ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

Токов Алибек Абу-Бекирович

МОРФОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИДЕРМИСА В МОДЕЛИ ОЖОГОВОЙ РАНЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИДРОЛАТОВ НА ОСНОВЕ *SATUREJA MONTANA L.* И *ORIGANUM VULGARE L.*

1.5.23. Биология развития, эмбриология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Демяшкин Григорий Александрович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ... 3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ... 13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ... 46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ... 72
3.1. Бактериологический метод ... 80
3.2. Биохимическое исследование ... 82
3.3. Оценка маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты ... 88
3.4 Оценка уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в гомогенате кожи ... 91
3.4 Морфологическое исследование ... 93
3.4.1 Термическое повреждение кожи ... 93
3.4.2 Термическое повреждение кожи с последующей бактериальной контаминацией Staphylococcus aureus ... 99
3.5.1 Иммуногистохимическая оценка $CD45^+$ в модели термическое повреждение кожи ... 121
3.5.2 Иммуногистохимическая оценка IL-1β в модели термическое повреждение кожи ... 128
3.5.3 Иммуногистохимическая оценка $CD163^+$ и $CD68^+$ при термическом повреждении кожи с последующей бактериальной контаминацией Staphylococcus aureus ... 125
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ... 129
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ... 138
ВЫВОДЫ ... 139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ... 142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ... 144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Термическая травма кожи возникает в результате воздействия высоких / низких температур и сопровождается как локальными, так и системными реакциями организма, степень выраженности которых зависит в первую очередь от силы и глубины действия повреждающего фактора. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2023 год, в мире регистрируется более 11 миллионов пациентов с ожогами, из которых почти 180 тысяч случаев заканчиваются смертью (ВОЗ, 2024; Myfanwy J. et al., 2022; Mulatu D. et al., 2022; Peck M.D., 2011).

Понимание роли каждого из компонентов в ожоговой ране, как со стороны эпидермиса, так и со стороны окружающих тканей, неразрывно связано с раскрытием ключевых механизмов прежде всего репарации – как одного из лидирующих звеньев структурно-функционального развития кожи. На протяжении онтогенеза в структурах кожи наиболее ярко можно наблюдать пролиферацию, дифференцировку, клеточную гибель, а также межклеточные взаимодействия и ремоделирование. При ожогах, отчасти воспроизводятся некоторые этапы анте-и постнатального развития кожи, включая миграцию клеток, перестройку внеклеточного матрикса, ангиогенез (Demyashkin G.A. et al., 2024). Однако, реализация большинства сигнальных путей тканевой регенерации и действие на молекулярные и клеточные мишени, которые способствуют реализации эффективных подходов восстановительной терапии, остаются мало изученными.

Применяемые в современной комбустиологии синтетические антибактериальные лекарственные препараты оказывая цитотоксическое действие на эпидермис замедляют его кератинизацию. Кроме того, ожоговая рана становится благоприятной средой для размножения микроорганизмов (напр., Pseudomonas

aeruginosa and Klebsiella pneumoniae) – присоединяется вторичная инфекция, создавая дополнительные клинические и социальные проблемы для пациентов (Norbury W. et al., 2016; Branski L.K. et al., 2009; Bowler P.G. et al., 2001). В тоже время, единичными остаются работы, посвященные негативному влиянию S. aureus на восстановление ожоговой раны (Rajput P. et al., 2024; Tong S.Y., et al., 2015).

Производные различных частей многих лекарственных растений обладают потенциальными антимикробными и противовоспалительными свойствами. Представители семейства *Lamiaceae* (Яснотковые), обладают разнообразным фитохимическим спектром биологической активности (Nieto G. et al., 2017). Большой научно-прикладной интерес вызывают *Origanum vulgare* (Душица обыкновенная) и *Satureja montana* (Чабер горный) благодаря их выраженной антимикробной эффективности, в значительной степени обусловленной фенольными соединениями, такими как карвакрол и тимол (Nurzyńska-Wierdak R. et al., 2025; Kovačević Z. et al., 2021; Serrano C. et al., 2011).

Гидролаты следует рассматривать в качестве менее цитотоксичой альтернативы концентрированным эфирным маслам, но данная лекарственная форма сохранет водорастворимые ароматические соединения, что позволяет им проявлять свои антимикробные свойства (Tejada-Muñoz S. et al., 2024; Pino-Otín M.R. et al., 2022). Они, как биосовместимые и влагоудерживающие матрицы, обеспечивают идеальную среду для заживления ран, способствуют пролонгированному высвобождению молекул и способны выполнять защитную функцию (Gounden V. et al., 2024). Не исключено, что гидролаты растений семейства *Lamiaceae* в ожоговой ране также могут проявлять прямое – противомикробное (в том числе в отношении *S. aureus*) и модулирующие противовоспалительное действие.

Таким образом, сохраняется значительный дефицит данных о структурно-функциональных особенностях клеточной регенерации эпидермиса и его микроокружения в условиях ожога кожи и при применении гидрогелевых композиций на основе гидролатов растений семейства *Lamiaceae*.

Степень разработанности темы исследования

Анализ специализированной литературы указывает на фрагментированность и некую изолированность при оценке эффективности различных биологически активных веществ (БАВ) на регенерацию эпидермиса при ожогах кожи, особенно ≥III степени. Большинство авторов не оценивают состояние локальной редокс-системы или степень молекулярного сигналинга.

Кроме того, отсутствуют экспериментальные модели с контролируемой вторичной контаминацией, позволяющие одномоментно проанализировать бактериальную нагрузку и изменение морфологические признаков, степень репарации и ремоделирования в зоне дермо-эпидермального соединения. Существенная часть публикаций анализирует бактериальную контаминацию, вызванную грамотрицательной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) (Chen P et al., 2025; Diggle S.P. et al., 2020), при этом *Staphylococcus aureus* – один из доминирующих микроорганизмов дермального микробиоценоза при ожоговом повреждении, изучается значительно реже.

При разработке новых консервативных лечебных подходов особое внимание привлекают БАВ с потенциальными антиоксидантными, противовоспалительными, регенеративными и антимикробными свойствами. В данном контексте, особый интерес вызывают растения семейства *Lamiaceae*, влияние которых на основные звенья ожогового повреждения кожи, так и активацию локального воспаления и ремоделирования, а именно – маркеров эндогенной антиоксидантной системы, модуляцию провоспалительных цитокинов, антимикробную защиту и поляризацию макрофагов – остается малоизученным.

Таким образом, открытыми остаются вопросы об особенностях синхронизации репаративной кератинизации эпидермиса и ремоделирования коллагенового каркаса дермы в условиях ожоговой раны и контролируемой контаминации *S. aureus* на фоне применения гидрогелей *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*, способных восстановить трофическую функцию кожи.

Цель и задачи исследования

Цель диссертационной работы – выявление морфокинетических особенностей регенерации эпидермиса и дермы при ожоговой ране IIIA степени и применении гидрогелевых композиций на основе гидролатов лекарственных растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать динамику морфологических изменений эпидермиса и дермы после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при ожоговой ране IIIA степени и контаминации *Staphylococcus aureus*.

2. Оценить системные реактивные изменения в сыворотке крови (маркеры: АлАТ, АсАТ, креатинин, мочевина, СРБ, ИЛ-6, ФНО-α) в динамике после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при ожоговой ране IIIA степени и контаминации *Staphylococcus aureus*.

3. Оценить локальное состояние редокс-системы (MDA, SOD, GSH) и воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-10, ФНО-α) в гомогенате кожи после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при ожоговой ране IIIA степени и контаминации *Staphylococcus aureus*.

4. Провести оценку пролиферативной (Ki-67) и лейкоцитарной (CD45, IL-1β) активности эпидермиса и дермы после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при ожоговой ране IIIA степени и контаминации *Staphylococcus aureus*.

5. Оценить состояние клеток макрофагального звена (CD68, CD163) в эпидермисе и дерме после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при ожоговой ране IIIA степени и контаминации *Staphylococcus aureus*.

Научная новизна

Научная новизна данного диссертационного исследования основана на получении биохимических и морфологических данных об изменениях структур кожи при термической травме IIIA степени с двойным аспектом: при изолированном ожоговом повреждении и при его осложнении контролируемой контаминацией *Staphylococcus aureus* – и последующей оценкой влияния гидрогелевой композиции на основе гидролатов лекарственных растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*

Впервые детализирована модулирующая роль использованных гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* на кинетику регенерации эпидермиса и дермы в обозначенных условиях: балансирует пролиферативную активность базальных кератиноцитов, регулирует миграцию лейкоцитов (маркер CD45), индуцирует поляризацию CD68+-макрофагов и увеличение количества $CD163^{+}$-клеток, тем самым быстрее приводит к реэпителизации и ремоделированию. Установлено, что гидролаты способствуют нормализации цитокинового профиля (снижение провоспалительных ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, С-реактивного белка и активация противовоспалительного ИЛ-10), что обеспечивает благоприятный фон для репаративного морфогенеза и предотвращает развитие системного воспаления, а также снижает концентрацию продуктов липопероксидации и повышает активность ключевых маркеров антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатион), что отражает восстановление антиоксидантного потенциала и предотвращение вторичной клеточной гибели в зоне термического поражения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость данного диссертационного исследования состоит в том, что в условиях экспериментальной модели термического ожога кожи IIIA степени, управляемой контаминации *Staphylococcus aureus* и влияния гидрогелевой композиции на основе гидролатов лекарственных растений *Satureja montana L.* и

Origanum vulgare L. установлены клеточные и тканевые изменения структур кожи в динамике, закономерности дифференцировки кератиноцитов при активации адаптационных и компенсаторных механизмов, реализации клеточной пластичности в онтогенезе, обеспечивающих морфофункциональную целостность организма. Полученные теоретические данные демонстрируют антиоксидантные и противовоспалительные свойства изучаемых гидролатов посредством модуляции про- и противовоспалительных цитокинов, а также противомикробные и иммуномодулирующие эффекты на основе угнетения контаминации *S. aureus* с одновременной поляризацией макрофагов от про-воспалительного М1-фенотипа к репаративному М2-фенотипу.

Практическая значимость исследования определяется возможностью применения гидролатов растений семейства *Lamiaceae* в экспериментальной и клинической комбустиологии для оптимизации терапии ожогов. Выявленные морфологические закономерности репарации дополняют фундаментальные знания о роли цитокинов, антиоксидантной системы и клеточного микроокружения в регуляции регенеративного потенциала кожи, что имеет важное значение для дальнейшей разработки концепций тканевой инженерии, молекулярной и клеточной биологии, комбустиологии, биомедицинской регенеративной фармакологии.

В результате проведенного исследования **решена актуальная научная задача** – выявлены морфокинетические особенности регенерации эпидермиса после применения гидрогелей лекарственных растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*, демонстрирующих прорепаративные и противомикробные свойства при ожоге кожи IIIA степени.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы представлена интеграцией современных гистологических, иммуногистохимических (в том числе мультиплекс с флюоресцентной микроскопией), биохимических и статистических

подходов *in vivo* и *in vitro* этапов, обеспечивающих объективную оценку структурно-функционального состояния структур кожи при термической травме IIIA степени и в условиях управляемой контаминации *S. aureus.*

Основной эксперимент диссертационной работы был проведен на моделях *in vivo* (с использованием самцов кроликов породы New Zealand White, n=50) и *in vitro* (оценки антимикробного потенциала гидрогелевой композиции). Кроме озвученных выше методов исследования дополнительно использовались физико-химические методы оценки различных параметров гидролатов лекарственных растений.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование гидролатов растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* приводит к ускорению компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов эпидермиса при ожоге кожи IIIA степени, способствует быстрому развитию элементов грануляционной ткани, восстановлению волокнистого компонента и снижению степени воспалительной клеточной инфильтрации. В условиях контролируемой контаминацией *Staphylococcus aureus* эти гидролаты оказывают антимикробное действие, что подтверждается снижением количества колониеобразующих единиц в поражённой коже.

2. Ожог кожи IIIA степени характеризуется системным и локальным воспалением, нарушением редокс-гомеостаза, что проявляется повышением концентраций провоспалительных цитокинов в кровотоке с количественным и качественным изменением этих показателей в динамике. Использование гидролатов растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* способствует нормализации цитокинового профиля, снижению оксидативного стресса и восстановлению антиоксидантного гомеостаза в поврежденной коже.

3. Морфокинетические изменения со стороны компонентов ожоговой раны кожи IIIA степени связаны с дисбалансом количества CD45- и IL-1β-позитивных клеток, митотически активных кератиноцитов, поляризацией

макрофагов от провоспалительного фенотипа (CD68+, M1) к противовоспалительному (CD163+, M2), что отражает переход воспаления в фазу ремоделирования и активацию восстановительных процессов. Применение гидрогелевых композиций на основе гидролатов растений растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* способствует ускоренному моделированию и сбалансировки перечисленных маркеров, усиливая регенерацию эпидермиса в динамике.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов гарантирована репрезентативной выборкой объектов исследования и применением комплекса валидированных аналитических методов.

В исследовании использованы статистические подходы, отвечающие современным требованиям доклинических испытаний, с проведением сравнительного анализа полученных данных относительно опубликованных результатов в литературе (за последние 5 лет) в данной области. Согласно разработанной схеме критериев включения и исключения, были сформированы экспериментальные когорты половозрелых самцов кроликов (порода New Zealand White (n=50; вес – 3,0 ± 0,35 кг; возраст 7 – 8 недель), что соответствует общепринятым принципам организации *in vivo* экспериментальных моделей доклинических исследований.

Применение адекватной статистической обработки с использованием необходимого объема статистических инструментов, верифицированных методов гисто-, морфо- и иммуногистохимического анализа обеспечили высокий уровень воспроизводимости, объективности и научной обоснованности результатов.

Исходные экспериментальные данные (фактический материал), составляющие основу диссертационной работы, полностью соответствуют документации первичного учёта и лабораторных журналов исследования.

Личный вклад автора

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно, скомплектованы базы данных и цифровой архив изображений, к анализу привлечен комплекс современных методов биологии развития, эмбриологии для оценки влияния гидролатов на основе *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* на регенерацию эпидермиса в модели ожоговой раны, включающий *in vivo* и *in vitro* этапы. В ходе реализации научной работы диссертант лично проводил оценку показателей редокс-статуса (уровни MDA, SOD, GSH) и цитокинового профиля (уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, СРБ), а также микробиологическую оценку бактериальной нагрузки (КОЕ / г); гистологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое исследования, проводил статистический анализ полученных результатов.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные положения и результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе НОРЦ «Молекулярная морфология» ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы при изучении дисциплины «Биология развития, эмбриология», читаемых аспирантам по направлению подготовки научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология. Результаты также внедрены в лечебную работу отделения сочетанной травмы ГБУЗ СК «ГКБ СМП г. Ставрополя».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на тему «Морфокинетические особенности регенерации эпидермиса в модели ожоговой раны при воздействии гидролатов на основе *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует шифру специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 2, 3, 8 паспорта научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования (Scopus), 2 публикации в сборнике материалов научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста. Структура диссертации построена по следующему плану: введение, обзора литературы, материалы и методы, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Материалы работы содержат 84 иллюстрацию, а также 4 таблиц, что обеспечивает наглядность и детальное представление экспериментальных данных. Список цитируемой литературы включает 197 источников, из которых 29 отечественных, 168 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Термическое повреждение кожи (ожог) представляет собой одну из наиболее тяжёлых форм локального повреждения тканей, сопровождающуюся глубокими морфологическими и функциональными нарушениями эпидермиса, дермы и подлежащих структур (Паюшина О.В. и др., 2025). Согласно литературным и эпидемиологическим данным, ожоги относятся к числу наиболее серьёзных вызовов для системы здравоохранения в связи с высокой распространённостью, значительным уровнем инвалидизации и смертности (Всемирная организация здравоохранения, 2025). Это определяет длительную нагрузку на амбулаторное и поликлиническое звено, а также приводит к стойким физическим, психологическим и социально-экономическим последствиям, сохраняющимся и после видимого заживления ран.

Морфологическая картина термических повреждений кожи проявляется прежде всего нарушением гистоархитектоники с образованием зон коагуляционного некроза, где происходит необратимая денатурация структурных белков эпидермиса и дермы; полнокровия и стаза гемокапилляров микроциркуляторного русла и покраснения за счёт повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Каскадная активация системы комплемента, высвобождение цитокинов семейства интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и простагландинов дополнительно инициирует локальную воспалительную реакцию с последующей системной диссеминацией медиаторов, что приводит к компрометации эпидермального барьера, дисрегуляции трансэпидермальной водопотери и созданию благоприятной микросреды для бактериальной адгезии и биопленкообразования (Nielson C.B. et al., 2017). Такие нарушения обуславливают затяжное течение восстановительного процесса, замедленную эпителизацию, формирование несостоятельной грануляционной ткани и значительный риск присоединения вторичных инфекционных осложнений,

способных переходить в генерализованную воспалительную реакцию, а также приводить к полиорганным нарушениям у пациента с ожоговой болезнью.

Другим утяжеляющим состоянием при ожогах кожи является присоединение вторичной инфекции – контаминации бактериями, вирусами и др. паразитами. Это происходит из-постоянного образования струпа и питательной среды в ране и на ее поверхности для большинства микроорганизмов. Это может приводить к сепсису и смерти пациентов с ожогами (Митряшов К.В. и др, 2021; Church D. et al., 2006; Крутиков М.Г. и др., 2002). Среди патогенов лидирующее положение занимают прежде всего «Грамм +» формы: *Staphylococcus aureus* (например, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*), которые могут обладать низкой чувствительностью / резистентностью к антибиотикам и антисептикам (Turner N.A. et al., 2019).

Существующие методы лечения: применение антисептических, антибактериальных средств широкого спектра действия и противовоспалительных средств, обладают ограниченной эффективностью, поскольку воздействуют преимущественно на отдельные звенья патогенеза и не обеспечивают комплексного контроля воспаления, стимуляции репаративной регенерации и противомикробного действия (Smolle C. et al., 2017). Возникает закономерный вопрос: существуют ли терапевтические средства, способные не только подавлять рост патогенной флоры, но и одновременно модулировать воспалительный ответ и восстановление кожи на молекулярно-клеточном уровне?

В связи с этим, в последние годы активно исследуется потенциал фитотерапевтических лекарственных средств (ФЛС) благодаря их широкому фармакологическому потенциалу. Лекарственные растения семейства яснотковые (от лат. *Lamiaceae*) содержат в своем составе богатый спектр биологически активных веществ (БАВ), обеспечивающих широкий диапазон фармакологической активности в контексте ожогового повреждения (Uritu C.M. et al., 2018; Пещанская Е. В. и др., 2024). Однако, может ли использование ФЛС семейства Яснотковые стать эффективной альтернативой синтетическим антибактериальным средствам в терапии ожоговых повреждений? Каково их реальное приложение в отношении

воспаления, поддержания клеточного гомеостаза и заживления кожи при ожоговой травме? Способны ли фитопрепараты стать основой для создания нового поколения инновационных лекарственных средств?

1.2. Патофизиология ожоговой болезни: механизмы локального и системного повреждения

1.2.1 Молекулярно-клеточные механизмы термического повреждения кожи

Кожа является самым крупным органом человеческого тела и выполняет критически важные функции в поддержании гомеостаза: барьерную, терморегуляторную и иммунную (Мяделец М. О. и др., 2022) (Рисунок 1). В силу своего обширного контакта с внешней средой, кожа подвержена различным видам травм, среди которых ожоговое повреждение занимает особое место по своей тяжести и многофакторности патогенеза.

Ожоговые повреждения представляют собой гетерогенную группу травм, возникающих под воздействием различных физических, химических, радиационных и других факторов. Их разнообразие определяет не только патофизиологические механизмы тканевого повреждения, но и характер клинического течения, осложнений и процессов восстановления (Баймуратова М. и др., 2023).

Среди всех типов поражений наибольшую распространённость имеют термические ожоги, возникающие вследствие действия высоких температур (например, открытого пламени, солнечных лучей, горячих жидкостей, пара или раскалённых предметов) (Szymanski K.D. et al., 2025). Эти повреждения формируют основной клинический и исследовательский «контингент» в комбустиологии, поскольку требуют комплексного и дифференцированного подхода к диагностике, терапии и реабилитации пострадавших.

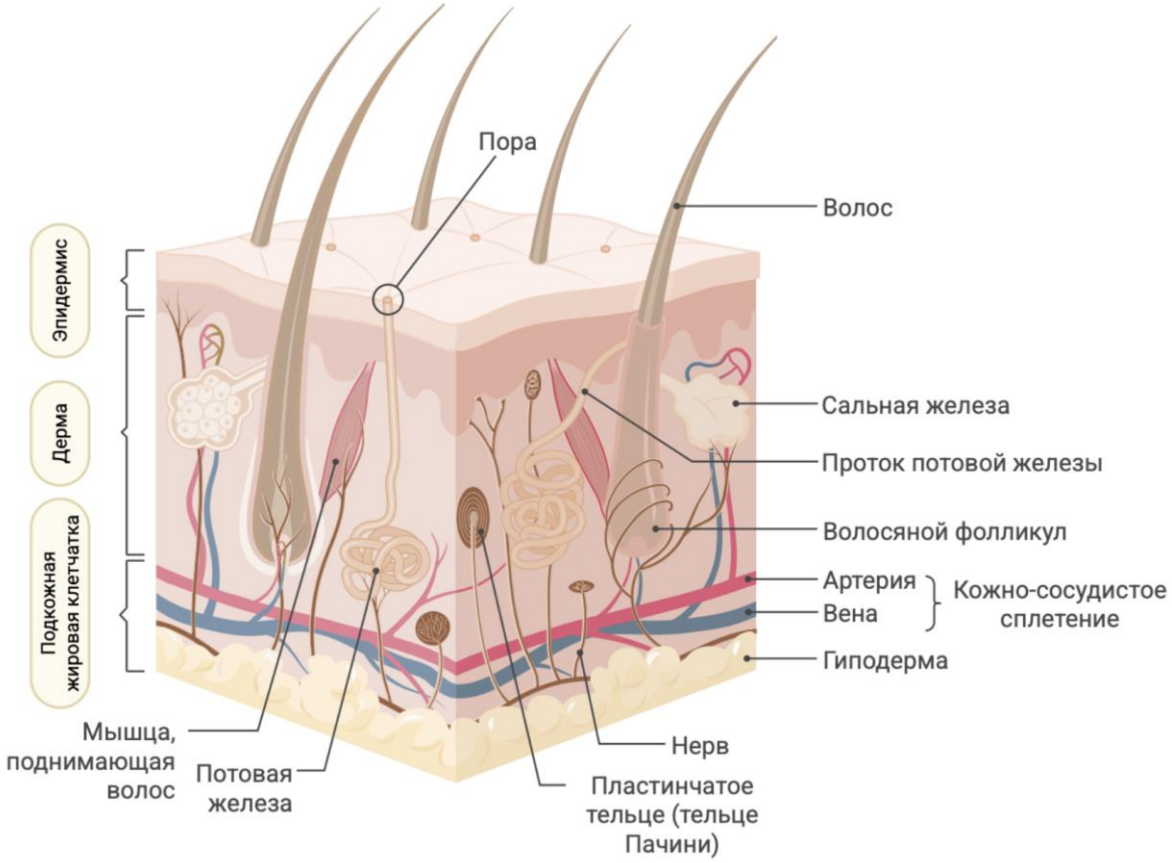


Рисунок 1 – Анатомическое строение кожи человека.

Механизм термического повреждения кожи связан с нарушением пространственной организации структурных и ферментативных белков под действием температур, превышающих физиологический диапазон (Yousef H. et al., 2025). Так, уже при температуре выше 45 – 50°C развивается каскад структурно-биохимических нарушений, начинающийся с прогрессирующей дестабилизации водородных связей между полипептидными цепями и разрушения дисульфидных мостиков цистеиновых остатков, обеспечивающих стабильность третичной и четвертичной структуры белковых макромолекул. Данный процесс влечёт необратимую конформационную трансформацию глобулярных белков: развёртывание альфа-спирального каркаса, экспозицию гидрофобных аминокислотных остатков на молекулярную поверхность и последующую агрегацию денатурированных белковых молекул в межмолекулярные комплексы (Unal M.A. et al., 2023; Yarmolenko P.S. et al., 2011; Despa F. et al., 2005).

