения. Анализ IHC показал, что на 7-й и 14-й дни уровень экспрессии TGF-β1 в экспериментальной группе был в 5,84 раза ($p=0.012$) и 5,56 раза ($p=0.025$) выше, чем в контрольной группе. На 7-й день уровень белка в экспериментальной группе был в 3,38 раза ($p=0.028$), а на 14-й день — в 1,73 раза ($p=0.024$) выше, чем в контрольной группе. На 14-й день не было значительных различий ($p=0.116$). Экспрессия TGF-β1 в экспериментальной группе на 7-й день была в 1,73 раза ($p=0.024$) и на 14-й день — в 5,13 раза ($p=0.017$) ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, на 14-й день уровень белка в экспериментальной группе был в 3,12 раза ($p=0.031$), а в контрольной группе — в 0,213 раза ($p=0.213$) ниже.

Выводы. Применение BTEP не только обеспечивает структурную замену, но и регулирует экспрессию TGF-β1, что способствует заживлению кожных дефектов после глубокой обмороженности, предотвращая образование грубых рубцов.

Ключевые слова: биоразлагаемый тканевый инженерный продукт; глубокая обмороженность; кожа; трансформирующий фактор роста-1; TGF-β1

Финансирование. Данное исследование не получало финансирования.

Конфликт интересов. I.A. Andrievskaya является заместителем главного редактора журнала Amur Medical Journal, но ее участие в публикации этой статьи не связано с ее публикацией. Автор не имеет никаких других конфликтов интересов.

Цитирование: Barannikov S.V., Andrievskaya I.A., Churikova T.S. Глубокая обмороженность: применение биоразлагаемых тканевых инженерных продуктов для восстановления кожных дефектов. Гистология и иммуногистохимическая оценка. *Amur Medical Journal*. 2026; 14 (3): 23–31.

DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2026.3.23-31>

EDN: <https://elibrary.ru/DTHNFF>

Получено: 06.03.2026

Результат рецензирования: 11.05.2026

Принято: 27.06.2026

ВВЕДЕНИЕ

Освоение Арктической зоны Российской Федерации имеет стратегическое значение для национальной безопасности, сопряженное с воздействием экстремальных климатических факторов. Низкие температуры, высокая влажность и ветровая нагрузка обуславливают

высокий риск холодовой травмы среди населения [1]. Отморожения составляют до 20% всех случаев холодовой травмы в северных регионах страны, при этом глубокие поражения (III и IV степени) требуют хирургического вмешательства и в 30–60% случаев приводят к инвалидизации пациентов [2, 3].

Применение биodeградируемых тканеинженерных продуктов (БТП) – перспективное направление современной стратегии лечения глубоких дефектов кожи, позволяющее ускорить закрытие раны за счет пролиферации клеточных элементов и минимизировать рубцевание [5, 6]. Ключевым компонентом БТП является скаффолд, который должен обладать пористостью, биосовместимостью, способностью к биodeградации и поддерживать транспорт питательных веществ [7, 8].

Среди множества материалов для создания скаффолдов особого внимания заслуживает желатин. Сохраняя преимущества коллагена (стимуляция адгезии тромбоцитов и эпителизации), он обладает меньшей иммуногенностью из-за особенностей аминокислотного состава [9, 10]. Однако монокомпонентные желатиновые БТП характеризуются низкой термостабильностью и ферментативной устойчивостью, что ограничивает их применение [11].

Несмотря на прогресс в области тканевой инженерии, коммерчески доступного и технологически простого заменителя кожи, адаптированного для лечения холодовой травмы, не существует [12]. Имеющиеся исследования недостаточно учитывают патофизиологические особенности раневого процесса при отморожениях в контексте применения тканеинженерных конструкций [13, 14]. В частности, иммуногистохимическая (ИГХ) оценка уровня экспрессии TGFβ1 позволит в большей мере оценить регенераторный процесс в месте отморожения.

Цель исследования – провести гистологическую и ИГХ оценку заживления раневого дефекта после глубокого отморожения кожи в эксперименте при использовании стандартной терапии и совмещении с имплантацией БТП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Возраст животных на момент начала исследования составил 2,16 (2,0–2,42) мес, масса тела – 134 (122–164) г. Все процедуры проводили в условиях вивария ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Дизайн исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных в соответствии с Приказом от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Исследование было одобрено про-

токолом локального этического комитета при ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 5 от 20.10.2021).