Первостепенное значение имеет тепловая инактивация натрий-калиевой АТФазы (Na^+ / K^+-АТФазы) плазматической мембраны, являющейся критическим АТФ-зависимым ионным насосом (Pirahanchi Y. et al., 2025). При температурах выше 55 °C происходит частичное развёртывание альфа-субъединицы фермента с селективной экструзией трансмембранных доменов (в частности, сегментов M8 – M10) и их отделением от мембранного компартмента, что приводит к прогрессирующей потере активности ионного насоса (Петрушанко И.Ю. и др., 2020). Одновременно инактивируются белки адгезии и цитоскелета кератиноцитов эпидермиса: кератины (α- и β-кератины стратифицированного эпителия), коллаген I и III типов дермального матрикса, а также интегрины α3β1, опосредующие адгезию кератиноцитов к базальной мембране (DiPersio C.M. et al., 1997; Miskin R.P. et al., 2024).

Коллаген, составляющий до 70 % сухой массы дермы, подвергается выраженной температурозависимой денатурации. При нагревании в диапазоне 55 – 65 °C происходит разрыв межмолекулярных водородных связей, стабилизирующих тройную спираль полипептидных цепей, тогда как ковалентные поперечные «сшивки» остаются относительно устойчивыми к тепловому воздействию (Oikarinen A., 1994; Quan T., 2023; Derman İ.D. et al., 2020). В результате теряется упорядоченная фибриллярная структура, коллагеновые волокна лишаются своей уникальной нативной ориентации, а белковая матрица переходит в гелеобразное состояние, сопровождающееся усадкой ткани по направлению исходной ориентации волокон и утратой механической прочности дермального матрикса.

Параллельно, при повышении температуры происходит необратимая деструкция фосфолипидного бислоя плазматических мембран всех типов клеток [Despa F. et al., 2005]. Важно учитывать, что фосфолипидный бислой клеточных мембран образован двумя слоями амфипатических молекул: фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, организованными таким образом, что их гидрофобные ацильные цепи обращены внутрь и формируют центральное водоотталкивающее ядро толщиной около 3 – 5 нм, тогда как гидрофильные

«головки» ориентированы к водной фазе внеклеточного и цитоплазматического пространства (Alberts B. et al., 2002; Suetsugu S. et al., 2014). При повышении температуры происходит термодестабилизация холестерин-ассоциированных комплексов и разрыв водородных связей, стабилизирующих упорядоченную структуру липидного бислоя (Shikata K. et al., 2024).

Упорядоченность мембраны в значительной степени зависит от взаимодействия между фосфатидилсерином (в частности, его конфигурацией 1-стеароил-2-олеоил-SN-глицеро-3-фосфо-L-серина) и холестеролом, формирующих локальные стабилизирующие домены в области трансмембранных сегментов (M8 – M10) натрий-калиевой АТФазы и её регуляторного пептида FXYD1 (Mahato D.R. et al., 2023; Meyer D.J. et al., 2020). Нарушение липидного состава и взаимодействия с холестеролом при тепловом воздействии приводит к потере структурной упорядоченности клеточной мембраны, повышению ее текучести и, как следствие, дестабилизации барьерной функции плазмалеммы. В результате чего происходит дисбаланс ионного гомеостаза, сопровождающийся активацией кальций-зависимых протеаз и фосфолипаз, нарушением энергетического обмена и развитием клеточной дезорганизации, являющейся морфологическим субстратом некротического повреждения тканей при ожоговой травме.

1.2.2 Морфофункциональная организация очага термического повреждения кожи (трёхзонная модель Джексона)

Классическое описание глубокого термического ожога базируется на трёхзонной модели, предложенной в начале 50-х годов XX века Джексоном (Jackson D.M., 1953). На основании данной модели принято выделять три основные зоны в зависимости от интенсивности теплового повреждения (Рисунок 2).

Комбинированное действие тепловой денатурации белков и дестабилизации клеточных мембран приводит к необратимому типу клеточной гибели (коагуляционному некрозу). Центральная зона коагуляционного некроза характеризуется необратимой денатурацией структурных (коллаген, эластин,

кератин) и ферментативных белков (дегидрогеназы, фосфатазы, АТФазы), а также гибелью клеточных элементов эпидермиса, фибробластов дермы, эндотелиоцитов и клеток придатков кожи (Somero G.N., 2020; Rennekampff H.O. et al., 2021).

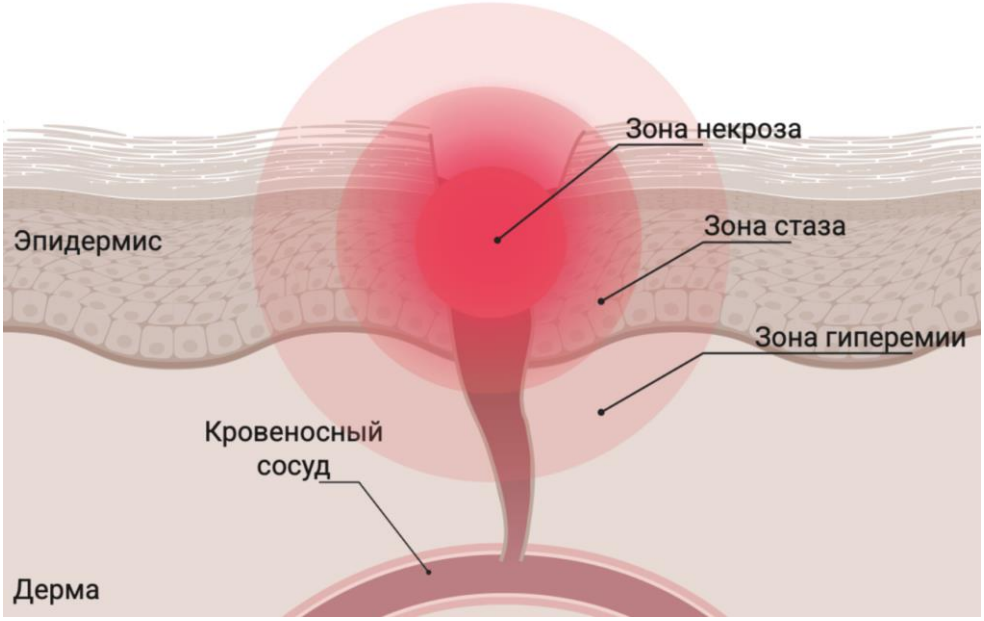


Рисунок 2 – Схематическое изображение модели ожоговой раны Джексона с изменениями. Основные зоны ожоговой раны: центральная – некроз; промежуточная – стаз кровеносных сосудов и гемокапилляров; периферическая – гиперемия (покраснение).

Комбинированное действие тепловой денатурации белков и дестабилизации клеточных мембран приводит к необратимому типу клеточной гибели (коагуляционному некрозу). Центральная зона коагуляционного некроза характеризуется необратимой денатурацией структурных (коллаген, эластин, кератин) и ферментативных белков (дегидрогеназы, фосфатазы, АТФазы), а также гибелью клеточных элементов эпидермиса, фибробластов дермы, эндотелиоцитов и клеток придатков кожи (Somero G.N., 2020; Rennekampff H.O. et al., 2021).

В пределах «центральной» зоны микроциркуляция прекращается практически мгновенно вследствие коагуляции плазменных белков, агрегации форменных элементов крови и тромбоза капилляров, что приводит к окклюзии сосудистого просвета. В результате формируется функциональный барьер,

ограничивающий распространение воспалительного процесса и отделяющий некротизированные ткани от жизнеспособных участков дермы.

Окружающая центральный очаг зона стаза (ишемическая зона) представляет собой участок с резко нарушенной микроциркуляцией, но частично сохранённой жизнеспособностью эндотелиоцитов, перицитов, фибробластов и клеток придатков кожи (волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз) (Shupp J.W. et al., 2010). Эти клетки обладают относительно высоким уровнем метаболической пластичности и способны временно поддерживать жизнедеятельность в условиях гипоксии за счёт перехода на анаэробный путь энергообразования, что и определяет потенциал обратимости поражения при своевременном восстановлении перфузии (Vu R. et al., 2023).

Микроскопически здесь выявляются деструктивные изменения эндотелия, повышенная сосудистая проницаемость, стаз форменных элементов крови и микротромбообразование преимущественно в посткапиллярных венулах (Chi Y. Et al., 2021).

Прогрессирующая ишемия характеризуется продукцией вазоактивных и провоспалительных медиаторов (серотонина, простагландинов, эндотелина-1, тромбоксана A_2), которые вызывают спазм элементов микроциркуляторного русла (прежде всего артериол, прекапилляров) (Sánchez-Hernández C.D. et al., 2020; Zaugg C.E. et al., 1996); после локальной эндотелиальной дисфункции происходит активация системы коагуляции – агрегация тромбоцитов и дисфункция оксида азота. Это ещё больше суживает просвет кровеносных сосудов и гемокапилляров и возникает их закупорка (Ștefan M. et al., 2025; Jugdutt B.I., 2002). Как следствие местно возникает покраснение и некроз тканей компонента кожи из-за возникшего нарушения кровообращения – признаки острой сосудистой недостаточности. Это усиливается при контаминации микрофлорой

Таким образом, границы между зонами ожогового поражения являются динамичными, и переход зоны стаза в необратимый некроз определяется интенсивностью локального воспаления, уровнем оксидативного стресса и степенью микрососудистых нарушений. Своевременное купирование ишемии и

восстановление микроциркуляции в первые 6 – 12 часов после ожоговой травмы играет решающую роль в ограничении глубины поражения, снижении риска вторичной микробной контаминации и формировании благоприятных условий для последующего заживления раны.

1.2.3 Особенности оксидативного стресса при термическом повреждении кожи

При воздействии термического фактора на кожу происходит дестабилизация клеточного редокс-гомеостаза, обусловленная несоответствием между скоростью образования активных форм кислорода (РФК) и потенциалом антиоксидантной системы к их нейтрализации (Федорова А. А. и др., 2014).

Ключевым механизмом этого сдвига является термоиндуцированная инактивация ферментативных компонентов антиоксидантного звена – каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, активные центры которых теряют структурную стабильность при повышении температуры (Lushchak V. et al., 2006).

В нормальных физиологических условиях эндогенный антиоксидантный гомеостаз кожи обеспечивается скоординированной работой ферментативной «триады»: супероксиддисмутазы (SOD, от англ. superoxide dismutase), каталазы (CAT, от англ. catalase) и глутатионпероксидазы (GPx, от англ. glutathione peroxidase) (Trachootham D. et al., 2008). Она выступает как катализатор при реакции превращения супероксидного анион-радикала при митохондриальном дыхании и действия NADPH-оксидазы в перекись водорода (Dröge W. et al., 2002). Каталаза, локализованная преимущественно в пероксисомах, расщепляет H_2O_2 до клеточной воды (H_2O) и молекулярного кислорода, предотвращая её участие в реакции Фентона и образование гидроксильных радикалов ($^{\bullet}OH$) (Valko M. et al., 2006). Наконец, глутатионпероксидаза, используя восстановленный глутатион (GSH) в качестве донора электронов, осуществляет редукцию органических и липидных перекисей, тем самым поддерживая структурную целостность мембран и функциональную активность митохондрий (Brigelius-Flohé R., 2006).

При термической нагрузке ферменты антиоксидантной системы теряют пространственную конфигурацию активных центров и, как следствие, свою каталитическую способность (Delgado-Povedano M.M. et al., 2015). Дестабилизация их третичной структуры ведёт к разрыву водородных и ионных связей, разобщению кофакторов (Fe^{3+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}, Se^{2-}) и утрате способности к детоксикации активных форм кислорода. В результате формируется состояние локального редокс-дисбаланса, при котором резко возрастает внутриклеточная концентрация РФК в цитоплазме и митохондриях кератиноцитов и фибробластов (Habashy W.S. et al., 2019). Преобладание или перенасыщение ткани маркерами перекисного окисления и редок-системы приводит к стойкому местному окислительному повреждение липидных молекул мембраны клеток, белков цитоскелета и ДНК, и, как следствие – нарушение энергетического обмена и митотического деления клеток и на фоне активации апоптоза в области ожоговой раны (Lee HC et al., 2007; Szczesny B et al., 2015). Это влияет с одной стороны – на глубину поражения, с другой – на степень регенерации.

При ожогах кожного покрова активируются различные иммунокомпетентные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, которые быстро мигрируют в очаг повреждения, происходит активация элементов оксидативного стресса. Локально при осмотре это проявляется как покраснение из-за ишемии и гипоксии (Manoharan R.R. et al., 2024; Chambers D.E. et al., 1985).

Оксид азота ($NO^{\bullet}$), синтезируемый индуцибельной NO-синтазой (iNOS, от англ. inducible nitric oxide synthase) в активированных макрофагах и эндотелиоцитах, в условиях повышенной концентрации супероксида ($O_2^{\bullet-}$) быстро вступает с ним в реакцию, образуя пероксинитрит ($ONOO^-$). Этот метаболит обладает высокой реакционной способностью и является одним из наиболее агрессивных клеточных окислителей (Ghafourifar P. et al., 2005).

Пероксинитрит инициирует нитрирование тирозиновых остатков белков, окисление сульфгидрильных групп цистеина, а также инактивацию ферментов митохондриальной дыхательной цепи (прежде всего комплексов I и III) (Szabó C. et al., 2007). Повреждение митохондрий сопровождается утечкой цитохрома C,

снижением синтеза АТФ и запуском каспаза-зависимого апоптоза (Черненко И.Н. и др., 2022). В совокупности эти процессы усиливают окислительно-воспалительный каскад и усугубляют деструкцию тканей в зоне стаза.

В мембранных структурах наблюдается избыток РФК и РФА, далее запускается перекисное окисление липидов (полиненасыщенных жирных кислот), продуцируется MDA и 4-HNE, связывающиеся с аминогруппами, нарушая их функции (Barrera G. et al., 2018). Дополнительно совместное действие РФК и РФА, гибель клеток и потеря мембранного потенциала митохондрий запускают системный воспалительный ответ.

1.2.4 Инактивация систем теплового шока

Помимо развития окислительно-нитрозативного стресса, важным звеном патогенеза термического повреждения кожи является нарушение систем клеточной термопротекции, в первую очередь инактивация фактора теплового шока 1 (HSF1, от англ. Heat Shock Factor 1).

При воздействии критических температур HSF1 теряет способность связываться с промоторными участками генов теплового ответа (от англ. heat shock elements, HSE), что приводит к дестабилизации экспрессии теплошоковых белков-шаперонов (HSP70, HSP90) – ключевых медиаторов постстрессового белкового фолдинга (Singh M.K., et al., 2024).

Снижение уровня HSP-семейства нарушает внутриклеточный протеостаз и может приводить к: нарушению правильного фолдинга вновь синтезируемых белков; накоплению неправильно свернутых или частично денатурированных полипептидов в цитоплазме (то есть полипептидов с нарушенной пространственной конформацией) (Kuzu O.F. et al., 2025); активации компенсаторных механизмов деградации (шаперон-зависочного аутофаголизосомного пути и протеасомной деградации); остановке клеточного цикла на этапе G_2 / M-фазного перехода, направленной на предотвращение митоза (Gu J. et al., 2025).

Одновременно тепловая инактивация адгезионных белков, в частности интегрина α3β1, нарушающего взаимодействие кератиноцитов с ламинином-5 базальной мембраны, запускает механизм анойкиса – формы апоптоза, индуцируемой потерей клеточно-матричных контактов (Fukushima Y. et al., 1998; Rennekampff H.O. et al., 2021). Этот процесс реализуется через активацию каспазы-8 и каспазы-3, что сопровождается морфологическими признаками программируемой клеточной гибели: фрагментацией ядра, конденсацией хроматина и разрушением цитоскелетных структур.

1.2.5 Роль воспаления в патогенезе ожогового повреждения кожи

Воспалительный ответ является краеугольным камнем в физиологии заживления, представляя собой естественный защитный механизм, направленный на элиминацию поврежденных тканей и инициацию репаративных процессов (Кузнецова Т.А. и др., 2022). Однако при глубоком термическом ожоге (IIIA степени) этот процесс часто трансформируется из защитного в патологически деструктивный. Вместо контролируемой и само ограничивающейся реакции мы наблюдаем чрезмерную и пролонгированную (хроническую) воспалительную сигнализацию. Эта нерегулируемая реакция не только не способствует очищению раны, но и становится ключевым фактором вторичного углубления некроза в критической зоне стаза. Таким образом, воспаление превращается в основной барьер на пути к успешной регенерации и восстановлению морфофункциональной целостности кожи.

Острая воспалительная реакция инициируется в течение нескольких минут после ожогового повреждения и начинается с высвобождения эндогенных молекулярных паттернов, ассоциированных с поражением тканей (от англ. Damage-associated molecular patterns, DAMPs) (Rani M. et al., 2017) (Рисунок 4).

Первичные DAMP молекулы, высвобождаемые из термически повреждённых кератиноцитов, фибробластов и эндотелиоцитов, представлены высокомобильным групповым белком 1 (HMGB1) – ядерным хромосомным белком

с вспомогательной функцией, который при некрозе кератиноцитов экстравазируется во внеклеточное пространство, достигая плазменной концентрации, возрастающей в 10-кратном размере в течение первых 24 часов после ожога (Datta S. et al., 2024). К числу DAMP молекул относятся также кальций-связывающие белки семейства S100 (в частности, S100A и S100B), которые функционируют как сигналы опасности при их появлении во внеклеточной среде, высвобождаемые мигрирующими фагоцитами и активированными макрофагами. Дополнительный пул DAMP молекул представлен внеклеточной ДНК, выходящей из ядер и митохондрий разрушенных клеток, фрагментами матричных белков внеклеточного матрикса (беленеселин, тенасцин С), внутриклеточными белками (гистоны, белки теплового шока: HSP60, HSP70, HSP90), а также циркулирующими плазменными белками (фибриноген, SAA – сывороточный амилоид А) (Chen B. et al., 2015).

Распознавание этих молекулярных сигналов опасности осуществляется через специализированные рецепторы распознавания паттернов (от англ. pattern recognition receptors, PRR) – главным образом Toll-подобные рецепторы (TLR): TLR2, чувствительный к S100 белкам и другим DAMPs; TLR4, связывающий HMGB1 в комплексе с мемориальным белком MD-2 (от англ. myeloid differentiation factor 2), что специфично опосредует трансдукцию прямого TLR4-зависимого сигнала; и TLR9, распознающий неметилированные CpG структуры в ДНК (Murphy T.J. et al., 2004; Maung A.A. et al., 2005).

Активация TLR путём связывания HMGB1, S100 белков или других DAMPs инициирует димеризацию рецептора и расцепляет серию внутриклеточных сигнальных событий, опосредованных адаптерными молекулами MyD88 (от англ. myeloid differentiation primary response gene 88) и TRIF (от англ. TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β) (Akira S. et al., 2001). MyD88-зависимый путь вызывает рекрутирование и активацию киназ семейства IRAK (от англ. IL-1 receptor-associated kinases) и TRAF6 (от англ. TNF receptor-associated factor 6), что приводит к фосфорилированию триединого комплекса киназы ингибитора IkB (IKK комплекс), состоящего из двух каталитически активных субъединиц: IKKα и

IKKβ, и регуляторной субъединицы IKKγ (также известной как NEMO) (Chai Z. et al., 2025) (Рисунок 5).

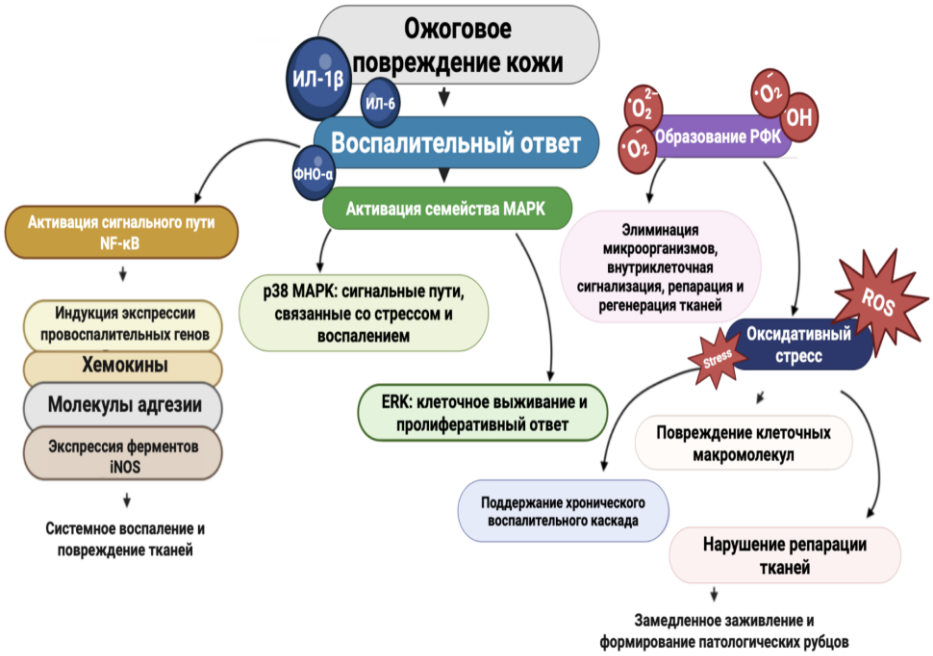


Рисунок 4 – Основные механизмы, преобладающие при термической травме кожного покрова (ключевые «игроки»: ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, реактивные формы кислорода, NF-kB, MAPK, ERK, iNOS, COX-2).

Первостепенное значение в процессе активации NF-kB сигнального пути приобретают тканевые макрофаги дермы и подкожной жировой ткани, которые посредством TLR2 / TLR4 распознают освобождённые HMGB1 и S100 молекулы (Akira S. et al., 2001). Кроме того, тучные клетки (мастоциты) – специализированные граммоциты, содержащие в своих цитоплазматических гранулах высокие концентрации медиаторов воспаления, подвергаются активации как прямым термическим повреждением, так и опосредованно через взаимодействие с активированными макрофагами и TLR-лигандами (Beghdadi W. et al., 2011).

Активация тучных клеток инициирует их дегрануляцию – экзоцитоз предварительно сформированных гранул, содержащих гистамин (быстрорастворимый сосудоактивный амин), брадикинин (олигопептидный медиатор повышения сосудистой проницаемости), кальпаины и другие протеазы

(Yang B.G. et al., 2023). Высвобождённый гистамин опосредует локальную вазодилатацию через взаимодействие с рецепторами H1 на гладкомышечных клетках и H2 рецепторами на эндотелиальных клетках, способствуя значительному увеличению микрососудистой проницаемости и переходу плазмы и клеток крови в интерстициальное пространство (Gao S. et al., 2022).

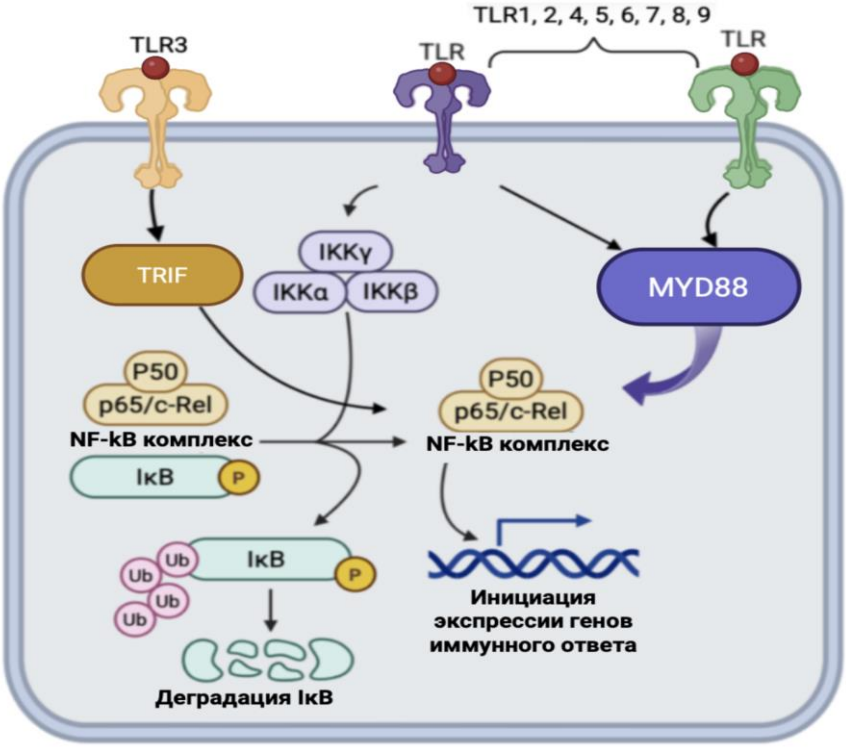


Рисунок 5 – Активация сигнального пути NF-kB, опосредованная TLR, при ожоговой травме. Молекулы, которые секретируются в повреждённой клетки (DAMPs) связываются с TLR1-9 лимфоцитов, активируя киназный комплекс (IKKα, IKKβ, IKKγ) и фосфорилирует IkB, инициируя экспрессию генов иммунного и воспалительного ответа.

Активированные макрофаги, дендритные клетки и эндотелиоциты микроциркуляторного русла трансдуцируют сигналы TLR2 / TLR4 / TLR9 через NF-kB зависимый путь запускают процессинг и продукцию провоспалительных интерлейкинов и ФНО-α.

Ферментативный синтез провоспалительных медиаторов. Параллельно с цитокиновой активацией NF-kB опосредует индукцию экспрессии двух

критических ферментов воспалительного синтеза: циклооксигеназы-2 типа (COX-2) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). COX-2 катализирует окисление арахидоновой кислоты в простагландин H2 (PGH2), который далее изомеризуется в простагландин E2 (PGE2) – липофильный медиатор, стимулирующий ноцицепцию, сосудистую проницаемость и локальное воспаление путём действия на рецепторы EP1 – EP4 на эндотелиальных и нервных клеток (Колпакова А. Ф. и др., 2009; Jang Y. et al., 2020; Kulesza A. et al., 2023).

Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) катализирует НАДФН-зависимое окисление L-аргинина до оксида азота (NO). Далее происходит активация гуанилатциклазы в клетках-мишенях и опосредование вазорелаксации, угнетения агрегации тромбоцитов и дополнительное усиление микрососудистой проницаемости (Куркин Д.В. и др., 2022). NO также служит субстратом для образования пероксинитрита ($ONOO^-$) в присутствии супероксидного радикала, что приводит к нитрозилированию тирозиновых остатков белков и дополнительной активации прокаспазы-3 и других компонентов апоптотического каскада (Галагудза М.М. и др., 2023).

Развитие системного воспалительного ответа и осложнений при обширных ожогах. При обширных ожогах (превышающих 20 % площади поверхности тела) глобальная экспрессия генов белых кровяных телец подвергается радикальной перестройке, описанной в литературе как «геномический шторм» (Sierawska O. et al., 2022), при котором одновременно происходит:

1. Массированная активация врождённого иммунитета с повышением экспрессии 8 из 10 человеческих TLR (при пониженной экспрессии эндосомных TLR3 и TLR7, распознающих двуцепочечную и одноцепочечную РНК соответственно), что позволяет врождённому иммунитету интенсивно реагировать на DAMPs и бактериальные липополисахариды;

2. Компенсаторное подавление адаптивного иммунитета с девиацией лимфоцитарного профиля от цитотоксических Th1 клеток (продуцирующих ИЛ-2, IFN-γ) в сторону противовоспалительных Th2 клеток (продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-

5, ИЛ-10, ИЛ-13), что приводит к парадоксальному иммуносупрессивному состоянию несмотря на системное воспаление;

3. Активация дополнительных компенсаторных противовоспалительных механизмов (CARS; от англ. compensatory anti-inflammatory response syndrome), включающих повышенное продуцирование ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β).

Однако данный механизм, предназначенный для предотвращения гиперреактивного воспаления, часто создаёт парадоксальное состояние, обозначаемое как MARS (от англ. mixed antagonistic response syndrome) или PIICS (от англ. persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome), когда пациент одновременно испытывает: персистирующую локальную воспалительную реакцию в ожоговой ране и прилежащих тканях (Mira J.C. et al., 2017; Novotny AR et al., 2012). Системное воспаление с повышением циркулирующих уровней ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-1β (в некоторых случаях повышение ИЛ-6 может достигать 100-кратного увеличения от нормы, являясь неблагоприятным прогностическим признаком); одновременную иммуносупрессию, обусловленную дефектной функцией дендритных клеток, дисрегуляцией CD4+ Т-лимфоцитов и подавлением цитокинов Th1 типа; повышение микрососудистой проницаемости, опосредуемое гистамином, брадикинином и NO, которое кумулятивно влечёт за собой экстравазацию белков плазмы (особенно крупномолекулярных, включая фибриноген и коллоидные вещества) в интерстициальное пространство ожоговой раны и окружающих тканей (Mulder P.P.G. et al., 2024; Mulder P.P.G. et al., 2021; Chi Y. et al., 2021). Данное явление способствует развитию гиповолемического шока в ранний период (через 2 – 3 часа после повреждения) и требует неотложной корректировки гемодинамики путём парентерального возмещения объёма жидкости.

Микробная контаминация. При повреждении барьерной функции кожного покрова под действием микробной флоры, как правило, вначале происходит обсеменение золотистый стафилококком (*Staphylococcus aureus*), так как он обычно располагается в большинстве потовых желёз и волосяных фолликулов (Parlet C.P.

et al., 2019). Позже, через неделю от поражения, лидирующая роль принадлежит грамотрицательным оппортунистическим возбудителям (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii)*, они способны образовывать биоплёнки (организованных внеклеточных матриксных структур, обеспечивающих резистентность к антибиотикам и защиту от фагоцитоза иммунными клетками) (Zhang P. et al., 2021).

Микробная колонизация, особенно при наличии полирезистентных штаммов (метициллин-резистентный золотистый стафилококк, от англ. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus,* MRSA), может трансформировать локальный воспалительный процесс в системную воспалительную реакцию с последующей прогрессией в сепсис, септический шок и, при особо тяжелых состояних, в полиорганную недостаточность (Samuel P. et al., 2023). Токсины бактерий (включая α-токсин и экзотоксины), распознаваемые TLR-рецепторами, дополнительно амплифицируют NF-kB-зависимую продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов (Kissner TL et al., 2010).

Бактериальные липополисахариды (от англ. Lipopolysaccharides, LPS) грамотрицательных микроорганизмов связываются с TLR4 в комплексе с CD14 и MD-2, инициируя каскадную активацию не только классического MyD88 / NF-kB пути, но и альтернативного TRIF / IRF-3 пути, что приводит к дополнительной индукции интерферонов I типа (интерферон-α и интерферон-β) и усилению адаптивного противовирусного иммунитета (Kim S.J. et al., 2017).

При присутствии 15 – 20 % ожога (от общей поверхности тела), осложнённого микробной контаминацией, развивается состояние системной воспалительной реакции с характеристиками системного воспалительного ответа (наличие двух и более из четырёх критериев: температура >38 ˚С или <36 ˚С, пульс >90 уд./мин, частота дыхания >20 дых./мин, количество лейкоцитов $>12\times10^9$/л или $<4\times10^9$/л). Неблагоприятным признаком является прогрессирующее снижение циркулирующего уровня ИЛ-6 после третьих суток от момента травмы, которое коррелирует с повышенным риском летального исхода в отличие от сохраняющегося повышения ИЛ-6, свидетельствующего об активном воспалительном ответе.

Критическим осложнением при ожогах III-А степени является развитие токсического шока (от англ. toxic shock syndrome, TSS), инициируемое секрецией суперантигенов (главным образом коагулазы и токсина-1 синдрома токсического шока, TSST-1) стафилокком золотистым, колонизирующим ожоговую рану (Touaitia R. et al., 2025). Суперантигены обходят классическое МНС-антигенное представление, прямо кросс-связывают МНС II молекулы на антиген-представляющих клетках с TCR (от англ. T-cell receptor) на Т-лимфоцитах, вызывая взрывное (в 100 – 1000 раз превышающее нормальный уровень) выделение цитокинов ИЛ-2, ФНО-α и ИЛ-6 (Dellabona P. et al., 1990). TSS развивается в сроки 2 – 4 суток после первоначального ожога и характеризуется полиорганной дисфункцией, гипотензией и высокой летальностью (до 50 % в детской популяции без адекватного лечения).

Развитие микробных биопленок представляет собой критический фактор, затрудняющий успешное управление раневой инфекцией (Рисунок 6). Доказано, что биопленки могут формироваться в ожоговой ране уже на третьи сутки после травмы, значительно предшествуя клинической манифестации системной инфекции (Афиногенова А.Г. и др., 2011).

Образование биопленок на поверхности ожогового струпа регулируется системами кворум-сенсинга (главным образом LasI / LasR, RhlI / RhlR и PQS системы *P. aeruginosa*, а также системой pili operon csuA / BABCDE у *A. baumannii*), которые управляют выражением генов адгезии и синтезом внеклеточного матрикса (Schlichter Kadosh Y. et al., 2024; Maslova E. et al., 2021). Однако биопленкообразование в ожоговой ране не полностью зависит от кворум-сенсинга, что предполагает участие дополнительных механизмов адаптации к специфическому микроокружению раны.

В частности, окислительный стресс, индуцируемый ожоговой травмой, приводит к репрессии Agr-системы *S. aureus* и, напротив, к активации генов, кодирующих адгезины, что способствует усиленному биопленкообразованию (Yin S. et al., 2017; Клычникова Е.В. и др., 2015) (Рисунок 7). Внеклеточный полимерный матрикс биопленок эффективно препятствует проникновению как

антибактериальных агентов, так и клеток иммунной системы в микроколонии бактерий, обусловливая высокую толерантность к противомикробной терапии.



Рисунок 6 – Схематичное изображение бактериальной биопленки.

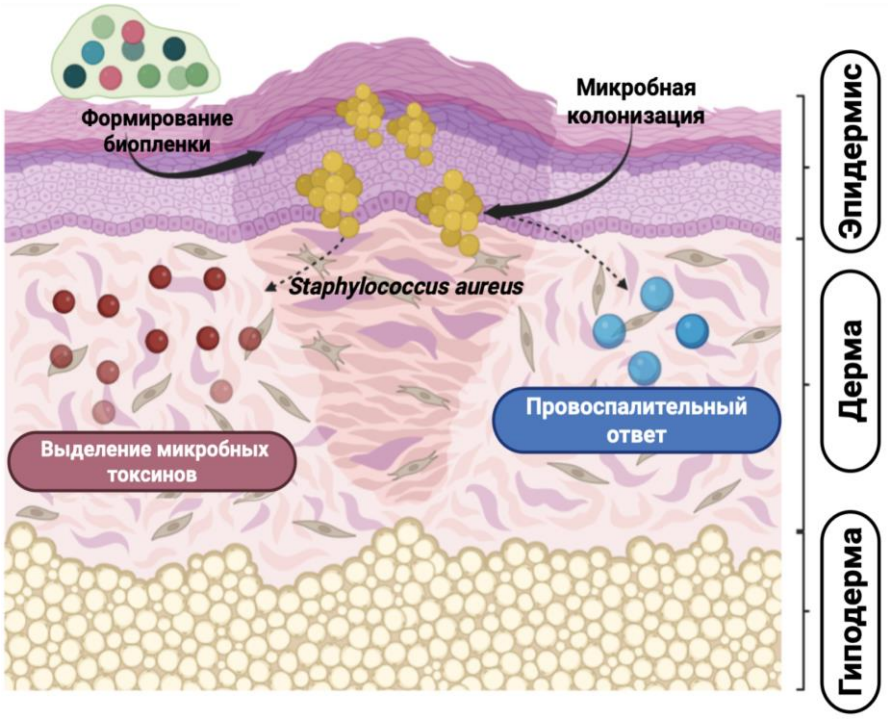


Рисунок 7 – Формирование микробной биоплёнки и воспалительный ответ кожи при инфекции *Staphylococcus aureus.*

1.3. Лечение ожогов, современные подходы

В России основополагающим документом, определяющим стандарты лечения термических поражений кожного покрова, являются Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» (2025 г.).

В документе подчеркивается, что ключевым звеном патогенеза ожоговой болезни является гибель кожного покрова, и, следовательно, рациональное местное лечение приобретает первостепенное значение для купирования общих симптомов и предотвращения вторичного углубления раны. Системная терапия, хотя и критически важна для компенсации нарушенных функций и создания благоприятного фона (например, в пред- и послеоперационном периодах), по своей сути является подчинённой по отношению к местному воздействию.

1.3.1 Хирургические подходы в лечении ожогов

Глубокие ожоги третьей степени (IIIA – IIIB по классификации) требуют срочного хирургического вмешательства, направленного на полное удаление мёртвых тканей (ожогового струпа). Консервативный метод, основанный на самопроизвольном отторжении некротической ткани, неприемлем при глубоких ожогах, так как неизбежно сопровождается развитием прогрессирующей системной интоксикации и инвазивной микробной инфекции.

Основной принцип, закреплённый в Клинических рекомендациях, заключается в выполнении ранней хирургической некрэктомии (в течение первых 72 часов после получения травмы) с последующей одномоментной пластической обработкой раневого дефекта посредством аутодермопластики (использованием собственного кожного трансплантата пациента).

Удаление ожогового струпа в ранний период обеспечивает элиминацию большинства «вредных» компонентов: некротизированные ткани – это питательная среда для большинства микроорганизмов и источник продукции цитокинов (ИЛ-

1β, ИЛ-6, ФНО-α), молекулы, ассоциированные с поражением (DAMPs), и продукты протеолиза (Zhang G et al., 2022; Mahaling B. et al., 2022). Эти молекулы, циркулируя в системном кровотоке, инициируют вторичное воспаление в удалённых органах (печень, лёгкие, почки), способствуя развитию органной дисфункции и полиорганной недостаточности.

Между полностью некротизированной областью и жизнеспособной тканью существует переходная зона (зона паранекроза, или зона стаза по классификации Джексона). В этой области происходят прогрессирующие микротромбозы (образование множественных микротромбов) в течение первых 24 – 36 часов после травмы, что может привести к дополнительному расширению зоны поражения (Jackson DM, 1953). Адекватная инфузионная ресусцитация, местная противомикробная терапия и хирургическое удаление некротической ткани способны приостановить или обратить эти процессы в пограничной зоне, если вмешательство выполнено в подходящий период.

Наконец, некротический струп представляет собой оптимальную среду для микробной колонизации и пролиферации полирезистентных возбудителей (Козлов Р.С. и др., 2024). При отсутствии хирургического удаления рост микробного бремени (микробной нагрузки) в ожоговой ране ускоряется экспоненциально, достигая критических порогов (10^6 – 10^9 КОЕ/г ткани) уже на 5 – 7 сутки, с последующей инвазией микробов в здоровые ткани и развитием системного сепсиса (Ladhani H.A. et al., 2021).

Однако некрэктомия является трудоёмким процессом, требует значительного хирургического мастерства, и при выполнении у пациентов с ожогами IIIA – IIIB степени существует высокий риск избыточного удаления жизнеспособных тканей, что может парадоксально увеличить площадь дефекта, требующего пластического закрытия (Zinoviev E.V. et al., 2020).

Среди современных подходов следует также упоминать: метод гидрохирургии, но у него часто наблюдаются осложнения в виде кровотечений (Gurunluoglu R, 2007); аутодерматопластика и другие.

Пожалуй, самым оптимальным методом окончательного закрытия полнослойных ожоговых дефектов до сих пор остаётся аутодермопластика кожным трансплантатом (от англ. split-thickness skin graft, STSG) так как он представлен полноценными структурами кожи такими как эпидермис, дерма и подкожная жировая клетчатка. Кроме того, как своя (ауто), так и донорская кожа также содержит производные кожи и кровеносные сосуды, обеспечивая полноценную васкуляризацию и питание (Kianian S. et al., 2023; Patterson C.W. et al., 2019).

Несмотря на теоретические преимущества, использование культивируемых «кожных заменителей» (трансплантатов кожи) осложняется: низкой приживаемостью (15 – 40% в клинических условиях); длительным временем производства (2 – 3 недели, и дольше); экстремально высокой стоимостью (недоступной в большинстве регионов).

Местная антимикробная терапия. Инфекционные осложнения остаются основной причиной летальности в острый период после тяжелых ожоговых травм, существенно превосходя по этиологической значимости непосредственное повреждение ожоговой раны. Согласно современным клиническим рекомендациям и данным из литературы – системное применения антибиотиков (для профилактики) не рекомендуется; данный тип терапии должен быть заменен на этиотропную подходы по непосредственным показаниям, направленные против конкретных выявленных возбудителей (Яковлев С.Я. и др., 2017). При этом с каждым днем все более критичным фактором является селекция мультилекарственно-резистентных штаммов (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), что существенно ограничивает терапевтический потенциал традиционных антибактериальных препаратов.

В этом контексте местная противомикробная терапия приобретает первостепенное значение для контроля микробной обсемененности раны. Традиционные топические агенты, такие как сульфадиазин серебра и мафенид-ацетат, имеют свои ограничения.

Сульфадиазин серебра, несмотря на широкое распространение в клинической практике и относительно удовлетворительный профиль безопасности,

характеризуется низкой биодоступностью ионов серебра (Ag^+) вследствие быстрого истощения активного компонента при взаимодействии с экссудатом раны. Исследования демонстрируют, что сульфадиазин серебра не обеспечивает стабильного подавления или профилактики бактериального роста при тяжелых ожогах, превышающих 50 – 60% поверхности тела, а его эффективность против *P. aeruginosa* и других грамотрицательных возбудителей значительно варьирует и часто недостаточна при высокой обсемененности раны (Oaks RJ et al., 2025; Tenenhaus M et al., 2025). Кроме того, доказано, что сульфадиазин серебра обладает цитотоксичностью в отношении фибробластов и может замедлять процессы регенерации тканей.

Клиническое применение мафенид-ацетата существенно ограничено серьезными нежелательными эффектами, прежде всего метаболическим ацидозом, развивающимся вследствие того, что мафенид-ацетат метаболизируется моноаминоксидазой с образованием р-карбоксибензолсульфонамида, являющегося ингибитором карбоангидразы (Ibrahim A. et al., 2014; Scholar E. et al., 2007).

Нанопрепараты серебра демонстрируют преимущества перед традиционным сульфадиазином серебра благодаря повышенной биодоступности ионов серебра (Ag^+) и пролонгированному его высвобождению из твердой фазы при контакте с раневым экссудатом.

Ионы серебра (Ag^+) оказывают бактерицидный эффект посредством взаимодействия с фосфор- и серосодержащими группами белков и ДНК микроорганизмов, нарушения проницаемости цитоплазматической мембраны, генерирования активных форм кислорода и подавления аденозинтрифосфатного метаболизма (More P.R. et al., 2023). Позитивно заряженные наночастицы благодаря электростатическому притяжению к отрицательно заряженным бактериальным клеткам способны проникать в структуру биопленки и разрушать ее архитектуру, восстанавливая чувствительность бактерий к антибиотикам.

Йодсодержащие препараты (например, повидон-йод) обладают широким спектром антимикробной активности, включающим бактерицидные эффекты в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов и

вирусов (Борисов И.В. и др., 2021). Принципиальное отличие йода от традиционных антибиотиков заключается в отсутствии приобретенной бактериальной резистентности и кросс-резистентности, что связано с множественностью механизмов его противомикробного действия.

Повидон-йод проявляет также выраженные противобиопленочные свойства и противовоспалительные эффекты за счет модулирования активности молекул адгезии, выражения цитокинов и воздействия на функцию макрофагов.

1.4. Мультифакторная природа лекарственных растений

Растительные лекарственные средства (фитопрепараты), получаемые путём извлечения и стандартизации биоактивных веществ (БАВ) из лекарственных растений, демонстрируют в доклинических и экспериментальных моделях конкурентные, и часто превосходящие, преимущества по сравнению с синтетическими антимикробными и противовоспалительными препаратами при лечении ожогов.

Критическое преимущество фитотерапевтических лекарственных средств заключается в их «богатой фармакологии» (от англ. multipharmacophore nature) – наличии множества различных по химической структуре и механизмам действия биоактивных соединений в пределах одного растительного организма (Riaz M et al., 2023). Это свойство обусловливает: 1) сложность развития микробной резистентности (множественные мишени для микробных адаптационных механизмов); 2) синергичные взаимодействия между компонентами; 3) многоуровневое воздействие на молекулярные пути ожогового повреждения и восстановления кожи.

Роль экологических факторов в определении терапевтического потенциала растений. Понимание биохимического состава растительного сырья и его фитотерапевтического потенциала невозможно без рассмотрения влияния условий произрастания растений на синтез и концентрацию БАВ. Экологические

факторы играют критическую роль в детерминировании качественного и количественного состава вторичного метаболизма растений.

Так, например, растения, произрастающие в горных районах, характеризуются значительно более высокими концентрациями фенольных соединений и флавоноидов по сравнению с растениями из равнинных низкогорных районов. Механизм этого явления связан с так называемым «стрессовым метаболизмом» растений: интенсивное ультрафиолетовое излучение (особенно при длине волны 280 – 320 нм) на высотах превышающих 2000 м вызывает окислительный стресс в хлоропластах растений и активирует защитные вторичные метаболические пути, приводящие к накоплению фенольных антиоксидантов (Gordanić S.V. et al., 2025; Bota V.B. et al., 2025; Sarkar A.K. et al., 2023; Tangjaidee P. et al., 2023; Леонова Н.Б. и др, 2021; Schmitz-Hoerner R. et al., 2003; Khanam A. et al., 2016; Kolb C.A. et al., 2001).

1.5. Лекарственные растения семейства Яснотковые в терапии термических ожогов

Растения семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*) традиционно рассматриваются в традиционной медицине как источник биологически активных соединений, обладающих мультимодальной фармакологической активностью. Накапливаемые в листьях и цветках яснотковых летучие фенолы (преимущественно монотерпеноиды типа карвакрола и тимола), фенольные кислоты (в особенности розмариновая кислота) и нелетучие полифенолы демонстрируют при экспериментальной оценке совокупность свойств, потенциально адресующих ключевые патогенетические звенья ожогового повреждения: избыточное воспаление, оксидативный и нитрозативный стресс, микробную контаминацию и нарушения микроциркуляции (Звездина Е.В. и др., 2020).

Одновременно, в контексте современного понимания проблемы антибиотической резистентности и растущей доли мультилекарственно-

резистентных возбудителей в ожоговых отделениях, фитопрепараты из растения семейства Яснотковые приобретают значение адъювантных, а не замещающих компонентов комплексной терапии. Научное обоснование такого подхода основывается на том факте, что основной вклад фитотерапевтических препаратов лекарственных растений в ускорение заживления ожоговых ран связывается прежде всего с редокс- и иммуномодуляцией, а не с прямой эрадикацией микроорганизмов, хотя «полифармацевтичность» растительных экстрактов допускает одновременное влияние на микробную колонизацию через механизмы, качественно отличающиеся от синтетических антибиотиков.

1.5.1 Чабер горный как источник многоцелевого фитотерапевтического действия при ожоговой травме

Чабер горный (от лат. *Satureja montana L*) – многолетнее травянистое растение семейства яснотковые (от лат. *Lamiaceae*), произрастающее в горных районах Средиземноморья и Балканского полуострова, накапливает в своей надземной части уникальный спектр летучих монотерпеноидов и фенольных соединений, обусловливающих его высокий терапевтический потенциал (Марко Н.В. и др., 2018; Valizadeh S. et al., 2014).

Эфирное масло *S. montana* содержит максимальное количество карвакрола (44,5 – 45,7% от сухого веса) и тимола (до 81,79% в некоторых хемотипах), а также дополнительные монотерпеноиды (например, р-цимен 12,6 – 16,9%, γ-терпинин 8,1 – 8,7%) (Рисунок 8). Кроме того, растение накапливает фенольные кислоты (в частности, розмариновую кислоту) и фенольные монотерпеноиды (карвакрол и тимол могут быть также классифицированы как фенольные соединения) (Demyashkin G. et al., 2025).