Животных разделили на 3 группы. В интактной группе ($n=10$) крысы были без вмешательств и содержались в стандартных условиях вивария. Группа сравнения ($n=20$) состояла из животных с моделированным глубоким отморожением, которым проводили лечение по стандартной методике. Животные экспериментальной группы ($n=20$) были с моделированным глубоким отморожением, при лечении которых на фоне базовой терапии применяли БТП.

Содержание, уход и все манипуляции с животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014. Животные находились в контролируемых условиях (температура +20–26°C, 12-часовой световой цикл) со свободным доступом к воде и стандартному гранулированному корму.

Глубокое контактное отморожение III степени моделировали по методике В.В. Бойко и соавт. [15]. Через 24 ч после моделирования отморожения всем экспериментальным животным проводили первичную хирургическую обработку (дебридмент) под общим обезболиванием [16].

Непосредственно после дебридмента применяли различные лечебные подходы. В контрольной группе на раневую поверхность нанесли тонкий слой (около 2 мм) антибактериального линимента «Левомеколь» (АО «Нижфарм», Нижний Новгород, Россия), содержащего левомицетин и диоксометилтетрагидропиримидин. В экспериментальной группе раневую полость заполняли экспериментальным БТП. Скаффолды для БТП изготавливали по запатентованной методике¹ непосредственно перед применением. Аутологичные дермальные фибробласты получали из неповрежденной кожи крыс экспериментальной группы методом первичных эксплантов. Все манипуляции по выделению, культивированию, заселению клеток в скаффолды выполняли в ламинарном боксе с биологической безопасностью II класса. Конструкт наносили слоем 3–4 мм, после чего его поверхность также покрывали тонким слоем линимента «Левомеколь». После нанесения препаратов раневую полость закрывали асептической

¹ Кушнарев В.А., Леонов Д.В., Яценко А.А., Баранников С.В., Кислицкий В.М., Устинов Е.М. Способ улучшения физических свойств и повышения пористости желатина путем модификации его рибозой и хлоридом натрия. Патент на изобретение RU 2767252 C1, 17.03.2022. Заявка № 2021104373 от 20.02.2021. EDN: BDKUXQ.

повязкой, которую фиксировали лейкопластырем. Перевязки проводили ежедневно.

Все оперативные вмешательства (депиляция, моделирование травмы, хирургическая обработка, перевязки, требующие иммобилизации) проводили под общей анестезией с использованием комбинации ксилазина (ООО «НИТА-ФАРМ», Саратов, Россия) (5,0–6,0 мг/кг) и золетила (Virbac, Франция) (8–10 мг/кг). Выведение животных из эксперимента с забором крови проводили на 7-е и 14-е сутки эксперимента. Эвтаназия животных проводилась в утренние часы натошак. Перед умерщвлением животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения комбинации препаратов ксилазина и золетила в дозе 10 и 25 мг/кг соответственно согласно протоколу [17] с последующим смещением шейных позвонков.

Фрагменты кожи для гистологического исследования изымались с межлопаточной области спины. Фиксация, проводка и заливка гистологического материала в парафин проводились по рутинной методике. Парафиновые срезы для обзорного морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Изображения микропрепаратов кожи получали с использованием светового микроскопа ZEISS ERc (Германия), с помощью программы ZEN 1.1.1.0 (Германия) выполнялась морфометрия полученных препаратов. Количественно оценивали морфологическую структуру соединительной ткани в области имплантации скаффолда (толщина и ход коллагеновых волокон, дистрофические изменения), а также выраженность местной воспалительной реакции (размеры грануляционной ткани).

ИГХ исследование проводили на парафиновых срезах кожи. Для выявления антигенов использовались готовое поликлональное антитело к трансформирующему фактору роста бета-1 PAA124Ra01 (Lab Vision, США). Постановка ИГХ реакции проходила согласно инструкции к реагентам для иммуногистохимии. Оценку экспрессии TGF- β 1 проводили путем подсчета отношения иммунопозитивных клеток к общему количеству клеток дермы в поле зрения, выраженного в процентах.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS v. 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилефорса. Для оценки различий между двумя несвязанными группами, представленными ко-

личественными данными, не подчиняющимися закону нормального распределения использовали метод Манна–Уитни. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