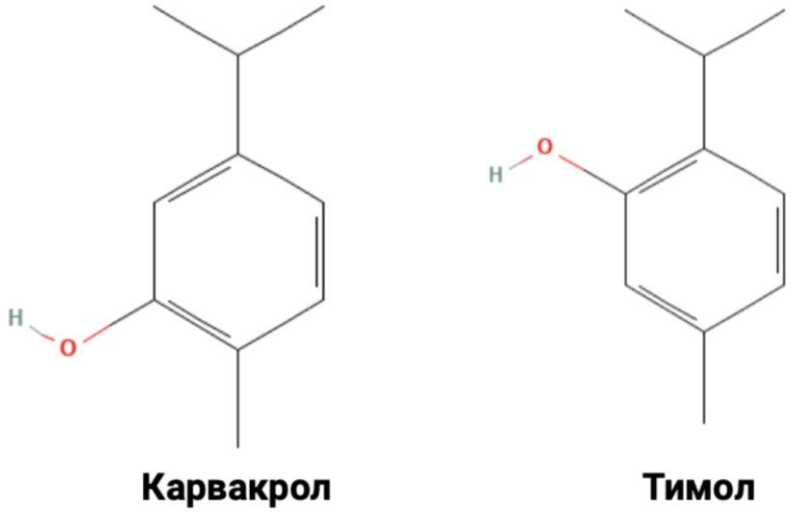


Рисунок 8 – Структурные формулы фенольных монотерпеноидов карвакрола (5-изопропил-2-метилфенол, $C_{10}H_{14}O$) и тимола (5-метил-2-изопропилфенол, $C_{10}H_{14}O$).

Карвакрол и тимол они способны действовать напрямую на радикалы перикисного окисления, превращая их в неактивные формы. При этом активируются ферменты / маркеры, такие как малоновый диальдегид (Angélica Escobar et al., 2020; Imran M. et al., 2022).

Паралельно, эти вещества демонстрируют обладают стойкой антибактериальной характеристикой, а также инактивируют микробные ферменты АТФазы (De Rossi L. et al., 2025; Yilmaz H. et al., 2022; Walczak M et al., 2021; Al-Jumaili A. et al., 2018). Косвенное влияние *S. monta*на на процессы ре-эпителизации и заживления реализуется через снижение воспаления и окислительного стресса, нормализацию микроциркуляции и ограничение апоптоза клеток грануляционной ткани. Компоненты растения способствуют миграции кератиноцитов и фибробластов, ускоряя формирование грануляционного матрикса и эпидермальной реконструкции (Demyashkin G. et al., 2024).

1.5.2 Душица обыкновенная

Душица обыкновенная (от лат. *Origanum vulgare L*) – многолетнее травянистое растение семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*), на протяжении многих веков применялось в народной медицине как антисептическое и ранозаживляющее средство (Veenstra J.P. et al., 2019).

Благодаря высокому содержанию эфирных масел и полифенольных соединений, душица представляет особый научный интерес как источник природных противовоспалительных, антиоксидантных и антимикробных свойств (Сачивко Т.В. и др., 2023). Растение характеризуется выраженной хемотипической вариабельностью, что определяет колебания в содержании основных компонентов, таких как карвакрол, тимол, β-кариофиллен и розмариновая кислота, и, следовательно, различие в фармакологической активности различных популяций растения.

Механизмы действия *O. vulgare* в контексте ожоговой раны многоуровневые и включают воздействие практически на все пути патогенеза ожогового повреждения. При обсуждении антимикробных свойств душицы, можно говорить о том, что соединения монотерпеновой природы проявляют активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая MRSA (*Staphylococcus aureus*), *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans*.

Противовоспалительный эффект душицы обыкновенной связан не только с подавлением провоспалительных цитокинов, но и с регуляцией клеточного состава воспалительного инфильтрата. Карвакрол и β-кариофиллен ингибируют сигнальные пути NF-kB и MAPK, что приводит к снижению продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и хемокинов (CXCL1, MCP-1). Одновременно эти соединения способствуют активации противовоспалительного сигнального каскада через усиление экспрессии ИЛ-10 и TGF-β, ИЛ-10, аргиназу-1 и VEGF, молекул адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1, VCAM-1), блокируя миграцию нейтрофилов, снижая степень эндотелиальной дисфункции и местную воспалительную реакцию (Stojanović N.M. et al., 2024; Valdez G. et al., 2023).

Душица продуцирует молекулы фенольных соединений и флавоноиды. Они способны связывать свободные радикалы и хелатировать переходные металлы,

препятствуя генерации РФК. Экспериментальные данные показывают, что гидролаты растения снижают уровень МДА и повышают активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы в компонентах ожоговой раны (Hassanpour S.H. et al., 2023).

Репаративный потенциал душицы реализуется за счёт формирования благоприятной микросреды для пролиферации клеток и ремоделирования внеклеточного матрикса (Han X. et al., 2017). Экстракты растения стимулируют миграцию кератиноцитов и фибробластов, ускоряя формирование грануляционной ткани и эпителизацию ожоговой поверхности. Этот эффект опосредуется активацией сигнального пути PI3K / AKT, что способствует цитоскелетной перестройке и повышению подвижности клеток.

В целом, можно утверждать, что душица обыкновенная и чабер горный представляют собой перспективные источники БАВ с мультимодальным фармакологическим действием, направленным на коррекцию ключевых звеньев патогенеза ожогового повреждения кожи.

Терапевтический потенциал лекарственных растений заключается не только в их биохимическом и фармакологическом богатстве, но и в удобности применения в практике.

Лечение ожогов, особенно термических и химических, значительно выигрывает от интеграции растительных решений в современные рецептуры, которые оптимизируют биодоступность и улучшают результаты лечения пациентов. Такие лекарственные формы (ЛФ), как гели, гидролаты, гидрогели, эфирные масла, мази и другие, служат важными средствами доставки биологически активных соединений, обеспечивая устойчивый терапевтический эффект и одновременно решая такие проблемы, как инфекции, воспаления и регенерация тканей.

Гели и кремы являются одними из наиболее широко используемых рецептур для лечения ожоговых ран благодаря простоте нанесения, успокаивающему эффекту и способности доставлять гидрофильные растительные экстракты (Kumar M. et al., 2024). Например, гели на основе алоэ вера (от лат. *Aloe vera*), о которых

мы уже упоминали выше, демонстрируют эффективность в уменьшении воспаления и поддержании увлажнения раны, что необходимо для предотвращения высыхания и стимулирования образования грануляционной ткани (Chelu M. et al., 2023). Аналогичным образом, кремы на основе центеллы азиатской способствуют синтезу коллагена и ре-эпителизации, играя важную роль в смягчении гипертрофических рубцов (Witkowska K et al., 2024). Однако стабильность биологически активных соединений в этих препаратах (особенно, например, флавоноидов) остается постоянной проблемой, поскольку их терапевтическая эффективность может со временем снижаться из-за разложения.

Напротив, гидролаты, водные побочные продукты, образующиеся при паровой дистилляции эфирных масел, представляют собой экологически устойчивую и зачастую менее цитотоксичную альтернативу своим концентрированным эфирным масляным аналогам.

Гидрофильные гидрогели, экстракты лекарственных растений и другие фармацевтические формы следует рассматривать как перспективные способы лечения ожоговых ран (Pignet A.L. et al., 2021; Ahmad T. et al., 2022; Bonifácio B.V. et al., 2014). С другой стороны, различные спреи (например, на основе мёда / прополиса) можно использовать при ранах небольших размеров, так как они способствуют усиленному росту грануляционной ткани и заживлению (Subrahmanyam M. et al., 2007; Gościniak A. et al., 2025). Мази также могут состоять из растений и способствуют гидрофильные свойства раны, а за счёт жиров, входящих в их состав, они создают гипоксическую среду и, как итог, замедляют ре-эпителизацию ожоговой раны (Nuutila K. et al., 2021).

Однако, вышеуказанные формы по-прежнему создают определённые проблемы как на этапе изготовления, так и реализации. Это как экономические с одной стороны, так и фармакологические – с другой стороны.

1.7. Заключение по обзору литературы

Ожоговая рана кожи по-прежнему остается проблемой современной комбустиологии и разработка тактики лечения, поиск способов их реализации достаточно кропотливый процесс. Развития ожоговой раны и её регенерация – это сложный морфологический процесс, основы которого затрагивают как реализация закономерностей гистогенеза (в том числе антенатального), так и влияния окружающей среды и жругих факторов. Влияние морфологического субстрата одна из чувстительных стратегий, так как создание оптимальных условий для анализа зачастую затруднено. Контролируемую модель ожоговой раны можно использовать для подбора различных методов лечения. Морфологический анализ влияния на регенерацию со стороны иммунных клеток, клеток фибробластического ряда и других элементов кожи, её ремоделирование позволит разработать оптимальные условия для лечения данной категории пациентов. Не менее важным в травматологии и общей хирургии является оценка возникающих морфологических изменений в динамике, так как это позволяет применять определённые стратегии в определённый промежуток наблюдения – назначение или отмена антисептиков, антибиотиков, различных препаратов.

Основными точками приложения являются: некроз в зоне стаза, дисбаланс маркеров местного гомеостаза; активация элементов воспалительной реакции; образование устойчивых биоплёнок, усиливающих развитие сепсиса и полиорганной недостаточности.

С точки зрения выбора фитотерапевтических лекарственных средств для лечения ожоговых ран перспективным является использование гидролатов из растений семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*). Они обладают синергичным сочетанием антиоксидантных, противовоспалительных и антимикробных свойств, способных одновременно воздействовать на несколько ключевых мишеней патогенеза: купирование оксидативного стресса и восстановление редокс-гомеостаза; модуляция воспалительного каскада путем ингибирования NF-kB-

зависимой транскрипции; преодоление микробной резистентности и ингибирование формирования биопленок.

Таким образом, морфологическая оценка элементов ключевых дифферонов в контексте анализа компенсаторно-приспособительного потенциала и пластичности в структурах кожи в условии ожоговой раны, раскрытие закономерностей биологии развития и механизмов способствует поиску способов лечения с использованием продуцентов растительных соединений в том числе при контаминации микроорганизмами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее диссертационное исследование было выполнено в Научно-образовательном ресурсном центре «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (Молекулярная морфология)» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

2.1. Дизайн эксперимента

Экспериментальная работа включала два независимых экспериментальных блока, различающихся по характеру повреждения и этиологическому фактору:

1. Ожог кожи IIIа степени;
2. Ожог кожи IIIа степени с последующей бактериальной контаминацией *Staphylococcus aureus*.

Для обоих экспериментов использовали животных – самцов кроликов породы New Zealand White (n=50; вес – 3,0 ± 0,35 кг; возраст 7 – 8 недель).

Все животные предварительно проходили семидневный период акклиматизации перед началом эксперимента («карантин»). Каждое животное содержалось индивидуально в клетках из нержавеющей стали площадью 0,37 м^2 и высотой 60 см, что обеспечивало возможность естественной позы и свободных движений. Пол клеток был выполнен из металлической сетки, обеспечивающей гигиенические условия и социальный контакт между животными. Клетки были обогащены подстилкой из рисовой шелухи («Delta Feeds», Россия) и и элементами для поведенческого обогащения (твердые деревянные блоки для стачивания резцов), что способствовало снижению уровня стресса и сохранению нормальной активности животных.

Условия вивария поддерживались в стабильных параметрах: температура 21 ± 1 ˚C, влажность 40 – 60%, световой режим 12L:12D (освещение с 07:00 до 19:00).

Кролики имели свободный доступ к лабораторному корму ((«Delta Feeds», Россия) и очищенной воде (*ad labitum*), подаваемой через автоматизированные поилки. Ежедневно (в 10:00 утра) проводили контроль состояния здоровья, активности, аппетита и общего поведения всех животных.

Объектом исследования являлись кожные покровы в зоне термического повреждения (ожоговая рана) и прилежащие интактные ткани, подвергавшиеся макро- и микроскопической оценке с целью выявления структурных признаков коагуляционного некроза, воспалительных и репаративных изменений, а также оценки выраженности ангиогенеза и эпителизации при различных вариантах терапии. В отдельных сериях эксперимента объектом исследования служили ожоговые раны, осложнённые бактериальной контаминацией (*S. aureus*), что позволило дополнительно оценить антимикробную и противовоспалительную эффективность исследуемых фитопрепаратов.

Забор крови у животных осуществлялся из краевой ушной вены за 24 часа до моделирования ожоговой травмы (исходный уровень) и на всех последующих этапах эксперимента в соответствии с установленными временными точками.

Для морфологического и иммуногистохимического анализа проводили биопсию тканей из зоны поражения. Перед взятием биоптатов осуществляли тщательную очистку раневой поверхности с осторожным удалением некротизированных участков при помощи стерильных хирургических инструментов: пинцета, скальпеля и ножниц с тонкими лезвиями, что позволяло аккуратно отделить струп от подлежащих тканей.

После взятия материала область раны однократно обрабатывали антисептическим раствором 0,5% хлоргексидина («RX Marine International», Индия) с целью профилактики вторичной бактериальной контаминации. При этом обработке подвергались исключительно края раны, без нанесения препарата на её внутреннюю поверхность, во избежание нарушения репаративных процессов.

2.1.1 Термическое повреждение кожи

В исследование включено 25 животных, распределённых случайным образом на 5 экспериментальных групп (n = 5 в каждой) (Рисунок 9):

I группа (интактная): контрольная группа животных без ожога;

II группа (ожог без лечения): животным моделировали ожог IIIа степени, после чего они не получали какого-либо лечения;

III группа (лечение комбинацией «Левомеколь» и «Бетадин»): животным моделировали ожог IIIа степени, после чего это место обрабатывали комбинацией мазей «Левомеколь» (метилурацил + хлорамфеникол) и повидон-йодом («Бетадин»);

IV группа (фитотерапия I): животным моделировали ожог IIIа степени, после чего место обрабатывали гидрогелем на основе гидролата чабера горного (*Satureja montana L.*);

V группа (фитотерапия II): животным моделировали ожог IIIа степени, после чего место обрабатывали гидрогелем на основе гидролата душицы обыкновенной (*Origanum vulgare L.*).

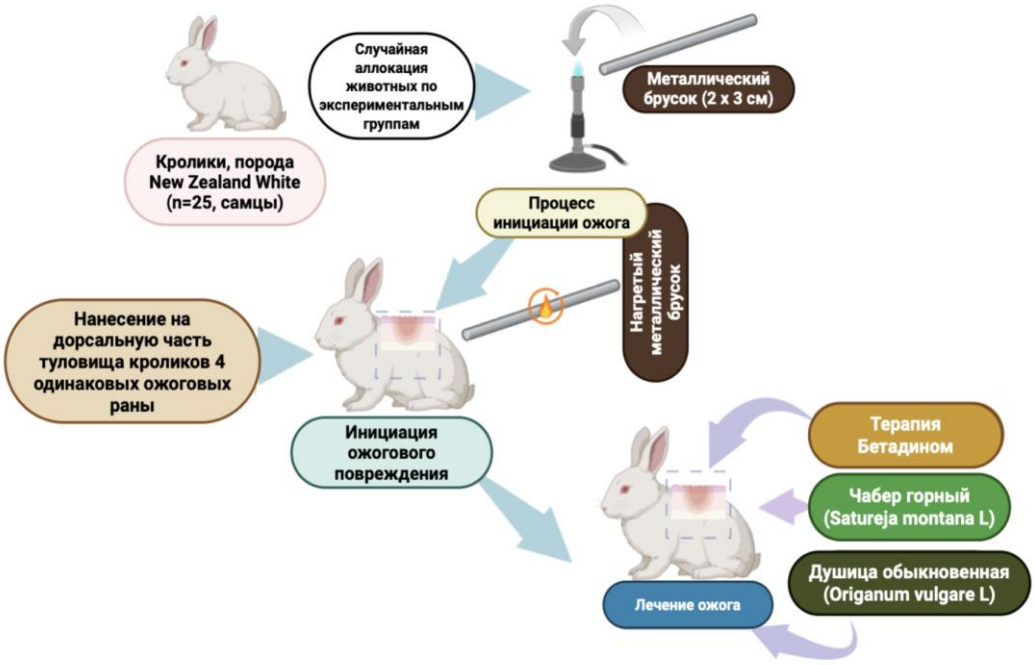


Рисунок 9 – Схема экспериментального дизайна для исследования моно-ожогового повреждения

2.1.2 Термическое повреждение кожи с последующей бактериальной контаминацией Staphylococcus aureus

В исследовании использовали 25 животных, разделенных случайным образом на 5 экспериментальных групп (n = 5 в каждой) (Рисунок 10):

I группа (контроль): животные без повреждений кожи;

II группа (ожог + инфекция): животным моделировали ожог кожи IIIа степени с последующей бактериальной контаминацией *S. aureus*, без лечения;

III группа (лечение комбинацией мазей «Левомеколь» и «Бетадин»): животным моделировали ожог кожи IIIа степени с последующей бактериальной контаминацией *S. aureus*, после чего место обрабатывали раствором мазями «Левомеколь» (метилурацил + хлорамфеникол) и повидон-йодом («Бетадин»);

IV группа (фитотерапия I): животным моделировали ожог кожи IIIа степени с последующей бактериальной контаминацией стафилококком *S. aureus*, после чего место обрабатывали гидрогелем на основе гидролата чабера горного (*Satureja montana L.*);

V группа (фитотерапия II): животным моделировали ожог кожи IIIа степени с последующей бактериальной контаминацией стафилококком *S. aureus*, после чего место обрабатывали гидрогелем на основе гидролата душицы обыкновенной (*Origanum vulgare L.*).

Непосредственно после моделирования ожоговой травмы (в течение 5 минут) на поверхность каждой раны наносили 0,1 мл культуры *S. aureus* (стандарт 1,0 по Мак-Фарланду, что соответствует 10^8 – 10^9 КОЕ / мл), приготовленной в мясо-пептонном бульоне. После инокуляции ожоговая поверхность покрывалась стерильной повязкой для предотвращения внешней контаминации и обеспечения равномерного бактериального воздействия.

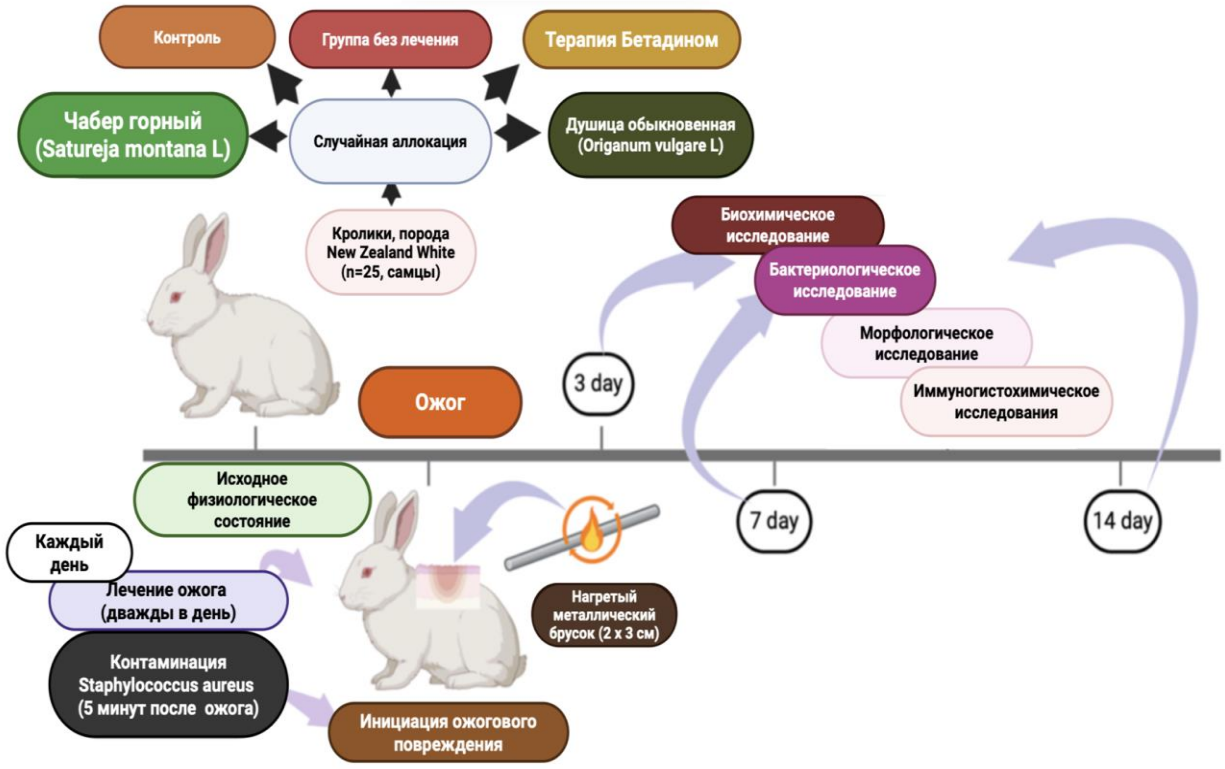


Рисунок 10 – Схема экспериментального дизайна для исследования ожогового повреждения с последующей контаминацией *Staphylococcus aureus*.

2.1.3 Инициация ожогового повреждения кожи

Ожоговые поражения IIIа степени (полнослойное повреждение кожи) создавали с использованием предварительно нагретой до красного каления металлической медной пластины (размер – 2 × 3 см, масса – 200 г), нагреваемой над спиртовой горелкой. Перед началом процедуры инициации ожогового повреждения животных седировали методом нейролептаналгезии (с помощью препарата Zoletil® 100, Франция; в дозе 5 мг / 100 г массы тела, внутримышечно). Дорсальную поверхность тела кроликов выбривали и обрабатывали антисептиком (0,5% раствор хлоргексидина, «RX Marine International», Индия). Пластину прикладывали к выбритому участку кожи спины с контролируемым усилием давления (около 2 Н) на протяжении 30 секунд.

Для последующего динамического наблюдения у каждого животного создавали четыре одинаковых ожоговых очага, расположенных последовательно вдоль дорсальной поверхности, от межлопаточной области каудально (Рисунок 11).

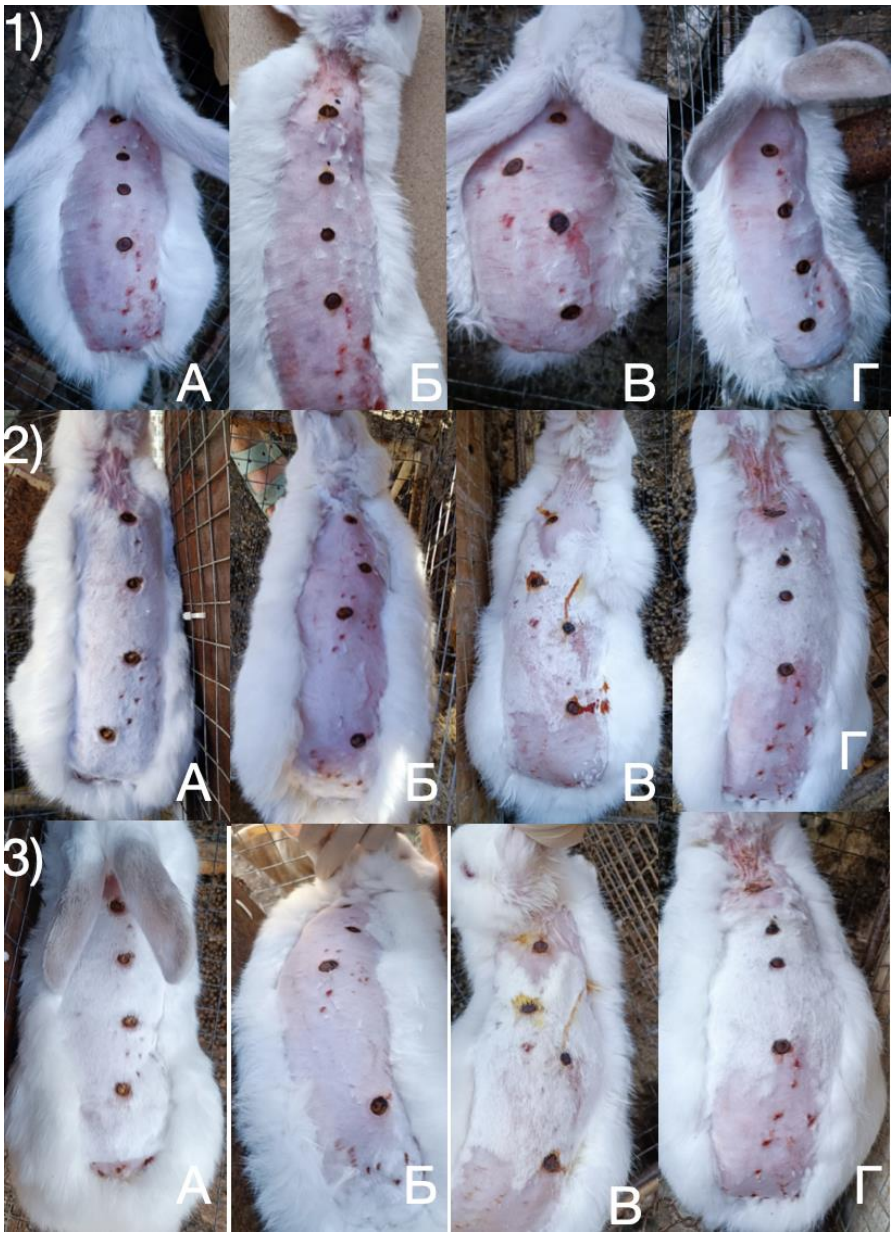


Рисунок 11 – Моделирование и динамика заживления термического ожога кожи у кроликов (в различные сроки эксперимента): 1 – момент инициации ожоговой травмы; 2 – 3-и сутки эксперимента; 3 – 7-е сутки эксперимента; А – животные, получавшие лечение гидрогелем на *Satureja montana L.*; Б – животные, получавшие лечение гидрогелем на *Origanum vulgare L.*; В – животные, получавшие лечение борной кислотой в сочетании с препаратами «Бетадин» и «Левомеколь»; Г – отсутствие терапии.

Тяжесть повреждения (IIIа степень) подтверждали визуально по следующим критериям: немедленное образование плотного сухого струпа с кожистой консистенцией, утрата эластичности тканей, отсутствие болевой реакции при лёгком прикосновении, бледно-белая или обугленная окраска участка повреждения, а также отсроченное появление пузырей. Эти признаки соответствовали классическим морфологическим критериям коагуляционного некроза, описанным в литературе. Основные морфофункциональные признаки ожога IIIа степени (Arbab M.H. et al., 2012):

1. Образование плотного струпа: в течение нескольких часов после термического воздействия на месте поражения формировалась сухая, плотная корка, соответствующая коагуляционному некрозу глубоких слоёв дермы.

2. Утрата эластичности кожного покрова: повреждённый участок становился ригидным и тугим вследствие денатурации и свертывания коллагеновых волокон соединительной ткани.

3. Отсутствие болевой чувствительности: при лёгком тактильном раздражении не отмечалось реакции со стороны животного, что указывало на деструкцию периферических нервных окончаний.

4. Изменение цвета тканей: поражённая область приобретала бледно-серый или буровато-обугленный оттенок, отличающийся от гиперемированных зон, типичных для поверхностных ожогов.

5. Позднее формирование пузырей: появление серозных пузырей происходило не сразу, а спустя время, что соответствовало патоморфологической картине глубокого ожогового повреждения.

На протяжении всего эксперимента осуществляли ежедневный контроль общего состояния животных, поведенческих реакций, аппетита, потребления воды, корма и температуры тела.

Динамику заживления оценивали по комплексу морфологических признаков: формирование и отторжение струпа, уменьшение отёка, развитие грануляционной ткани, появление краевой эпителизации и сроки полного закрытия

раны (Рисунок 12). Особое внимание уделяли развитию инфекционных осложнений.

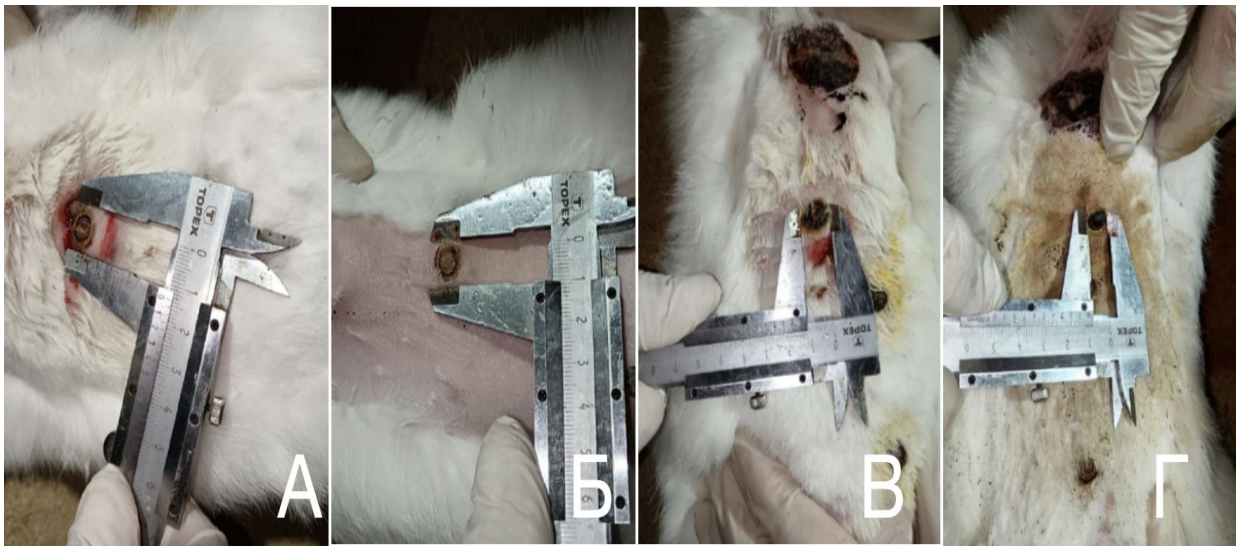


Рисунок 12 – Процесс морфометрической оценки ожоговой поверхности (длина, ширина и диаметр ожоговой раны) у животных различных экспериментальных групп на 7-е сутки наблюдения: А – животные, получавшие лечение гидрогелем на Satureja montana L.; Б – животные, получавшие лечение гидрогелем на Origanum vulgare L.; В – животные, получавшие лечение борной кислотой в сочетании с препаратами «Бетадин» и «Левомеколь»; Г – отсутствие терапии.

Аппликации исследуемых гидролатсодержащих гелей, а также препаратов группы сравнения начинали проводить с первых суток после воспроизведения термического ожога.

Обработку ожоговой поверхности выполняли дважды в сутки: в утренние и вечерние часы с интервалом не менее 10 часов, строго соблюдая стерильные условия и равномерное распределение препарата по всей площади раневого дефекта. Такой режим (режим лечения) обеспечивал постоянное поддержание терапевтической концентрации активных веществ в зоне повреждения, способствуя формированию оптимальной среды для репарации тканей и снижению риска вторичной микробной контаминации.

2.1.4 Гидролаты чабера горного (Satureja montana L.)

Выбор чабера горного из семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*) в качестве исследуемого растительного объекта основан на данных современной специализированной литературы (Gholami-Ahangaran M. et al., 2022; Rúa J. et al., 2019; Kremer D et al., 2015) и результатах предварительных пилотных экспериментов, показывающие его антиоксидантные, противовоспалительные и антимикробные свойства.

2.1.5 Гидролаты душицы обыкновенной (Origanum vulgare L.)

Выбор душицы обыкновенной из рода *Origanum* в качестве фитокомпонента также на данных современной специализированной литературы и результатах предварительных пилотных экспериментов. Они также обладают противовоспалительным и анальгетическим действием благоларя содержанию фенольных монотерпеноидов (карвакрола и тимола) и β-кариофиллена. Её использование ускоряет реэпителизацию и восстановление коллагеновой структуры дермы (Li Y. et al., 2025; Soltani S. et al., 2021; Avola R. et al., 2020; Leyva-López N et al., 2017; Gas A.S. et al., 2015; Javadian S. et al., 2015).

Гидролаты, в отличие от эфирного масла или спиртового экстракта, обладает более мягким действием, низкой раздражающей активностью, а также способностью равномерно распределяться в водной фазе раневого субстрата, что обеспечивает длительный контакт активных компонентов с тканями без риска химического ожога или сенсибилизации (Almeida HHS et al., 2024).

2.1.5 Комбинаци «Бетадин» «Левомеколь»

В качестве препаратов сравнения для контроля эффективности исследуемых фитотерапевтических средств были выбраны комбинированная мазь Левомеколь®

(АО «Нижфарм», Россия) и антисептический раствор Бетадин® («EGIS Pharmaceuticals PLC», Венгрия), традиционно применяемые в клинической практике для местного лечения ожоговых ран.

Выбор данных средств обусловлен их широким использованием в травматологии-ортопедии и других направлениях хирургии, доказанным антимикробным и репаративным действием, а также стабильной эффективностью при лечении ран различного генеза.

Раствор «Бетадин» (повидон-йод 10%) был использован как стандартный антисептик широкого спектра действия. Его эффективность основана на постепенном высвобождении активного йода, обладающего выраженной бактерицидной, фунгицидной и противовирусной активностью (Eggers M et al., 2019). Препарат оказывает быстрое очищающее и профилактическое действие, снижая риск вторичной бактериальной контаминации ожоговой поверхности.

Мазь «Левомеколь» представляет собой комбинированный препарат, включающий хлорамфеникол и метилурацил, что обеспечивает синергизм противомикробного и регенераторного эффектов. Хлорамфеникол проявляет бактериостатическую активность в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, включая *S. aureus*, за счёт ингибирования белкового синтеза на уровне рибосом (Dinos GP et al., 2016). Метилурацил, в свою очередь, стимулирует процессы пролиферации и грануляции тканей, усиливает местный иммунный ответ и ускоряет эпителизацию, что особенно важно в раннем постожоговом периоде (Метилурацил (Methyluracil): инструкция по применению).

По нашему мнению, комбинированное применение «Бетадина» и «Левомеколя» у животных позволило создать клинически релевантный стандартной терапии (согласно клиническим рекомендациям), обеспечивающий сопоставление динамики заживления ожогов с действием исследуемых гидролат-содержащих гелей на основе чабера горного и душицы обыкновенной согласно дизайну эксперимента.

2.1.6 Выведение животных из экспериментального исследования

Эвтаназию животных проводили в строго регламентированные сроки: на 3-и, 7-е, и 14-е сутки после моделирования ожога. В качестве эвтаназии использовали внутривенное введение раствора натрия пентобарбитала 150 мг / кг. Такой способ обеспечивал быстрое и атравматичное прекращение жизненных функций, исключая болевую реакцию и снижая уровень стресса у лабораторных животных.

В отдельных случаях, при развитии выраженных воспалительно-септических осложнений или признаков тяжелого дерматита, не поддающихся коррекции, животные выводились из эксперимента досрочно по гуманным соображениям.

Такой подход был выбран в строгом соответствии с международными этическими стандартами и рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, что обеспечивало корректность проведения эксперимента, этичность процедуры и исключение влияния внешних стрессовых факторов на достоверность полученных результатов.

2.1.7 Соответствие этическим требованиям

Все экспериментальные процедуры выполнялись в строгом соответствии с международными и национальными нормативными документами, регулирующими проведение биомедицинских исследований с участием лабораторных животных. Исследование осуществлялось в соответствии с руководством ARRIVE, Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985), а также Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ЕЭС, Страсбург, 1986; ETS №123). При работе с животными были тщательно соблюдены положения Правил лабораторной практики, утверждённых приказом Минздрава России №199н от 01.04.2016 г., приказа №755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»,

приказа №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Это исследование одобрено «Комитетом по этике» ФГАОУ РУДН (Протокол №3 от 10.03.2026 г.).

2.1.8 Получение гидролатов из лекарственного растительного сырья

Таксономическая идентификация растительного сырья: чабера горного (от лат. *Satureja montana L*) и душицы обыкновенной (от лат. *Origanum vulgare L*) – осуществлялась сертифицированным ботаником на базе профильного ботанического подразделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Республика Крым, Россия).

Определение видовой принадлежности проводилось по морфологическим признакам (форма листа, строение соцветия, характер опушения, ароматические особенности), что позволило подтвердить подлинность образцов до стадии получения гидролатов.

Гербарные эталоны растений были сформированы и депонированы в коллекции Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Республика Крым, Россия), обеспечивая прослеживаемость используемого сырья и возможность последующей верификации материалов.

Гидролаты из вышеуказанных растений были получены методом паровой дистилляции в условиях контролируемой температуры и давления на площадке Крымского федерального университета. После получения жидкие фракции были разлиты в стерильные лабораторные стеклянные емкости, герметизированы и транспортированы для последующего приготовления экспериментальных гидрогелей и проведения дальнейших исследований.

Гидролаты были получены методом контролируемой паровой дистилляции, что является оптимальным способом извлечения водорастворимых и летучих

фракций из растительного сырья при сохранении биологической активности соединений (Рисунок 13).

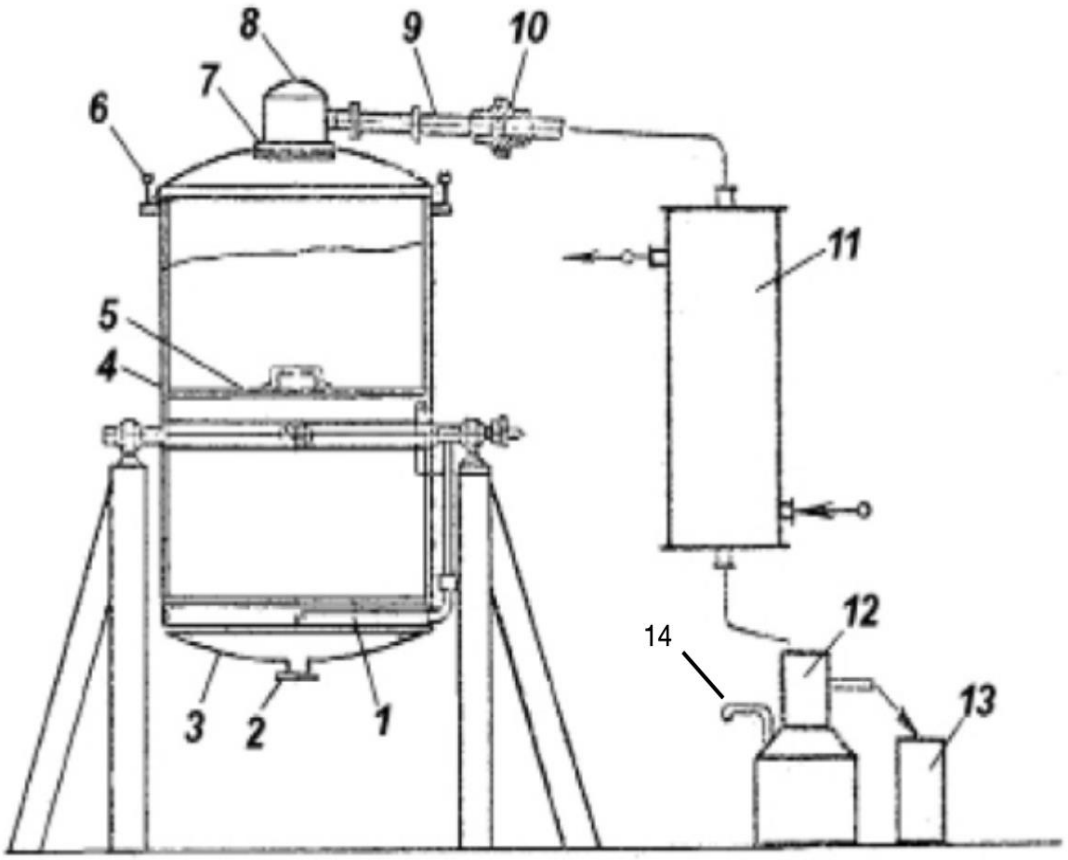


Рисунок 13 – Схема установки для получения гидролатов методом паровой дистилляции (гидропаро-дистиллятор): 1 – нагревательный элемент; 2 – сливной клапан для воды; 3, 4 – паровая рубашка; 5 – перегородка; 6 – выпускной клапан крышки; 7 – крышка перегонного куба; 8, 9 – пароотводная трубка; 10 – фиксирующий винт пароотводной трубки; 11 – холодильник (конденсор); 12 – приёмник (флорентийская колба); 13 – ёмкость для эфирного масла; 14 – гидролат. Примечание: схема установки выполнена с модификациями по материалам источника: Ефремов А. А. Метод исчерпывающей гидродистилляции для получения эфирных масел из дикорастущих растений // Современные проблемы науки и образования. –2013. – № 7. – С. 88–94. URL: https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=32596 (дата обращения: 26.09.2025).

Для каждой серии дистилляции были использованы свежие надземные части растений (2 – 3 кг), которые помещали в перегонный аппарат типа Клевенджера

(«Duran Group GmbH», Германия), поддерживая соотношение сырья и воды 1:5 (масса / объём). Процесс проводили при атмосферном давлении и температуре 100 °С в течение трёх часов с использованием нагревательной мантии с цифровым контролем температуры («IKA-Werke GmbH & Co. KG», Германия).

Полученные пары конденсировали в холодильнике Либиха («Schott AG», Германия). Двухфазный дистиллят разделяли в делительной воронке («Pyrex, Corning Inc.», США), отделяя водную (гидролат) от эфирномасляной фазы. Для обеспечения стабильности и воспроизводимости процесса тщательно контролировали основные параметры перегонки: время, температуру, давление и соотношение компонентов, с применением откалиброванных цифровых датчиков температуры («Testo SE & Co. KgaA», Германия) и манометров («WIKA Alexander Wiegand SE & Co. KG», Германия).

Каждая партия полученного гидролата подвергалась оценке физико-химических свойств, включавшей визуальную проверку прозрачности, определение pH (в диапазоне 3,5 – 6,0) с использованием электронного pH-метра («Hanna Instruments», США), измерение плотности с помощью цифрового денситометра («Anton Paar GmbH», Австрия) и показателя преломления с помощью рефрактометра («Abbe, ATAGO Co., Ltd.», Япония).

2.1.9 Химический состав гидролатов

Химический профиль летучих соединений гидролатов чабера горного и душицы был исследован методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ–МС). Анализ показал сложный многокомпонентный состав обеих композиций, в котором доминировали окисленные монотерпены, что соответствует типичному фитохимическому спектру представителей семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*).

Несмотря на общее сходство, между образцами отмечались различия в качественном и количественном соотношении основных компонентов, включая карвакрол, тимол и п-цимен (вещества, ответственные за выраженные

антимикробные и антиоксидантные свойства данных гидролатов). Незначительные вариации в удерживаемых индексах и относительном содержании соединений, по-видимому, обусловлены как географическими и климатическими особенностями происхождения растений, так и различиями в параметрах паровой дистилляции (Таблица 1, таблица 2).

Таблица 1. Химический состав гидролата чабера горного

Соединение	Индекс удерживания	Содержание, %
Карвакрол (Carvacrol)	1304	86.7
Тимол (Thymol)	1281	3.2
п-Цимен (p-Cymene)	1018	3.5
Линалол (Linalool)	1092	1.3
Борнеол (Borneol)	1161	1.3
Терпинен-4-ол (Terpinen-4-ol)	1178	1.0
γ-Терпинен (γ-Terpinene)	1052	1.4
Мирцен (Myrcene)	985	1.0
α-Терпинеол (α-Terpineol)	1189	0.7
1,8-Цинеол (1,8-Cineole)	1030	0.5
Камфора (Camphor)	1143	tr

Примечание. Индексы удерживания рассчитаны относительно n-алканов. Концентрации выражены в процентах по площади пика. Обозначение tr указывает на следовые количества (<0,1%).

Таблица 2. Химический состав гидролата душицы обыкновенной

Соединение	Индекс удерживания	Содержание, %
Карвакрол (Carvacrol)	1296	41.5
Тимол (Thymol)	1290	19.3
п-Цимен (p-Cymene)	1029	8.6
γ-Терпинен (γ-Terpinene)	1060	8.1
Линалол (Linalool)	1090	2.3
Сабинен (Sabinene)	972	2.0
β-Мирцен (β-Myrcene)	990	1.8
α-Пинен (α-Pinene)	938	1.0
Терпинен-4-ол (Terpinen-4-ol)	1172	1.2
α-Терпинеол (α-Terpineol)	1056	0.7
1,8-Цинеол (1,8-Cineole)	982	0.5
Камфора (Camphor)	951	tr

Примечание. Индексы удерживания рассчитаны относительно n-алканов. Концентрации выражены в процентах по площади пика. Обозначение tr указывает на следовые количества (<0,1%).

2.1.10 Приготовление гидрогелей

Терапевтические гидрогели готовили по стандартной методиуе (согласно действующей рецептуре и рекомендации производителя) на основе полученных гидролатов чабера и душицы с использованием гипоаллергенного загустителя – гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ). Выбор ГЭЦ обусловлён её биосовместимостью, химической инертностью к фенольным монотерпенам (карвакрол / тимол) и стабильностью в слабокислой среде гидролатов (pH ~3,5 – 6,0), что минимизирует

риск химической деградации летучих компонентов и обеспечивает воспроизводимую реологию без ион-опосредованных артефактов.

Технологически ГЭЦ дозировали в расчёте 2% (масса / объём), т.е. 20 г на 1 л композиции, и постепенно диспергировали в гидролате при непрерывном магнитном перемешивании при комнатной температуре. Для завершения гидратации полимера и получения однородной структуры смесь кратковременно прогревали до 40 °C на водяной бане с контролем температуры (цифровой термометр); превышение этого порога избегали, чтобы не повышать потери летучих фракций. Сформированный гель, прозрачный или с лёгкой опалесценцией, асептически переносили в герметичные стерильные контейнеры. Все операции финального розлива выполняли в ламинарном боксе, что исключало вторичную контаминацию и обеспечивало микробиологическую чистоту продукта на всём протяжении эксперимента. Хранение осуществляли при 4 °C в холодильнике для поддержания стабильности, сохранности летучих компонентов и биоактивности.

Критерии внутрилабораторного качества включали: (1) визуальную оценку (однородность, отсутствие включений / расслоения); (2) измерение pH калиброванным pH-метром (целевой диапазон: характерный для исходного гидролата); (3) проверку плотности и показателя преломления как индикаторов воспроизводимости партии; (4) микробиологическую чистоту (исключение роста бактерий/плесневых грибов/дрожжей при инкубации тест-образцов) и (5) реологическую стабильность при хранении (отсутствие синерезиса и заметного дрейфа вязкости).

Методологически выбранная схема (мягкая температура гидратации, закрытый асептический цикл, холодовое хранение) направлена на сохранение термо- и летучечувствительных компонентов гидролатов и предотвращение их окислительной деградации. Использование неионного загустителя в фиксированной концентрации 2% (20 г / л) обеспечивает сопоставимость реологических характеристик между партиями и группами исследования, а, следовательно, корректность последующей интерпретации фармакологических эффектов (противомикробных, антиоксидантных и противовоспалительных),

обусловленных именно составом гидролата, а не физическими свойствами носителя.

2.2. Методы исследования

В настоящей диссертационной работе был применён многоуровневый экспериментальный подход, объединяющий биохимические, бактериологические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы анализа для комплексной оценки эффективности фитогелей на основе гидролатов чабера горного и душицы обыкновенной в условиях термического ожога кожи (IIIA степени).

2.2.1. Бактериологическое исследование

Для оценки противомикробной активности исследуемых гидролатсодержащих гелей был реализован двухэтапный подход, включающий *in vitro* и *in vivo* микробиологический анализ тканей. Все манипуляции проводили в условиях строгой асептики внутри ламинарного бокса класса II («Thermo Fisher Scientific», США), что исключало перекрёстную контаминацию образцов и обеспечивало воспроизводимость результатов.