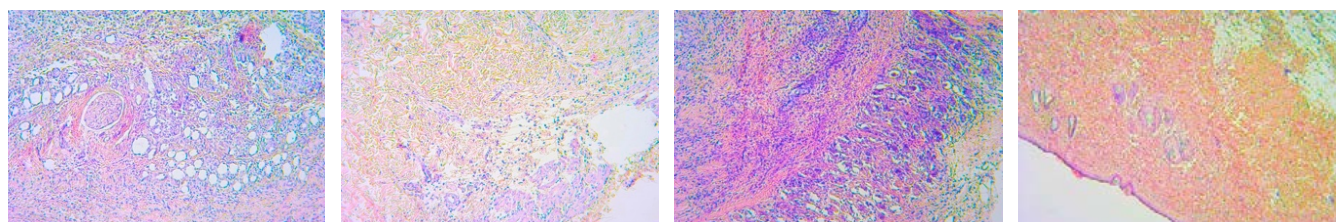
Гистологическое исследование показало, что на 7-е сутки у животных группы сравнения и экспериментальной группы отмечалось активное прорастание зоны внедрения БТП волокнами дермы, что свидетельствовало о начале фазы пролиферации регенераторного процесса. В обеих группах новообразованный эпителий характеризовался незначительной толщиной и отсутствием дифференциации клеточных слоев, что типично для ранних этапов реэпителизации.

Дно раневого дефекта было представлено формирующимся сетчатым слоем дермы с выраженным скоплением фибробластов и тонкими изоморфными коллагеновыми волокнами, расположенными параллельно друг другу и поверхности раны (рис. 1, А, Б). Подобная ориентация волокон является характерным признаком начальных этапов формирования соединительнотканного матрикса.

Сравнительный анализ показал, что в экспериментальной группе молодая грануляционная ткань была более выражена, ее толщина составила 116 (98–119) мкм, что статистически значимо превышало показатели группы сравнения (табл. 1). Сосудистая реакция в обеих группах характеризовалась полнокровием микроциркуляторного русла с признаками спазма сосудистой стенки и явлениями сладжирования эритроцитов, что отражало изменения микроциркуляции на фоне воспалительного процесса. Отмечен также выраженный отек сохранившихся участков сетчатого слоя дермы.

В микропрепаратах группы сравнения на 14-е сутки определялись остатки грануляционной ткани на фоне формирующейся фиброзной ткани со сложноорганизованной структурой упорядоченных соединительнотканых волокон. В центральной части раны отмечалось формирование зрелой рубцовой ткани, что свидетельствовало о переходе регенераторного процесса в фазу ремоделирования.

В экспериментальной группе зона внедрения БТП становилась неотличимой от окружающего сетчатого слоя дермы, что указывало на полную интеграцию препарата с тканями реципиента. Отмечалось развитие разветвленной сети микроциркуляторного русла без призна-



A/A

B/B

B/C

Г/D

Рис. 1. Гистологическая картина зоны отморожения кожи. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$:

А – экспериментальная группа, 7-е сутки исследования. Прорастание волокон в зоне внедрения БТП, лейкоцитарная инфильтрация в зоне повреждения; Б – контрольная группа, 7-е сутки исследования. Лейкоцитарная инфильтрация зоны повреждения;

В – контрольная группа, 14-е сутки исследования. Сохранение лейкоцитарной инфильтрации зоны повреждения;

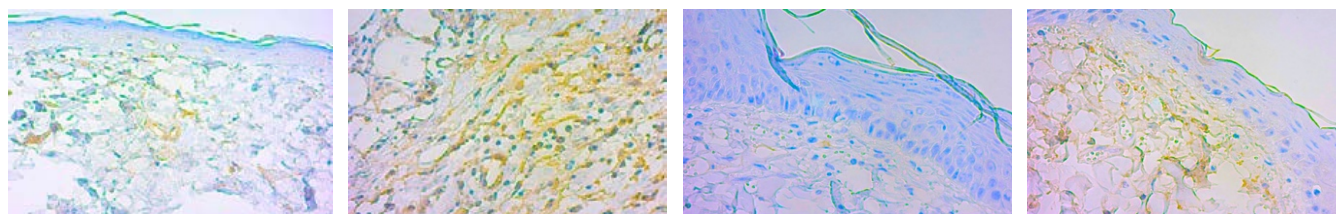
Г – экспериментальная группа, 14-е сутки исследования. Равномерный, «гофрированный» ход соединительнотканых волокон на месте отморожения и внедрения БТП

БТП – биodeградируемые тканеинженерные продукты.