In vitro. Определение минимальной подавляющей концентрации (МДК) выполняли с использованием метода серийных микродилюций в жидкой питательной среде. В качестве тест-культуры применяли эталонный штамм *S. aureus* (ATCC 25923), обладающий стабильным профилем чувствительности и рекомендованный для стандартизированных антибактериальных тестов. Исследуемые образцы гелей подвергали последовательным двукратным разведением в стерильном питательном бульоне до получения градиента концентраций. Бактериальные суспензии стандартизировали по мутности до 10^6 КОЕ / мл (по стандарту Мак-Фарланда). После инкубации при 37 °C в течение 24 ч измеряли оптическую плотность растворов с помощью спектрофотометра для выявления минимальной концентрации, полностью подавляющей видимый рост

микроорганизмов. Этот показатель рассматривали как критерий антимикробной эффективности геля в контролируемых лабораторных условиях.

In vivo. Для подтверждения данных *in vitro* и количественной оценки колонизационной активности *S. aureus* в тканях проводили бактериологическое исследование биоптатов ожоговых ран после завершения курса терапии. Тканевые образцы асептически гомогенизировали в стерильном физиологическом растворе с последующим серийным разведением. Полученные суспензии наносили на поверхность питательных агаровых чашек и инкубировали при 37 °C в течение 24 – 48 ч. Подсчёт колоний выполняли визуально с последующим пересчётом на массу ткани, выражая результат в колониеобразующих единицах на грамм (КОЕ / г).

2.2.2. Биохимическое исследование

Для характеристики общего функционального состояния определяли активность печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) и почечных маркеров (креатинин, мочевина) на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием сертифицированных диагностических наборов. Концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением коммерческих наборов («Life Diagnostics», США; «Bender MedSystems», Австрия; «Assaypro», США). Все измерения выполняли дважды при длине волны 450 нм, с расчётом концентраций по калибровочным кривым стандартов.

Забор крови у животных (кролики) осуществляли из краевой ушной вены в утренние часы натощак. Для получения сыворотки кровь собирали в безантикоагулянтные пробирки, выдерживали до свертывания и центрифугировали при 3000 об / мин в течение 12 минут; плазму получали из проб с ЭДТА при тех же условиях. Все образцы хранили при −80 °C до анализа, что обеспечивало сохранность белковых и антиоксидантных структур.

2.2.3. Оценка маркеров эндогенной системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов и состояния естественной (эндогенной) антиоксидантной системы в гомогента кожи животных исследовали содержание малонового диальдегида (MDA), активность супероксиддисмутазы (SOD) и уровень восстановленного глутатиона (GSH). Для этого образцы кожи массой около 0,1 г тщательно гомогенизировали в 4,5 мл охлаждённого калиевого фосфатного буфера (pH 7,4). Полученные гомогенаты центрифугировали при 13 000 об / мин в течение 5 минут при температуре +4 °C. После центрифугирования надосадочную жидкость аккуратно отбирали и замораживали при −80 °C до проведения биохимического анализа.

Определение уровня малонового диальдегида (MDA), отражающего степень перекисного окисления липидов, проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Полученный окрашенный комплекс измеряли спектрофотометрически при длине волны 532 нм на приборе Shimadzu UV-1800 («Shimadzu Corp.», Япония). Активность супероксиддисмутазы (SOD) определяли с использованием коммерческого набора («LifeSpan», США) в соответствии с инструкциями производителя. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) измеряли по модифицированной методике Эллмана с использованием реагента 5,5’-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты); интенсивность окрашивания оценивали при длине волны 412 нм на том же спектрофотометре.

2.2.4. Определение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, IL-6 и ФНО-α в гомогенате кожи

Для оценки локальной воспалительной реакции определяли содержание ключевых провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) – в гомогенатах кожи. Пробы готовили из свежих биоптатов, которые гомогенизировали в 4,5 мл, охлаждённого

0,1 М калиевого фосфатного буфера (pH 7,4) с использованием механического гомогенизатора до получения однородной суспензии. Образцы центрифугировали при 13 000 об/мин в течение 10 минут при температуре +4 ˚С. Полученный супернатант отбирали в чистые микропробирки и хранили при –80 ˚С до проведения анализа.

Количественное определение ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов «Bender MedSystems» (Austria) для ИЛ-6 и «Assaypro» (США) для ФНО-α, согласно инструкциям производителей. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 450 нм на микропланшетном спектрофотометре Multiskan FC («Thermo Fisher Scientific», USA) с использованием программного обеспечения «SkanIt RE for Multiskan» (вер. v1.0.76.0).

2.2.5. Гистологическое исследование

Гистологическое исследование материала проводили на вытяжном-открытом столе станции вырезки операционного материала («Медэкс СПБ», Россия).

Для проведения морфологического анализа кожных покровов биоптаты фиксировали в 10% нейтрально-забуференном формалине (pH 7,2 – 7,4) с последующей стандартной гистологической проводкой в автоматизированной системе Leica TP1020 («Leica Biosystems», Германия).

Образцы обезвоживали в серии этилового спирта возрастающей концентрации (50%, 60%, 70%, 80%, 96%), просветляли в ксилоле и инкубировали при +37 ˚С в насыщенном растворе парафина в ксилоле, после чего заливали в чистый парафин при +56 ˚С. Из полученных парафиновых блоков на автоматическом ротационном микротоме Leica RM2255 («Leica Biosystems», Германия) готовили серийные срезы толщиной 3 – 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином (H & E) для общей оценки структуры тканей и

клеточной архитектоники, а также по методу трихрома Массона для визуализации соединительнотканных элементов и стадий фиброзирования.

В случаях, требующих оценки пролиферативной активности и выраженности воспаления, дополнительные срезы подготавливали для иммуногистохимического анализа на специальных адгезивных предметных стеклах.

Для световой микроскопии использовали цифровой микроскоп Leica DM6000 B («Leica Microsystems», Германия) с камерой DFC450 и программным обеспечением LAS X (вер. «Leica Microsystems CMS GmbH 2023»), что обеспечивало высокое качество визуализации и возможность морфометрических измерений.

Степень фиброзирования определяли полуколичественно по площади и оптической плотности окрашенных коллагеновых волокон в относительных единицах: 0 – отсутствует; 1 – слабая (0 – 0,3; <25%); 2 – умеренная (0,3 – 0,6; 25 – 50%); 3 – выраженная (0,6 – 0,9; 50 – 75%); 4 – резко выраженная (>0,9; >75%).

Комплексная оценка процессов заживления проводилась по шкале Гринхалха (Greenhalgh, D et al., 1990). Шкала включает три основных параметра:

1. Степень сокращения раневой поверхности;
2. Выраженность реэпителизации;
3. Интенсивность формирования грануляционной ткани.

Каждый параметр оценивали по 4-балльной системе: от 0 (отсутствует) до 4 (максимально выражен). Итоговый показатель рассчитывали как сумму трёх компонентов (0 – 12 баллов), где более высокие значения свидетельствуют о продвинутой стадии репарации. Такой подход позволил провести объективную морфометрическую оценку восстановления тканей и сравнить эффективность различных лечебных воздействий.

Дополнительно морфометрическую оценку проводили на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с целью количественного анализа структурных параметров кожи, включая общую толщину кожного покрова, толщину эпидермиса, рогового слоя, дермального слоя и расчёт индекса дермального восстановления (DRI, от англ. Dermal Repair Index).

Измерения выполняли в программе ImageJ (версия 1.54f, «National Institutes of Health», США) после предварительной калибровки пространственной шкалы по встроенному микрометру. Для каждого образца выбирали пять непересекающихся областей интереса в центральной зоне раны (исключая участки краевого сокращения и островки придатков кожи); результаты усредняли для получения одного значения на животное. Все данные регистрировались и обрабатывались в Microsoft Excel (Office 2024).

Линейные измерения включали:

1. Толщина всех слоёв кожи, общая (мкм) – расстояние от поверхности эпидермиса до нижней границы сетчатого слоя дермы (верхний край гиподермы или мышечной пластинки у кроликов);

2. Толщина эпидермиса (мкм) – расстояние от базальной мембраны до верхней границы рогового слоя;

3. Толщина рогового слоя эпидермиса (мкм) – измерялась отдельно как толщина рогового слоя эпидермиса;

4. Толщина дермы (мкм) – суммарная толщина сосочкового и сетчатого слоёв дермы.

Индекс дермального восстановления (DRI) отражал соотношение толщины новообразованной грануляционной ткани к общей толщине дермы и использовался как интегральный показатель зрелости регенерата и степени отёка. Для расчёта DRI в каждой выбранной области интереса идентифицировали зону грануляционной ткани: клеточно-капиллярный слой под поверхностью раны, включающий участки отёка, но без учёта фибринозно-гнойных корок. Общую толщину дермы измеряли в той же области (от сосочкового до сетчатого слоя).

Индекс дермального восстановления (ИДВ) рассчитывали по формуле:

$$\text{Индекс дермального восстановления } (\%) = \frac{\text{Тг}}{\text{Тдт}} \times 100;$$

где $T_г$ – толщина грануляционного слоя (мкм), а $T_{дт}$ – общая толщина дермы (мкм).

Низкие значения ИДВ указывали на более продвинутую стадию ремоделирования (уплотнение коллагена, редукция отёка), тогда как высокие значения характеризовали незрелый, рыхлый грануляционный матрикс.

Измерения проводили двумя независимыми экспертами, не осведомлёнными о распределении животных по группам; межэкспертная вариабельность не превышала 5% для всех параметров, что обеспечивало высокую воспроизводимость полученных результатов.

2.2.6. Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимический анализ кожи проводили по стандартному протоколу с целью оценки экспрессии воспалительных и пролиферативных маркеров, характеризующих стадии регенерации и ремоделирования тканей. Для исследования использовали парафиновые срезы толщиной 3 – 4 мкм, полученные на микротоме Leica RM2255 («Leica Biosystems», Германия). Для восстановления антигенной активности (эпитопов) срезы подвергали термической обработке в цитратном буфере (pH 6,0) при 95 °C в течение 30 минут, затем обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода в метаноле для блокирования эндогенной пероксидазной активности.

В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к пролиферационному маркеру Ki-67 (Clone SP6; «ThermoFisher Scientific», США), пан-макрофагальному маркеру (M1) CD68 (Clone KP1; «ThermoFisher Scientific», США) и M2-макрофагальному маркеру CD163 («ThermoFisher Scientific», США), а также поликлональные антитела к интерлейкину-1β (IL-1β) («ThermoFisher Scientific», США; 1:100) для идентификации воспалительных реакций в зоне поражения. Вторичные антитела детектировали с использованием системы HiDef Detection™ HRP Polymer (Cell Marque, Rocklin, CA, USA) с хромогеном DAB (3,3’-диаминобензидин), придающим позитивно окрашенным клеткам коричневую окраску. Ядра клеток контрастно окрашивали гематоксилином Майера.

Все манипуляции проводились на автоматизированной платформе Ventana Benchmark XT («Ventana Medical Systems», США) с использованием набора «ultraView Universal DAB Detection Kit», что обеспечивало воспроизводимость и стандартизированность результатов. Для отдельных образцов мультиплексное окрашивание выполняли с применением системы Opal 7-Color Automation IHC Kit («Akoya Biosciences, Marlborough», США), основанной на технологии усиления сигнала (от англ. Tyramide Signal Amplification, TSA); ядра при этом контрастировали флуоресцентным красителем DAPI («Sigma-Aldrich», Германия).

Микроскопический анализ проводили с использованием системы видеомикроскопии Leica DM3000 («Leica Microsystems», Германия) с камерой DFC450 C и программным обеспечением «Leica Application Suite» (LAS, вер. v4.9.0), а также цифрового микроскопа ZEISS Axio Imager.Z2 («Carl Zeiss AG», Германия) с объективами alpha Plan-Apochromat 100× / 1.46 Oil DIC M27 и 150× / 1.35 Glyc DIC Corr M27, оснащённого камерой Axiocam 712 color и пакетом ZEN 3.0 Light Microscopy Software для визуализации и морфометрии.

Количественную оценку экспрессии проводили с использованием открытого программного обеспечения QuPath (вер. v0.5.0). Анализ включал определение относительного количества Ki-67-позитивных клеток в эпидермисе и абсолютного числа $CD68^+$ и $CD163^+$ макрофагов в дерме, а также полуколичественную оценку интенсивности окрашивания IL-1β.

Для каждого препарата анализировали не менее десяти случайно выбранных полей зрения при увеличении ×400, покрывающих площадь 1 $мм^2$. Позитивные клетки определяли на основании стандартизированного порога DAB-сигнала; результаты выражали в виде числа иммунопозитивных клеток на $мм^2$ или процента окрашенной площади.

2.2.7. Статистические методы

Обработка и анализ всего массива экспериментальных данных осуществлялись с применением лицензионного программного обеспечения

STATISTICA 13.5.0.17 («TIBCO Software Inc.», США) и Microsoft Excel (вер. 14.0.4760.1000, «Microsoft Corporation», США).

На начальном этапе проводилась обязательная проверка всех количественных показателей на соответствие закону нормального распределения, для чего использовался критерий Шапиро-Уилка. В зависимости от результатов проверки, для описательной статистики применялись различные подходы: для данных, подчиняющихся нормальному распределению, результаты представлялись в формате среднего арифметического значения ($\bar{x}$) и стандартного отклонения (σ) с указанием количества наблюдений (n); в случаях, когда распределение существенно отличалось от нормального, использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR, ограниченный 25-м и 75-м перцентилями).

Сравнительный анализ данных, распределение которых соответствовало нормальному закону, проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) для независимых выборок, при этом предварительная оценка гомогенности дисперсий осуществлялась с помощью критерия Брауна-Форсайта. Для анализа зависимых данных (повторные измерения) применялся дисперсионный анализ с повторными измерениями (Repeated Measures ANOVA), а проверка на сферичность дисперсий выполнялась с использованием теста Моучли, с последующей корректировкой по критерию Гейссера-Гринхауса при выявлении нарушений.

В случае установления статистически значимого эффекта фактора, для попарного сравнения групп («пост-хок» тест) использовался критерий Тьюки.

Для сравнения данных, не соответствующих условиям параметрического анализа, применялись непараметрические методы: для трех и более независимых групп использовался критерий Краскела-Уоллиса, а для последующих «пост-хок» сравнений – критерий Данна с поправкой на множественные сравнения; для сравнения двух независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни.

Во всех случаях критический уровень статистической значимости устанавливался на уровне $p \leq 0{,}05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Бактериологический метод

На первом этапе экспериментальной работы была проведена оценка антимикробной активности исследуемых гидролатосодержащих гелей в условиях *in vitro* в отношении тест-штамма *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

Методом серийных микродилюций была определена минимальная подавляющая концентрация (МПК) препаратов. Для геля на основе гидролата чабера горного (от лат. *Satureja montana L*) она составила 0,625% (объем / объем), что свидетельствует о выраженном бактерицидном эффекте. Для геля на основе гидролата душицы обыкновенной (от лат. Origanum vulgare L) МПК была несколько выше – 1,25% (объем / объем), что указывает на менее выраженное, но достоверное антимикробное действие.

На основании предварительных, а также экспериментальных результатов *in vitro,* мы подтвердили наличие прямого бактериостатического эффекта у обеих фитокомпозиций, что согласуется с известными литературными данными о высокой активности фенольных монотерпенов (карвакрола и тимола), входящих в их состав.

Бактериологическое исследование *in vivo* проводилось для количественной оценки бактериальной контаминации ожоговых ран на различных сроках эксперимента (согласно дизайну исследования, секция 2.1.2 раздела «Материалов и методов»). Количественное определение микробной нагрузки выполнялось по числу колониеобразующих единиц (КОЕ) в грамме ткани (КОЕ / г), выделенной из биоптатов ожоговой поверхности кожи.

В исходной точке (через 24 часа после инфицирования, до начала терапии) все инфицированные группы: группа II (ожог + инфекция без лечения), группа III (ожог + стандартная терапия), группа IV (ожог + лечение гелем с *Satureja montana L*) и группа V (ожог + лечение гелем с *Origanum vulgare L*) – имели высокий уровень

бактериальной контаминации (порядка 10^7 КОЕ/г ткани), что свидетельствовало о стабильном формировании модели стафилококковой инфекции (Таблица 3).

На 3-е сутки после начала лечения динамика бактериальной нагрузки продемонстрировала выраженные различия между группами. У животных группы II (без терапии) сохранялось значительное количество бактерий: в среднем $9,8 \times 10^6$ КОЕ / г (что связано с отсутствием естественной санации раны). В группе III (терапия борной кислотой, мазью Левомеколь и раствором Бетадина) отмечалось умеренное снижение уровня бактериальной контаминации (до $5,1 \times 10^6$ КОЕ / г), что отражало ограниченную эффективность традиционной схемы ухода за ожоговой поверхностью.

На этом фоне в группах, получавших фитотерапевтические средства, наблюдалось более выраженное снижение количества микроорганизмов. Так, в группе IV (гель с гидролатом *Satureja montana L*) показатель снизился до $2,3 \times 10^6$ КОЕ / г, а в группе V (гель с гидролатом *Origanum vulgare L*) – до $3,9 \times 10^6$ КОЕ / г. Различия между этими группами и контролем инфекции (группа II) носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

К 14-м суткам эксперимента в группе IV наблюдалось почти полное устранение возбудителя: уровень бактериальной контаминации снизился до $1,2 \times 10^4$ КОЕ / г, что приближалось к значениям, зафиксированным в группе I (интактный контроль), где рост бактерий не обнаруживался на протяжении всего наблюдения. Это снижение было статистически значимым по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,001$). В группе V также отмечено выраженное снижение бактериальной нагрузки: до $8,0 \times 10^4$ КОЕ/г ($p < 0,01$ по сравнению с группами II и III), что указывает на выраженный антимикробный эффект душицы, хотя несколько менее выраженный, чем у чабера. В то же время группа III сохраняла умеренный уровень бактериальной контаминации ($1,8 \times 10^6$ КОЕ / г), а группа II (без терапии) характеризовалась стойким присутствием инфекции – $7,0 \times 10^6$ КОЕ / г.

Таблица 3. Бактериальная нагрузка (КОЕ/г ткани) в ожоговых ранах у животных различных экспериментальных групп на разных сроках наблюдения.

Группа	**Исходный уровень**	**3 сутки**	**7 сутки**	**14 сутки**
Группа I	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Группа II	$1{,}20 \times 10^7$	$9{,}80 \times 10^6$	$8{,}52 \times 10^6$	$6{,}9 \times 10^6$
Группа III	$1{,}09 \times 10^7$	$5{,}14 \times 10^6$	$3{,}07 \times 106$	$1{,}88 \times 10^6$
Группа IV	$1{,}32 \times 10^7$	$2{,}32 \times 10^6$*	$7{,}20 \times 10^5$**	$1{,}21 \times 10^4$***
Группа V	$1{,}21 \times 10^7$	$3{,}99 \times 10^6$*	$1{,}58 \times 10^6$*	$8{,}01 \times 10^4$**

Примечание. Статистически значимые различия обозначены символами: * – $p < 0{,}05$ по сравнению с группой II; ** – $p < 0{,}01$ по сравнению с группами II и III; *** – $p < 0{,}001$ по сравнению с группами II, III и V.

3.2. Биохимическое исследование

На исходном этапе наблюдения (до моделирования ожога) показатели сывороточных ферментов и азотистых метаболитов у животных всех экспериментальных групп находились на сопоставимом уровне. Активность АлАТ, АсАТ, а также концентрации креатинина и мочевины не выходили за физиологические пределы, что свидетельствовало об отсутствии исходных нарушений функции печени и почек. Из эксперимента были исключены животные ($n = 2$) с клинически неоднородной реакцией и атипичным биохимическим профилем; им на замену были введены кролики с нормальными параметрами, что позволило сохранить чистоту выборки и воспроизводимость результатов.

Несмотря на то, что забор крови осуществлялся в динамике на всех временных интервалах, в дальнейшем для анализа выделены три ключевые фазы системного ожогового ответа: острая (3 сутки), подострая (7 сутки) и стадия восстановления (14 сутки). Десятые сутки в текстовом описании не рассматриваются отдельно, поскольку промежуточные значения укладывались в общую тенденцию. Контрольная группа на всех этапах исследования сохраняла

стабильный биохимический фон и использовалась как физиологическая точка сравнения.

На 3 сутки после инициации ожогового повреждения у животных с ожогом и инфекционно-воспалительным осложнением отмечен отчётливый реактивный сдвиг в сторону поражения печени и почек: повышение активности АлАТ до 72 ± 4,4 Ед/л и АсАТ до 86 ± 3,6 Ед/л, а также увеличение концентраций креатинина (1,4 ± 0,1 мг/дл) и мочевины (20,1 ± 1,5 мг/дл). Несмотря на выраженность реакции, значения не превышали порога субклинических отклонений, что позволяет говорить преимущественно о функциональной дизрегуляции, а не о грубой структурной деструкции ткани.

В тоже время, при применении гидролат-содержащих гелей отклонения АлАТ / АсАТ и азотистых метаболитов были заметно ниже, чем у нелеченых животных ($p < 0.05$), что может свидетельствовать о снижении выраженности системного воспаления и частичном органопротективном эффекте. Группа стандартной терапии демонстрировала промежуточный результат (улучшение выражено, но менее существенно, чем при использовании растительных гидрогелей).

Наиболее выраженное восстановление зарегистрировано у животных на 7 сутки исследования. У кроликов, получавших гель на основе *Satureja montana L.*, активность АлАТ снизилась до 40 ± 1,9 Ед/л, АсАТ – до 52 ± 0,8 Ед/л, а концентрации креатинина (1,2 ± 0,2 мг/дл) и мочевины (18,3 ± 0,5 мг/дл) практически соответствовали уровню контрольных значений. В группе применения гидрогеля на основе *Origanum vulgare L.* фиксировали сходную, но менее выраженную динамику. В группе стандартного лечения наблюдалась более медленная нормализация показателей, тогда как в инфицированной группе без терапии сохранялся умеренно повышенный уровень ферментов и азотистых соединений, отражая продолжающийся системный ответ на травму.

К концу наблюдения (14 сутки) у всех леченых животных биохимические параметры не отличались от физиологических значений.

Таблица 4. Динамика биохимических показателей сыворотки крови (АлАТ (Ед/л), АсАТ (Ед/л), креатинин (мг/дл) и мочевина (мг/дл)) лабораторных животных на различных сроках исследования.