Fig. 1. Histological features of the skin frostbite zone. Hematoxylin and eosin staining. Magnification, $\times 100$:

A – experimental group, day 7 of the study. Fiber ingrowth in the area of BTEP penetration, leukocyte infiltration in the damaged area; B – control group, day 7 of the study. Leukocyte infiltration of the injury site; C – control group, day 14 of the study. Persistent leukocyte infiltration in the injury zone; D – experimental group, day 14 of the study. A uniform, "corrugated" pattern of connective tissue fibers

at the site of frostbite and BTEP implantation
BTEP – biodegradable tissue-engineered products



A/A

B/B

B/C

Г/D

Рис. 2. Экспрессия TGF- $\beta 1$ в клетках дермы кожи экспериментальных животных. Иммуногистохимическая реакция, $\times 100$:

А – экспериментальная группа, 7-е сутки. Выраженная экспрессия белка в зоне внедрения БТП; Б – группа сравнения, 7-е сутки. Выраженная экспрессия белка в зоне отморожения; В – экспериментальная группа, 14-е сутки. Экспрессия белка выражена слабо; Г – группа сравнения, 14-е сутки. Экспрессия белка сохранена

Fig. 2. TGF- $\beta 1$ expression in rat dermal cells. Immunohistochemical reaction. Magnification $\times 100$:

A – experimental group, day 7. Protein staining intensity is more pronounced in the BTP implantation zone; B – control group, day 7. Protein staining intensity is more pronounced in the frostbite zone; C – experimental group, day 14. Low protein staining intensity; D – control group, day 14. Protein staining intensity is preserved

Таблица. Уровень экспрессии TGF- $\beta 1$ в динамике эксперимента

Table. TGF- $\beta 1$ expression levels over the course of the experiment

Группа	% позитивно окрашенных клеток, Ме (Q1–Q3)	p
Интakтная	9,56 (8,91–12,35)	
Сравнения, 7-е сутки	55,92 (54,19–56,35)	$p_1=0,012$
Сравнения, 14-е сутки	53,16 (51,97–55,07)	$p_2=0,025$, $p_5=0,213$
Экспериментальная, 7-е сутки	32,36 (29,97–38,41)	$p_3=0,028$, $p_6=0,024$
Экспериментальная, 14-е сутки	10,36 (9,85–13,82)	$p_4=0,116$, $p_7=0,017$, $p_8=0,031$

Примечание. Здесь и далее: p_1 – значимость различий между интактной группой и группой сравнения на 7-е сутки; p_2 – между интактной группой и группой сравнения на 14-е сутки; p_3 – между интактной группой и экспериментальной группой на 7-е сутки; p_4 – между интактной группой и экспериментальной группой на 14-е сутки; p_5 – между группами сравнения на 7-е и 14-е сутки; p_6 – между группой сравнения и экспериментальной группой на 7-е сутки; p_7 – между группой сравнения и экспериментальной группой на 14-е сутки; p_8 – между экспериментальными группами на 7-е и 14-е сутки.

Note. From here on: p_1 – significance of differences between the intact group and the comparison group on day 7; p_2 – between the intact group and the comparison group on day 14; p_3 – between the intact group and the experimental group on day 7; p_4 – between the intact group and the experimental group on day 14; p_5 – between the comparison groups on days 7 and 14; p_6 – between the comparison group and the experimental group on day 7; p_7 – between the comparison group and the experimental group on day 14; p_8 – between the experimental groups on days 7 and 14.

ков застойной недостаточности (см. рис. 1, Г), что является важным признаком полноценной трофики регенерирующей ткани. Ход коллагеновых волокон был менее упорядочен и выпрямлен, а толщина остатков грануляционной ткани была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (см. рис. 1, В; табл. 1), что свидетельствовало о более зрелой организации соединительной ткани.

По данным ИГХ анализа выявлено увеличение уровня экспрессии TGF- β 1 в группе сравнения на 7-е и 14-е сутки соответственно в 5,84 раза ($p=0,012$) и в 5,56 раза ($p=0,025$) относительно интактной группы (рис. 2, А, Б). В экспериментальной группе экспрессия TGF- β 1 повышалась на 7-е сутки в 3,38 раза ($p=0,028$) (рис. 2, В), а на 14-е сутки значимых различий по сравнению с интактной группой не обнаружено ($p=0,116$) (рис. 2, Г). Дальнейший анализ показал, что в экспериментальной группе на 7-е сутки уровень белка был статистически значимо ниже в 1,73 раза ($p=0,024$), а на 14-е сутки – в 5,13 раза ($p=0,017$), чем в группе сравнения на 7-е и 14-е сутки соответственно. Аналогичная динамика уровня белка была выявлена при сравнении между 7-и и 14-и сутками в экспериментальной группе. Экспрессия TGF- β 1 на 14-е сутки была ниже в 3,12 раза ($p=0,031$), чем на 7-е сутки. В группе сравнения различий в экспрессии белка не выявлено ($p=0,213$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что применение БТП при глубоких отморожениях обеспечивает не только структурное замещение дефекта, но и активную регуляцию молекулярных механизмов раневого процесса. На ранних сроках (7-е сутки) гистологическая картина в группе сравнения и экспериментальной группе характеризовалась размытостью границ между слоями эпидермиса и дермы, наличием молодой грануляционной ткани, выраженным отеком сетчатого слоя дермы и признаками нарушения микроциркуляции (полнокровие сосудов, спазм, явление сладжирования эритроцитов). Последнее сопоставимо с имеющимися данными о нарушениях микроциркуляции при отморожениях [2, 4]. Принципиально важным является то, что толщина пласта грануляционной ткани была больше в экспериментальной группе. Данный результат позволяет предположить, что имплантированный БТП выполняет не только пассивную роль матрицы, но и благодаря модификации рибозой, усиливающей по-

ристость и улучшающей физические свойства желатина [15], активно стимулирует ангиогенез и пролиферацию собственных клеток. Эти данные согласуются с современными представлениями о роли коллагена и его производных как биоматериалов для заживления кожных ран, где структура скаффолда напрямую влияет на клеточную миграцию [8]. К 14-м суткам в экспериментальной группе отмечалось формирование фиброзной ткани со сложным, равномерным, «гофрированным» ходом упорядоченных соединительнотканых волокон, приближающимся к архитектонике интактной дермы. Зона внедрения БТП становилась неотличимой от окружающего сетчатого слоя дермы, что свидетельствует о полной биодеградации и биологической интеграции продукта – ключевом требовании к современным скаффолдам для тканевой инженерии кожи [7].

Анализ экспрессии TGF- β 1 подтверждает и дополняет морфологические находки. На 7-е сутки уровень TGF- β 1 в экспериментальной группе был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, но оставался повышенным относительно интактной группы. Это указывает на модуляцию, а не на полное подавление острой фазы воспаления. К 14-м суткам в экспериментальной группе наблюдалась нормализация уровня TGF- β 1 до показателей интактных животных, тогда как в группе сравнения экспрессия оставалась высокой. Высокий уровень TGF- β 1 в группе сравнения сопровождался лейкоцитарной инфильтрацией и нарушением архитектоники коллагеновых волокон. Снижение же экспрессии TGF- β 1 в экспериментальной группе до уровня интактной кожи свидетельствует о подавлении избыточного фиброза и создании условий для регенеративного, а не рубцового типа заживления, что согласуется с современными стратегиями профилактики и лечения рубцов, основанными на регуляции TGF- β сигнального пути [6, 9].

Таким образом, применение БТП при глубоких отморожениях обеспечивает комплексный эффект, когда структурное замещение дефекта сочетается с активной регуляцией молекулярных механизмов раневого процесса, что предотвращает формирование грубого рубца за счет контроля экспрессии TGF- β 1 [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование продемонстрировало эффективность разработанного желатин-рибозового тканеинженерного продукта с аутологичными фибробластами в мо-

дели глубокого отморожения кожи. Механизм действия БТП основан на обеспечении временного биodeградируемого каркаса, стимуляции формирования организованной соединительной ткани с развитой васкуляризацией и молекулярной регуляции воспаления. Применение БТП создает условия для регенерации дермы с восстановлением нормальной архитектоники и микроциркуляторного русла. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейших доклинических и клинических исследований данного метода как перспективной технологии лечения локальной холодовой травмы.

Этическая экспертиза. Статья подготовлена по результатам научного исследования – протокол № 5 от 20.10.2021. Публикация исследования одобрена на основании решения этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 15/3 от 26.08.2026).

Ethics approval. The article was prepared based on the results of a scientific study – protocol No. 5 dated October 20, 2021. The publication was approved by the local Ethics Committee of the Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 15/3 dated August 26, 2026).