Группа	Исходный уровень	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Группа I	АлАт: 34±2,8 АсАТ: 40±3,6 Креатинин: 0,8±0,2 Мочевина: 18,4±1,2	АлАт: 39±5,1 АсАТ: 37±2,5 Креатинин: 1.1±0.3 Мочевина: 17.8±0.8	АлАт: 36±1,1 АсАТ: 42±1,9 Креатинин: 0,92±0,4 Мочевина: 18,0±0,8	АлАт: 37±2,5 АсАТ: 38±2,0 Креатинин: 0,7±0,1 Мочевина:18,5±1,0
Группа II	АлАт: 33,6±3,0 АсАТ: 40,4±5,0 Creatinine: 0,82±0,4 Мочевина: 16,9±2,0	АлАт: 72±4,4* (p =0.033) АсАТ: 86±3,6** (p =0.0021) Креатинин: 1,4±0,1 Мочевина: 20,1±1,5** (p =0.0041)	АлАт: 52±6,2* (p =0.031) АсАТ: 61±6,0** (p =0.008) Креатинин: 1,6±0,2 Мочевина: 20,4±1,3	АлАт: 37±1,4 АсАТ: 45±4,0 Креатинин: 1,0±0,1 Мочевина:19,2±1,0
Группа III	АлАт: 33,1±4,0 АсАТ: 39,9±3,0 Креатинин: 0,78±0,4 Мочевина: 17,2±1,5	АлАт:58±5,0* (p =0.027) АСТ: 73±1,6 Креатинин: 1,2±0,1** (p =0.01) Мочевина: 21,5±2,2	АлАт: 44±2,1 АСТ: 56±4,0 Креатинин: 1,4±0,1 Мочевина: 21,0±1,0	АлАт: 38±3,7 АСТ: 42±3,0 Креатинин: 0,9±0,3 Мочевина:17,4±0,8
Группа IV	АлАт: 35,1±1,0 АсАТ: 40,3±4,6 Креатинин: 0,85±0,3 Мочевина: 18,0±2,0	АлАт: 53±7,1$^{\#}$ (p =0.0049) АсАТ: 66±3,0$^{\#}$ (p =0.0035) Креатинин: 1,4±0,1 Мочевина: 20,0±0,5	АлАт: 40±1,9 АсАТ: 52±0,8$^{\#}$ (p =0.003) Креатинин: 1,2±0,2 Мочевина: 18,3±0,5	АлАт: 31±1,2 АсАТ: 46±4,0 Креатинин: 1,1±0,1 Мочевина:14,4±2,2
Группа V	АлАт: 38,0±3,0 АсАТ: 32,6±2,6 Креатинин: 1,4±0,2 Мочевина: 15,3±2,2	АлАт: 57±4,5$^{\#}$ (p =0.0041) АсАТ: 62±2,1$^{\#}$ (p =0.0021) Креатинин: 1,4±0,3 Мочевина: 17,4±2,0	АлАт: 48±1,0 АсАТ: 48±2,7$^{\#}$ (p =0.0021) Креатинин: 1,0±0,2 Мочевина: 19,4±0,7* (p =0.042)	АлАт: 33±2,4 АсАТ: 29±2,0 Креатинин: 0,6±0,2 Мочевина:16,4±2,5

Примечание. Статистический анализ проводился с использованием двухстороннего дисперсионного анализа ANOVA, за которым следовал специальный тест Тьюки для множественных сравнений: * p <0,05, ** p <0,01 по сравнению с группой I (контроль). $^{\#}$ p <0,05, $^{\#\#}$ p <0,01 по сравнению со II группой. Все данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

Дополнительно была проведена оценка сывороточных уровней ключевых воспалительных медиаторов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и С-реактивного белка, в динамике на 3, 7 и 14 сутки после ожоговой травмы (причем, было проанализировано два экспериментальных протокола: моно-ожог и ожог вместе с контаминацией *S. aureus*), что позволило проследить интенсивность и разрешение системного воспалительного ответа у животных разных экспериментальных групп (Рисунок 14, Рисунок 15).

На третьи сутки после экспериментального моделирования моно-ожога уровень воспалительных маркеров достиг пика у животных без лечения (группа II), что отражало выраженный системный воспалительный ответ.

Наиболее значимое снижение концентраций цитокинов было зафиксировано в группе IV (*Satureja montana L.*), далее по эффективности следовала группа V (*Origanum vulgare L.*). В группе III (Бетадин + Левомеколь) отмечалась умеренная положительная динамика. К седьмым суткам группа IV сохраняла минимальные уровни цитокинов и С-реактивного белка, в группе V прослеживалась аналогичная тенденция, в то время как значения в группе II оставались повышенными. К четырнадцатым суткам показатели цитокинов и СРБ у животных группы IV практически вернулись к исходному уровню, что свидетельствовало о почти полном купировании воспалительного процесса. В группе V также отмечено существенное улучшение, однако значения оставались немного выше фоновых.

В группе без лечения динамика была минимальной, там уровень воспалительных маркеров сохранялись на повышенных уровнях.

Термическое повреждение кожи с последующей бактериальной контаминацией *S. aureus* вызвало выраженный системный воспалительный ответ, который наиболее ярко проявлялся у животных с ожогом без лечения (группа II) на третьи сутки эксперимента. В этот период концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α), а также С-реактивного белка (СРБ) достигали максимальных значений с отклонением от исходного уровня ($p < 0{,}001$), что отражало фазу острой воспалительной реакции.

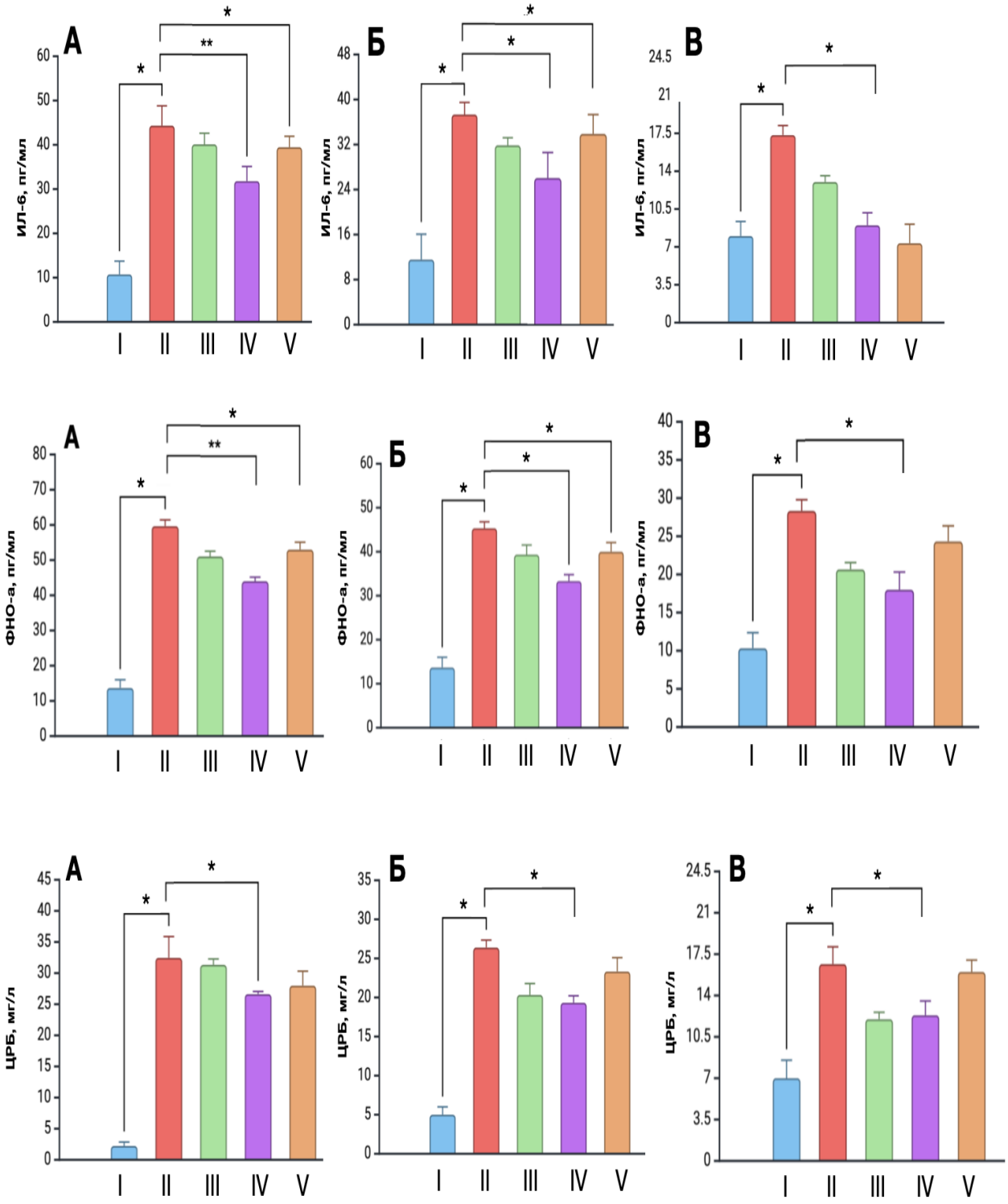


Рисунок 14 – Биохимические изменения уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Группа пронумерованы согласны дизайну исследования. Данные представлены для трёх временных точек: А – 3 сутки; Б – 7 сутки и В – 14 сутки. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистически значимые различия обозначены символами: $^{*}p < 0,05$ и $^{**}p < 0,01$.

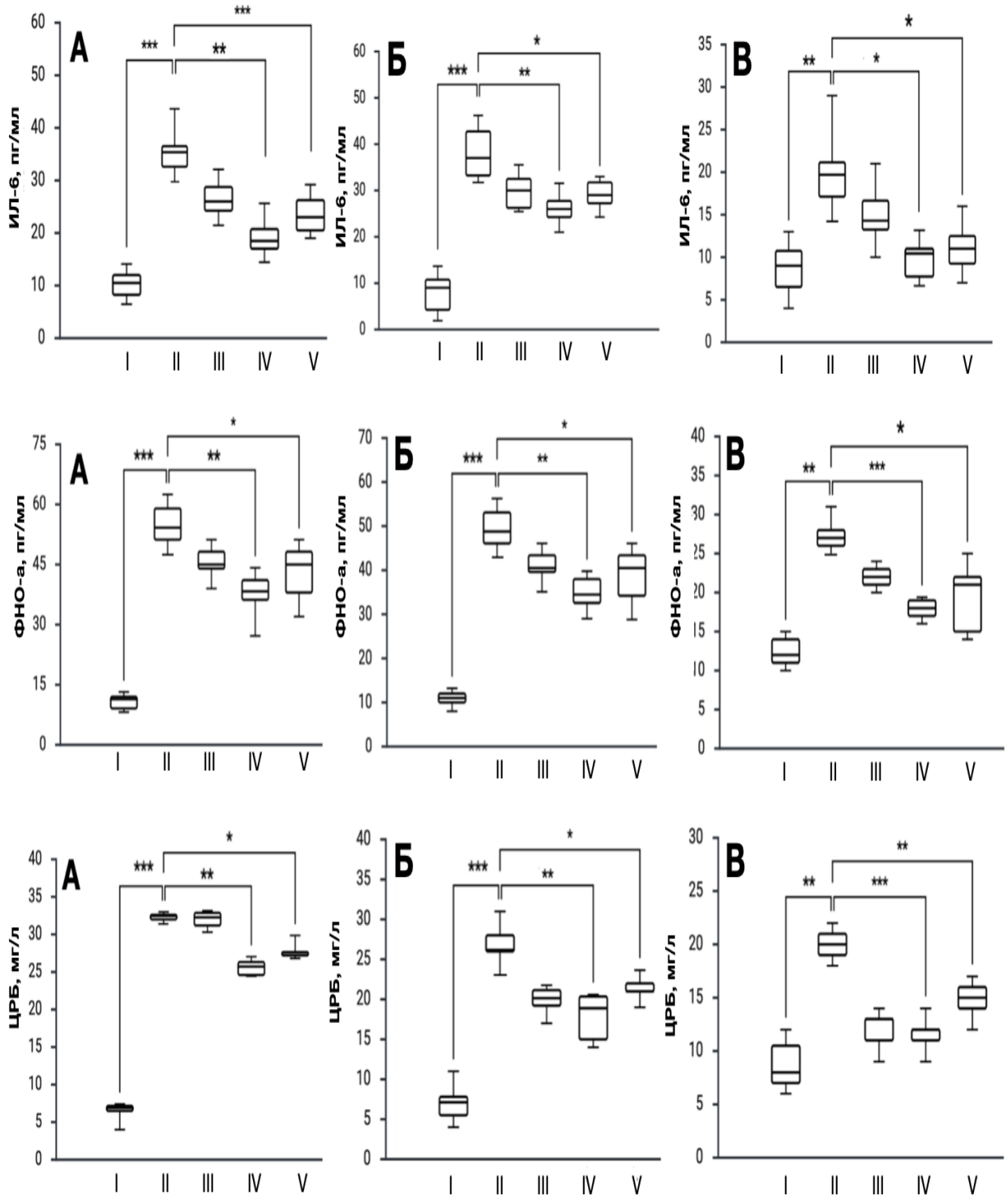


Рисунок 15 – Биохимические изменения уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Группа пронумерованы согласны дизайну исследования. Данные представлены для трёх временных точек: А – 3 сутки; Б – 7 сутки и В – 14 сутки. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистически значимые различия обозначены символами: $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$ и $^{***}p < 0,001$.

В отличие от группы II, животные, получавшие обработку гидролатами (*Satureja montana L* и *Origanum vulgare L*), демонстрировали сниженный уровень воспалительных маркеров уже на третьи сутки наблюдения. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект наблюдался в группе IV (*Satureja montana L.*), где концентрации ИЛ-6 и СРБ оставались существенно ниже, чем у животных без лечения ($p < 0,01$). Группа V (*Origanum vulgare L.*) показывала аналогичную динамику, однако менее выраженную. Стандартная терапия обеспечивала умеренное снижение воспалительных показателей, уступая по эффективности гидролат-содержащим гелям.

К седьмым суткам группа IV сохраняла минимальные уровни провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, демонстрируя наиболее устойчивую положительную динамику среди всех лечёных групп ($p < 0,01$). Группа V также характеризовалась снижением воспалительной нагрузки ($p < 0,05$), тогда как у животных группы II показатели оставались значительно повышенными.

К четырнадцатым суткам у животных, получавших *Satureja montana L.*, уровни всех маркеров практически не отличались от контрольных значений, что свидетельствовало о близком к полному купировании системного воспаления. В параллели, в группе *Origanum vulgare L.* фиксировали восстановительной активности организма на острое воспаление, хотя показатели несколько превышали физиологическую норму. В противоположность этому, у животных без лечения воспалительные маркеры продолжали оставаться повышенными, указывая на сохраняющийся воспалительный процесс, несмотря на постепенное снижение их уровней к окончанию двухнедельного периода.

3.3. Оценка маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

При оценке маркеров окислительного статуса в гомогенате кожи (оценивали зону ожогового повреждения) во всех экспериментальных группах зафиксированы

выраженные изменения основных редокс-маркеров по сравнению с интактным контролем.

На основании количественных значений анализа маркеров: SOD, MDA и GSH были рассчитаны медианные показатели, после чего для удобства анализа значения контрольной группы на 3-и, 7-е и 14-е сутки были приняты за 100% (Рисунок 16).

В течение эксперимента отмечалось достоверное повышение уровня MDA в коже всех животных с ожоговой раной (группы II – V), тогда как концентрации SOD и восстановленного GSH существенно снижались.

На 3-и сутки наиболее значимый подъём MDA зарегистрирован в группе II (ожог без лечения) – увеличение в 3,2 раза относительно контроля ($p < 0,05$). В группе III, получавшей стандартную терапию, повышение составило 2,5 раза. В группах IV и V, где использовали гидролаты *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*, значения MDA были ниже в 2,21 и 2,39 раза соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

К 7-м и 14-м суткам наблюдалось постепенное снижение уровня MDA во всех группах, однако наиболее быстрое восстановление показателей отмечено в группе IV (особенно выражено) и группе V.

Анализ гомогенатов кожи также выявил снижение уровней SOD и GSH на 3-и сутки у всех животных с ожогом. Минимальные значения SOD наблюдались у животных группы II – 41% от контроля ($p < 0,05$). Напротив, наилучшие значения антиоксидантного фермента выявлены в группах IV и V, где применяли гидролаты *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*; при этом использование *Satureja montana L* обеспечивало показатели, наиболее близкие к контрольным значениям.

Динамика SOD в ходе эксперимента была неоднозначной и зависела от состояния ожоговой раны и метода терапии. Скорость восстановления активности фермента в группах, получавших гидролаты, особенно *Satureja montana L.*, превосходила стандартное лечение. К 14-м суткам SOD в группе IV достигал 88% от контроля ($p < 0,05$), тогда как в группах III и V значения составили 72% и 75% соответственно, а уровни GSH – 86% и 90% ($p < 0,05$).

На 3-и сутки минимальные значения GSH также зафиксированы в группе II (снижение в 3 раза относительно контроля (p <0,05)). В группе III уровень GSH составлял 52% от контрольных значений. Наиболее высокие показатели GSH среди животных с ожоговой раной наблюдались в группах IV и V, где использовали гидролаты *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* – 66% и 59% соответственно (p <0,05). Далее, на 7-е и 14-е сутки, отмечался рост GSH во всех группах, наиболее выраженный в группах IV и V.

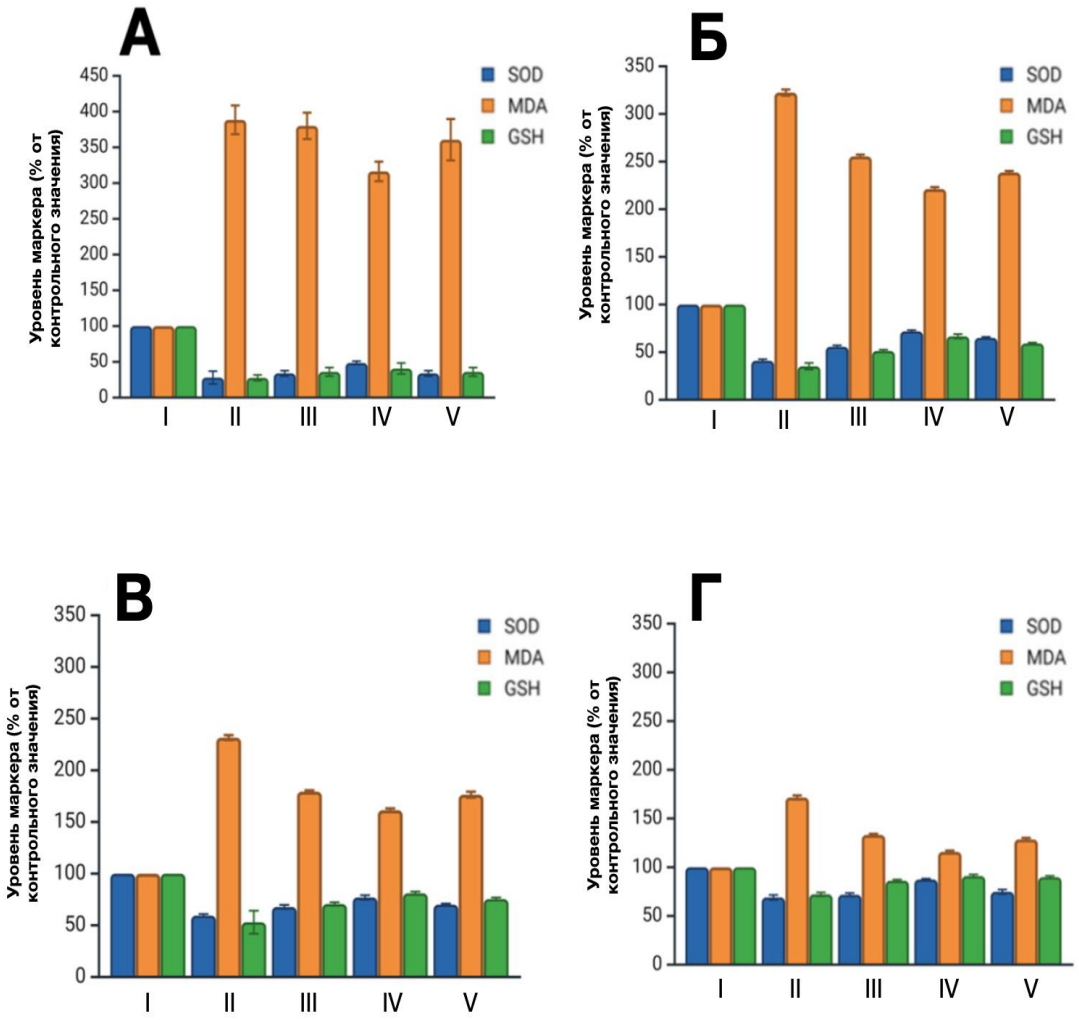


Рисунок 16 – Биохимические показатели редокс-маркеров: SOD – супероксиддисмутаза; MDA – малоновый диальдегид; GSH – восстановленный глутатион, в коже. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Данные представлены для четырёх временных точек: А – исходный уровень; Б – 3-и сутки; В – 7-е сутки и Г – 14-е сутки. Значения выражены в процентах относительно контрольной группы.

3.4 Оценка содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в гомогенате кожи

Количественная оценка воспалительных маркеров в гомогенате кожи показала значительное влияние применяемой терапии на уровни интерлейкина-1 (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) – ключевых провоспалительных цитокинов, а также интерлейкина-10 (ИЛ-10) – противовоспалительного цитокина (Рисунок 17).

ИЛ-1β является одним из ведущих регуляторов воспаления как на местном, так и на системном уровне и секретируется преимущественно иммунокомпетентными клетками, а также клетками, погибающими путём пироптоза. На 3-и сутки после повреждения его концентрация достоверно увеличивалась во всех экспериментальных группах, отражая фазу острого воспаления. Однако в группах III – V (с применением терапии) уровень ИЛ-1β был значительно ниже по сравнению с нелеченой группой II ($p < 0,05$). Высокая вариабельность полученных данных на этом этапе ограничивает возможность статистически уверенного дифференцирования эффективности методов лечения, однако минимальное медианное значение IL-1β зафиксировано в группе IV – 119,2 нг/г (гидролат *Satureja montana L.*). На 7-е сутки уровень IL-1β снижался во всех группах, наиболее выраженно в IV и V группах (89 и 92,5 нг/г соответственно, $p < 0,05$). К 14-м суткам медианное значение IL-1β в группе IV практически совпадало с контрольным: 21 нг/г, что свидетельствует о почти полном купировании воспалительной реакции. Менее выраженное снижение отмечено в группах III и V. В группе II уровень IL-1β оставался значительно повышенным даже через две недели, превышая контроль более чем в пять раз.

ФНО-α выступает универсальным провоспалительным маркером, регулирующим стадии острого и хронического воспалительного ответа. На 3-и сутки его концентрация существенно повышалась в образцах кожи групп II – V, что отражало активную фазу воспалительного процесса. На 7-е сутки содержание ФНО-α достоверно снижалось во всех терапевтических группах по сравнению с

группой II (p <0,05). Минимальные значения регистрировались в группах IV и V (30,9 и 33,3 нг/г соответственно). На 14-е сутки уровни ФНО-α в группах IV и V были близки к контрольным, при этом наиболее низкое значение вновь отмечено у животных, получавших *Satureja montana L.*

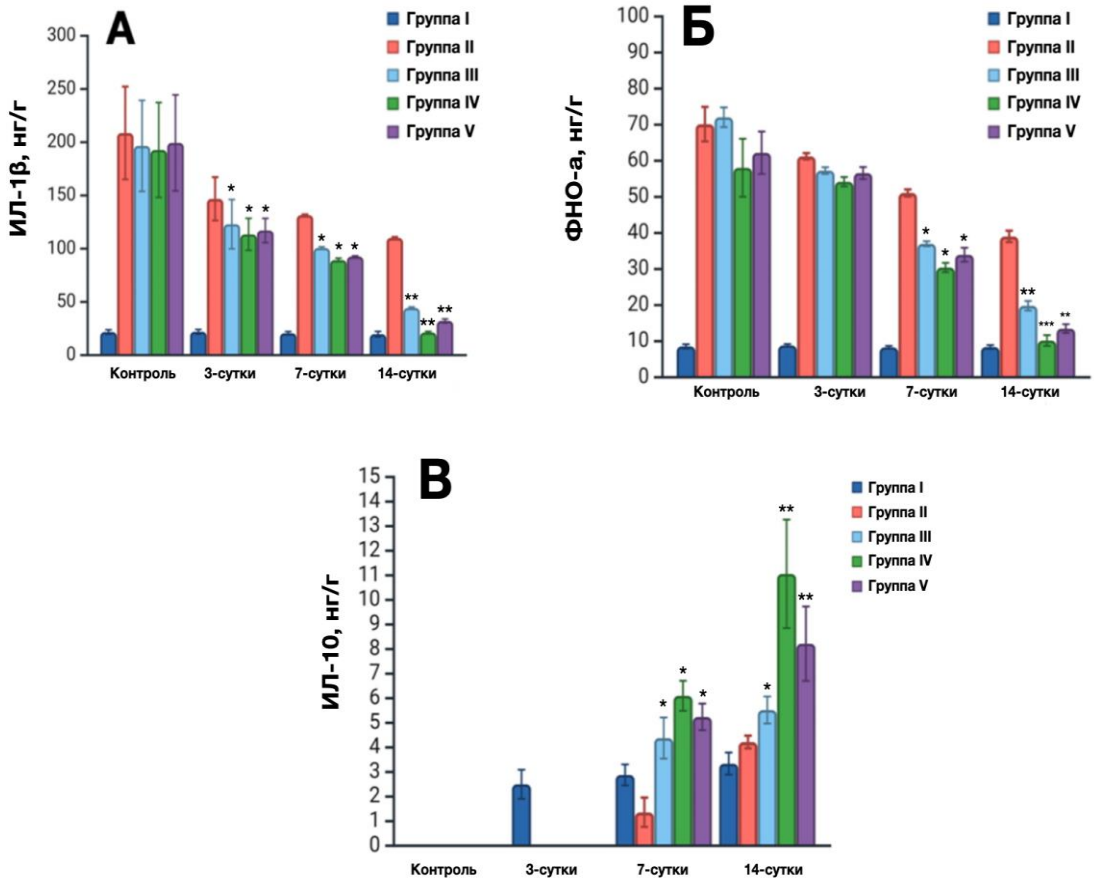


Рисунок 17 – Содержание воспалительных маркеров в гомогенате кожи на различных этапах эксперимента: (А) ИЛ-1β – интерлейкин-1β; (Б) ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; (В) ИЛ-10 – интерлейкин-10. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистически значимые различия обозначены символами: $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$ и $^{***}p < 0,001$.