Вклад авторов. Концепция и дизайн работы – Баранников С.В., Андриевская И.А.; сбор и анализ материала – Баранников С.В., Чурикова Т.С.; статистическая обработка – Баранников С.В.; написание текста – Баранников С.В., Чурикова Т.С.; редактирование – Андриевская И.А. Авторы прочитали и одобрили окончательную версию статьи.

Authors' contributions. Concept and design working – Barannikov S.V., Andrievskaya I.A.; collection and analysis of the material – Barannikov S.V., Churikova T.S.; statistical processing – Barannikov S.V.; writing the text – Barannikov S.V., Churikova T.S.; editing – Andrievskaya I.A. All authors reads and approves the final version of the manuscript to be submitted for publication.

Сведения об авторах

Баранников Сергей Владимирович (Sergey V. Barannikov) – ассистент кафедры гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: barannikovsv97@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5516-0165>

Андриевская Ирина Анатольевна (Irina A. Andrievskaya) – д.б.н., профессор РАН, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; советник ректора по научной работе и инновационной деятельности ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Чурикова Татьяна Сергеевна (Tatyana S. Churikova) – младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: churikova97@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0002-9893-2799>

ЛИТЕРАТУРА

1. Природно-климатические условия и социально-географическое пространство России. Под ред. А.Н. Золотокрылина, В.В. Виноградовой, О.Б. Глезера. Москва: Институт географии РАН, 2018; 154 с. DOI: <https://doi.org/10.15356/ncsgsrus>
2. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Прогнозирование осложнений у пациентов с местной холодовой травмой. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15 (2): 92–97. DOI: <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.83.76.016>
3. Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Москва, 2021; 131 с.
4. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы). *Московский хирургический журнал*. 2011; 17 (1): 42–48.
5. Jia Y.Y., Atwood S.X. Diversity of human skin three-dimensional organotypic cultures. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2024; 89: 102275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2024.102275>
6. Ameri Z., Shahabi A., Farsinejad A., et al. A cellulose-based skin adhesive hydrogel incorporating N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline peptide for enhanced wound healing and scar prevention in rabbit scar ear model in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025; 322 (Pt 1): 144981. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144981>
7. Kaviani M., Geramizadeh B. Nanoparticles Perspective in Skin Tissue Engineering: Current Concepts and Future Outlook. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2025; 20 (1): 2–8. DOI: <https://doi.org/10.2174/011574888X291345240110102648>
8. Giorno L.P., Malmonge S.M., Santos A.R. Jr. Collagen as a biomaterial for skin wound healing: From structural characteristics to the production of devices for tissue engineering. *International Journal of Artificial Organs*. 2025; 48 (3): 135–145. DOI: <https://doi.org/10.1177/03913988251316437>
9. Kim D., Kim W., Sharma H., et al. Ultra-Tiny Gelatin Nanoparticles-Assisted 3D Stem Cell Spheroids for Engineering Tissue Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*. 2025; 14 (22): e2501882. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202501882>
10. Qin Y., Jia S., Shi X.L., et al. Self-Powered Thermoelectric Hydrogels Accelerate Wound Healing. *ACS Nano*. 2025; 19 (16): 15924–40. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c01742>

11. Zheng F., Yang X., Li J., et al. Coordination with zirconium: A facile approach to improve the mechanical properties and thermostability of gelatin hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 205: 595–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.124>
 12. Miura S., Nie M., Emoto K., Takeuchi S. Control of Tissue Strain Is Essential for Enhanced Dermal Innervation in the Three-Dimensional Skin Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2025; 11 (1): 442–50. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c01097>
 13. Tang Z., Bian S., Wei J., et al. Plant-inspired conductive adhesive organohydrogel with extreme environmental tolerance as a wearable dressing for multifunctional sensors. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022; 215: 112509. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112509>
 14. Ma H., Liu Z., Lu X., et al. 3D-printed multi-coupled bioinspired skin-electronic interfaces with enhanced adhesion for monitoring and treatment. *Acta Biomater*. 2024; 187: 183–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.08.048>
 15. Ковалев Г.А., Ищенко И.О., Наумова О.В., Сандомирский Б.П. Морфологическая характеристика ран, вызванных криодеструкцией. *Актуальные проблемы медицины*. 2015; 22: 33–8.
 16. Баранников С.В., Чурикова Т.С. Оценка изменений морфологии и скорости закрытия раневого дефекта ткани кожи на фоне стандартной терапии холодовой травмы и при использовании биodeградируемых тканеинженерных продуктов. *Амурский медицинский журнал*. 2026; 14 (1): 51–59. DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2026.1.51-59>
 17. Гомзикова М.О., Маланьева А.Г., Сираева З.Ю. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных. Казань: ИД «MeDDoK», 2021; 124 с.
- ## REFERENCES
1. Natural and climatic conditions and the socio-geographical space of Russia. Edited by A.N. Zolotokrylin, V.V. Vinogradova, O.B. Glezer. Moscow: Institute of Geography of the Russian Academy of Sciences, 2018; 154 p. DOI: <https://doi.org/10.15356/ncsgsrus> (in Russ.)
 2. Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A. Predicting complications in patients with local cold injury. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020; 15 (2): 92–97. DOI: <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.83.76.016> (in Russ.)
 3. Frostbite. Hypothermia. Other effects of low-temperature exposure. Moscow, 2021; 131 p. (in Russ.)
 4. Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Yuryeva M.Yu., Teplyakova O.V. Local cold injury: issues of pathogenesis, severity assessment, and treatment (literature review). *Moscow Surgical Journal*. 2011; 17 (1): 42–48. (in Russ.)
 5. Jia Y.Y., Atwood S.X. Diversity of human skin three-dimensional organotypic cultures. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2024; 89: 102275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2024.102275>
 6. Ameri Z., Shahabi A., Farsinejad A., et al. A cellulose-based skin adhesive hydrogel incorporating N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline peptide for enhanced wound healing and scar prevention in rabbit scar ear model in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025; 322 (Pt 1): 144981. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144981>
 7. Kaviani M., Geramizadeh B. Nanoparticles Perspective in Skin Tissue Engineering: Current Concepts and Future Outlook. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2025; 20 (1): 2–8. DOI: <https://doi.org/10.2174/011574888X291345240110102648>
 8. Giorno L.P., Malmonge S.M., Santos A.R. Jr. Collagen as a biomaterial for skin wound healing: From structural characteristics to the production of devices for tissue engineering. *International Journal of Artificial Organs*. 2025; 48 (3): 135–145. DOI: <https://doi.org/10.1177/03913988251316437>
 9. Kim D., Kim W., Sharma H., et al. Ultra-Tiny Gelatin Nanoparticles-Assisted 3D Stem Cell Spheroids for Engineering Tissue Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*. 2025; 14 (22): e2501882. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202501882>
 10. Qin Y., Jia S., Shi X.L., et al. Self-Powered Thermo-electric Hydrogels Accelerate Wound Healing. *ACS Nano*. 2025; 19 (16): 15924–40. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c01742>
 11. Zheng F., Yang X., Li J., et al. Coordination with zirconium: A facile approach to improve the mechanical properties and thermostability of gelatin hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 205: 595–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.124>
 12. Miura S., Nie M., Emoto K., Takeuchi S. Control of Tissue Strain Is Essential for Enhanced Dermal Innervation in the Three-Dimensional Skin Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2025; 11 (1): 442–50. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c01097>
 13. Tang Z., Bian S., Wei J., et al. Plant-inspired conductive adhesive organohydrogel with extreme environmental tolerance as a wearable dressing for multifunctional sensors. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022; 215: 112509. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112509>
 14. Ma H., Liu Z., Lu X., et al. 3D-printed multi-coupled bioinspired skin-electronic interfaces with enhanced adhesion for monitoring and treatment. *Acta Biomater*. 2024; 187: 183–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.08.048>
 15. Kovalev G.A., Ishchenko I.O., Naumova O.V., Sandomirsky B.P. Morphological characteristics of wounds caused by cryodestruction. *Current Problems of Medicine*. 2015; 22: 33–8. (in Russ.)
 16. Barannikov S.V., Churikova T.S. Assessment of changes in morphology and wound closure rate of skin tissue defect against the background of standard therapy for cold injury and when using biodegradable tissue-engineered products. *Amur Medical Journal*. 2026; 14 (1): 51–59. DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2026.1.51-59> (in Russ.)
 17. Gomzikova M.O., Malanueva A.G., Siraeva Z.Yu. Fundamentals of Conducting Biomedical Research on Laboratory Animals. Kazan: Publishing House “MeDDoK”, 2021; 124 p. (in Russ.)