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, подавляющий синтез и секрецию ИЛ-1 и ФНО-α. На 3-и сутки его концентрации в группах II – V находились ниже порога детекции, что не позволило провести корректную оценку (9.4 пг/мл, согласно протоколу изготовителя). На 7-е сутки концентрации ИЛ-10

увеличивались, наиболее выраженно в группе IV, достигая значения в 6,1 нг/г. К 14-м суткам медианный уровень ИЛ-10 в группе IV превышал контроль более чем в три раза (11 нг/г против 3,3 нг/г). В группах III и V значения были ниже, чем в группе *Satureja montana L.* – 5,6 нг/г при стандартной терапии и 8,3 нг/г при применении гидролата *Origanum vulgare L.*

Несмотря на то, что уровень ИЛ-10 в группе II был сопоставим с контрольным, одновременное повышение ИЛ-1 и ФНО-α указывает на продолжающееся активное воспаление.

3.4 Морфологическое исследование

3.4.1 Термическое повреждение кожи

Макроскопически во всех кожных биоптатах групп II – V в зоне термического повреждения отмечались характерные признаки коагуляционного некроза: участок ожога имел красновато-бурый оттенок, оставался сухим, плотным, лишённым эластичности, что соответствует фазе необратимого денатурационного повреждения дермального матрикса. На 7-е сутки у животных групп II и III сохранялось небольшое количество зеленовато-жёлтого экссудата на поверхности раневого ложа, частично персистируя до завершения эксперимента.

В отличие от них, у животных групп IV и, в несколько меньшей степени, V уже к 7-м суткам визуально регистрировались признаки активного восстановления кожного покрова: уменьшение площади дефекта, формирование грануляционного слоя и начало краевой эпителизации. К 14-м суткам у этих животных происходило практически полное замещение раневого дефекта с отсутствием видимых признаков инфекции. Наиболее медленное закрытие раны наблюдалось в группе II.

Микроскопическое исследование биоптатов кожи на 3-и сутки продемонстрировало для всех групп наличие массивного некротического субстрата, обширную диффузную инфильтрацию преимущественно гранулоцитарно-моноцитарными элементами, начальные фокусы формирования

грануляционной ткани и выраженную сосудистую гиперемию (Рисунки 18 – 22). В периферической зоне фиксировались реактивные изменения ядер эпителиоцитов и редкие апоптотические фигуры, что отражает раннюю фазу воспаления и гибели клеток с последующей активацией репаративного ответа.

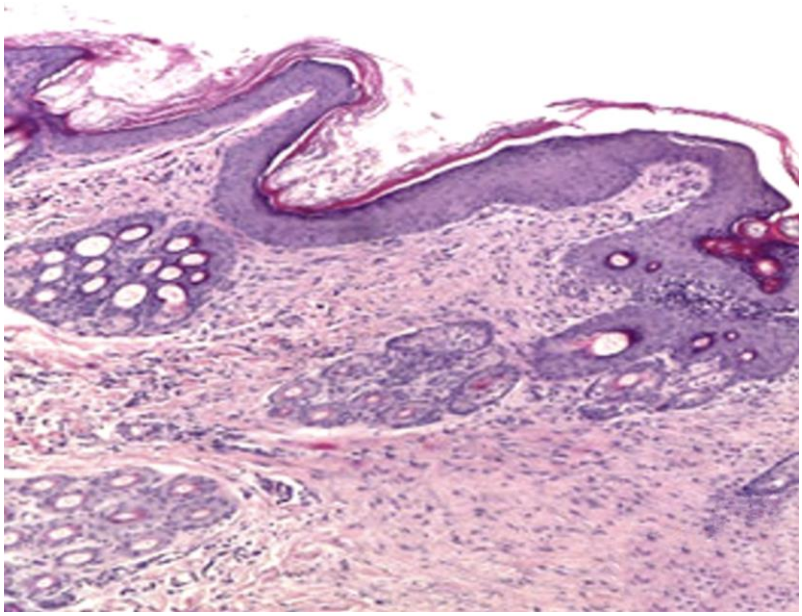


Рисунок 18 – Микропрепарат кожи контрольной группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

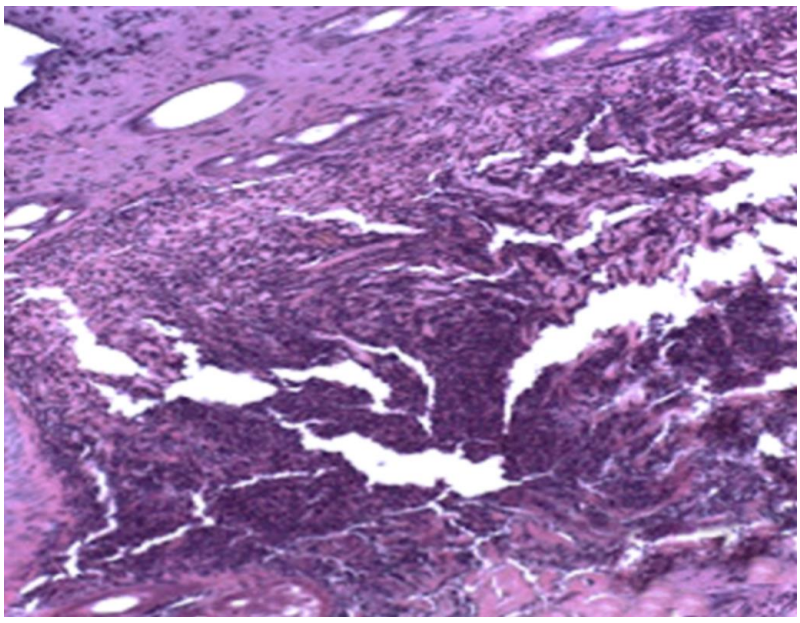


Рисунок 19 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

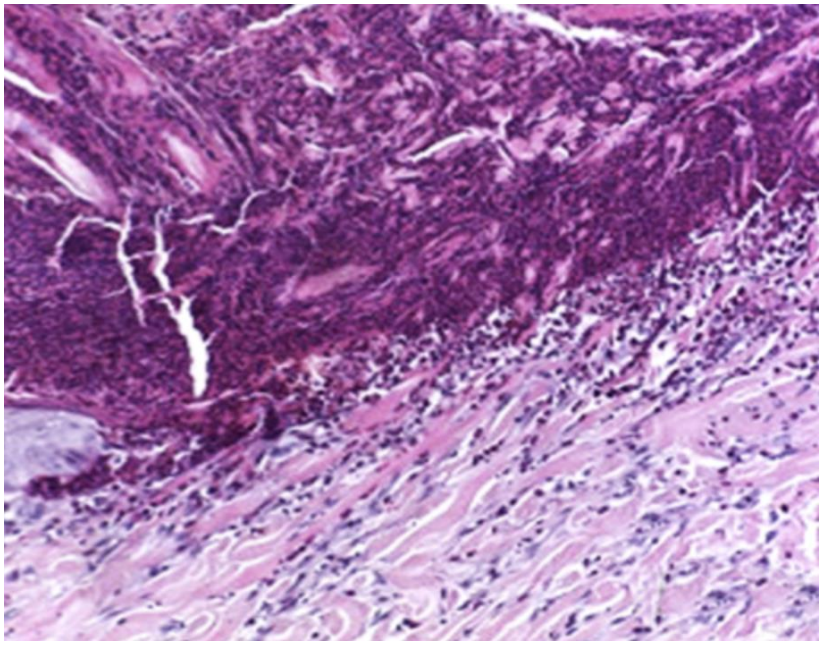


Рисунок 20 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

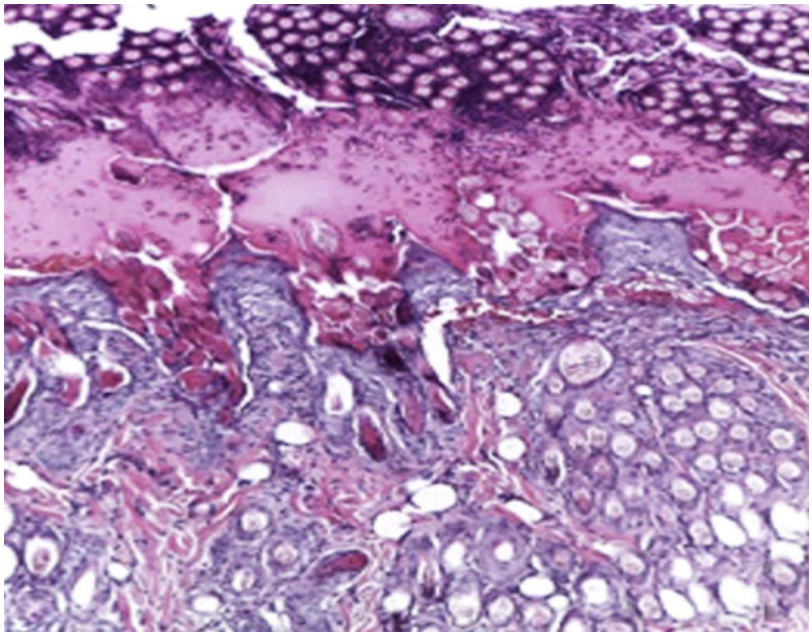


Рисунок 21 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

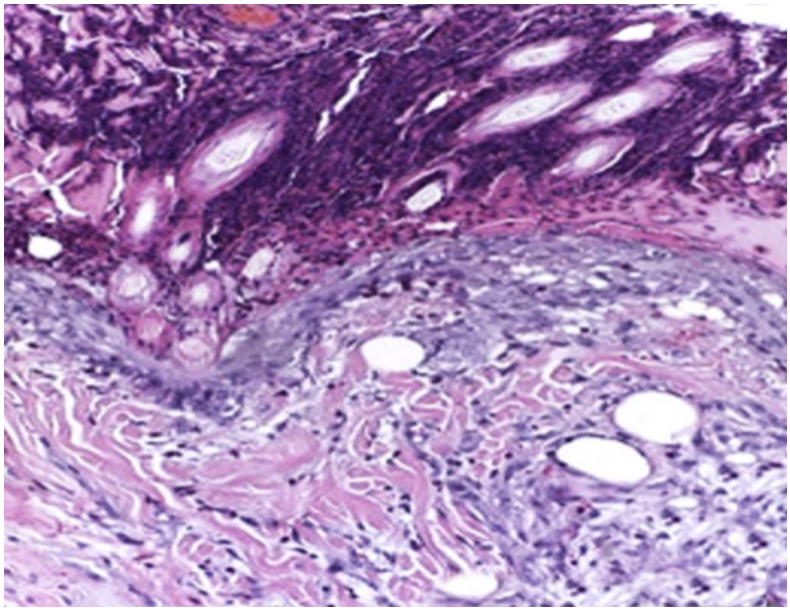


Рисунок 22 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

На 7-е сутки у всех животных наблюдались признаки перехода к стадии регенерации; мы фиксировали формирование коллагенсодержащего грануляционного матрикса, упорядочивание клеточной инфильтрации и рост эпителиального края (Рисунки 23 – 26). Однако наиболее выраженные морфогенетические признаки восстановления кожи выявлены у животных группы IV (*Satureja montana L.*): наблюдалась активная реэпителизация, снижение степени лейкоцитарной инфильтрации и более раннее восстановление компонентов дермально-эпидермального перехода. В образцах групп III (лечение Бетадином) и V (*Origanum vulgare L.*) подобные процессы также регистрировались, но были менее выражены. Наименее благоприятная динамика отмечена в группе II, где эпителиальный край оставался фрагментарным и недостаточно организованным.

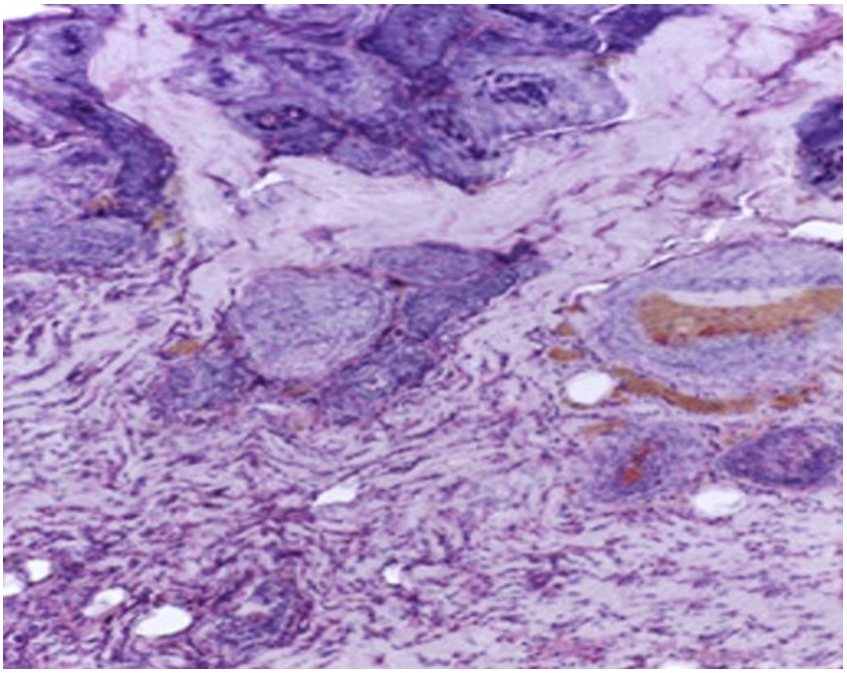


Рисунок 23 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

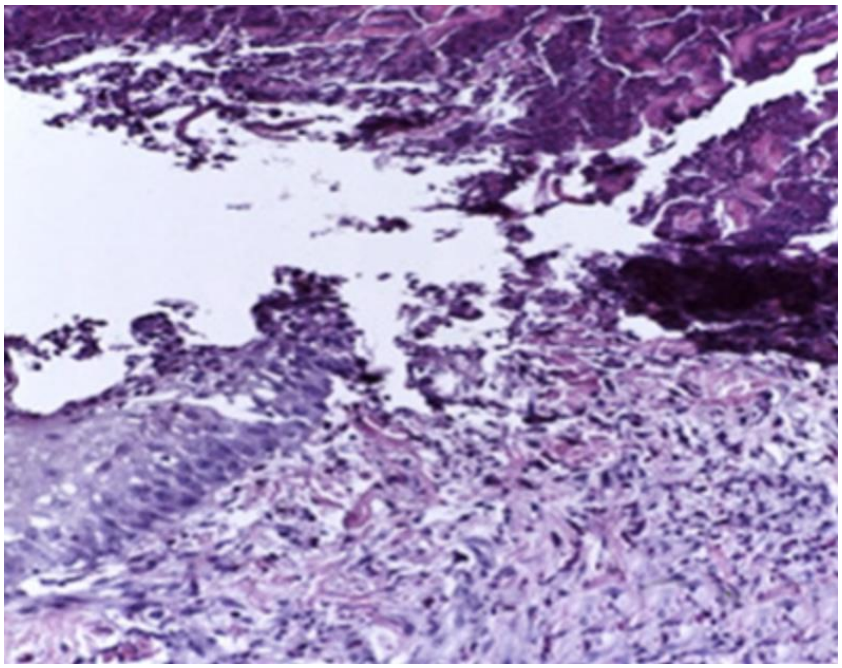


Рисунок 24 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

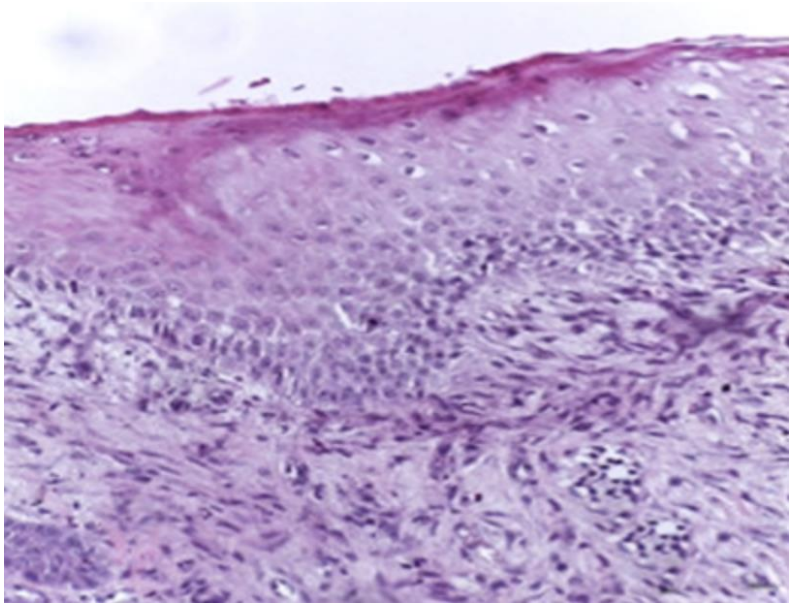


Рисунок 25 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

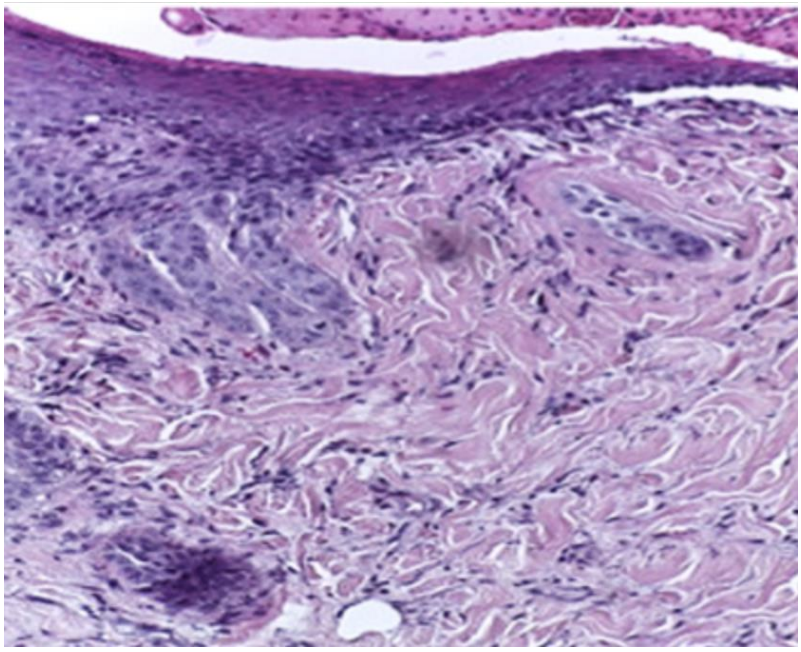


Рисунок 26 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

К 14-м суткам структура кожного покрова животных группы IV приближалась к нормальной гистоархитектонике: эпидермис был почти полностью восстановлен, воспалительная инфильтрация дермы сведена к минимуму, что свидетельствует о завершённой фазе репаративного ремоделирования (Рисунок

27). Сходная картина отмечалась в группе V, однако сохранялись очаги субэпидермальной лимфоидной инфильтрации, отражающие пролонгированное поствоспалительное ремоделирование (Рисунок 28). В группе III определялась неполная эпителизация и признаки продолжающегося воспаления (Рисунок 29). У животных группы II наблюдалась лишь начальная фаза краевой эпителизации с отсутствием полноценного восстановления дермо-эпидермального соединения (Рисунок 30).

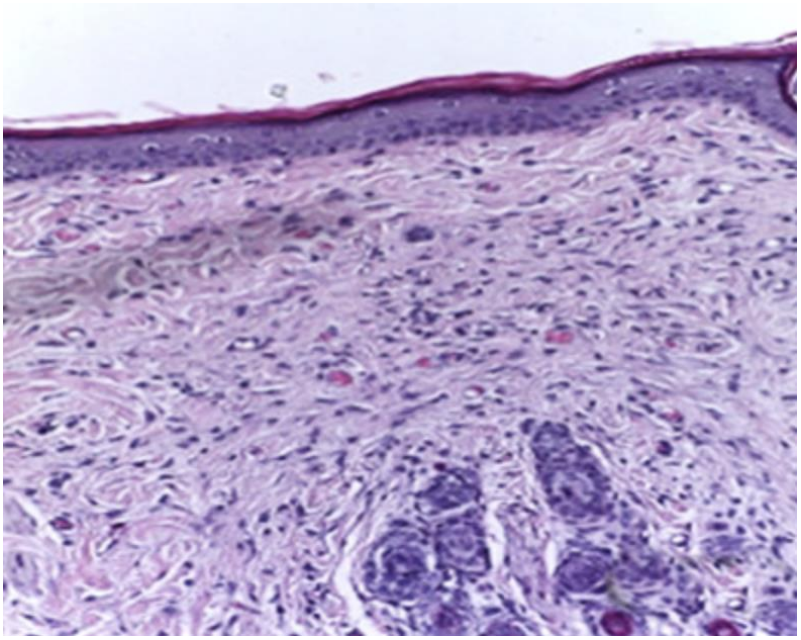


Рисунок 27 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

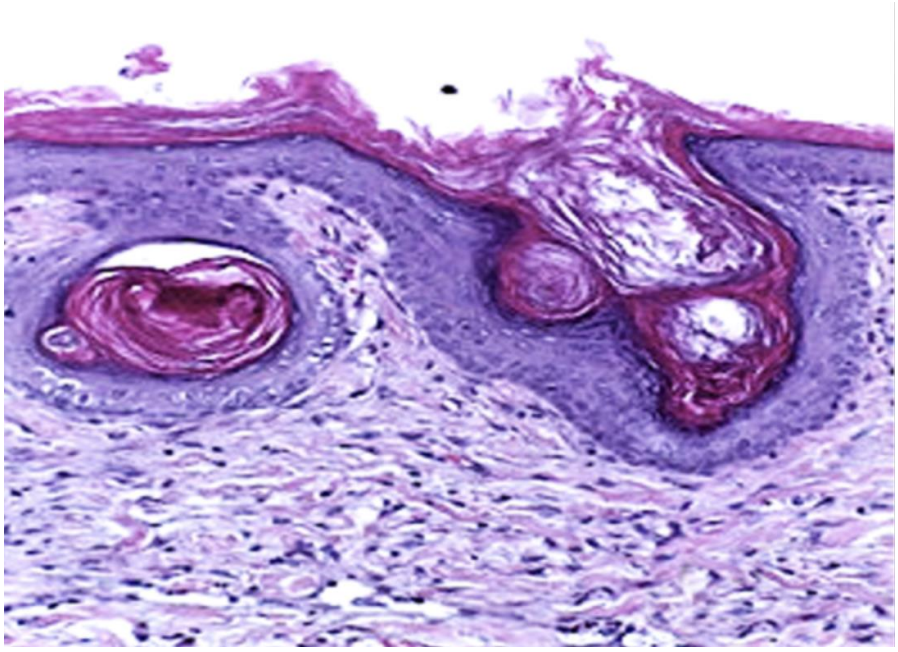


Рисунок 28 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

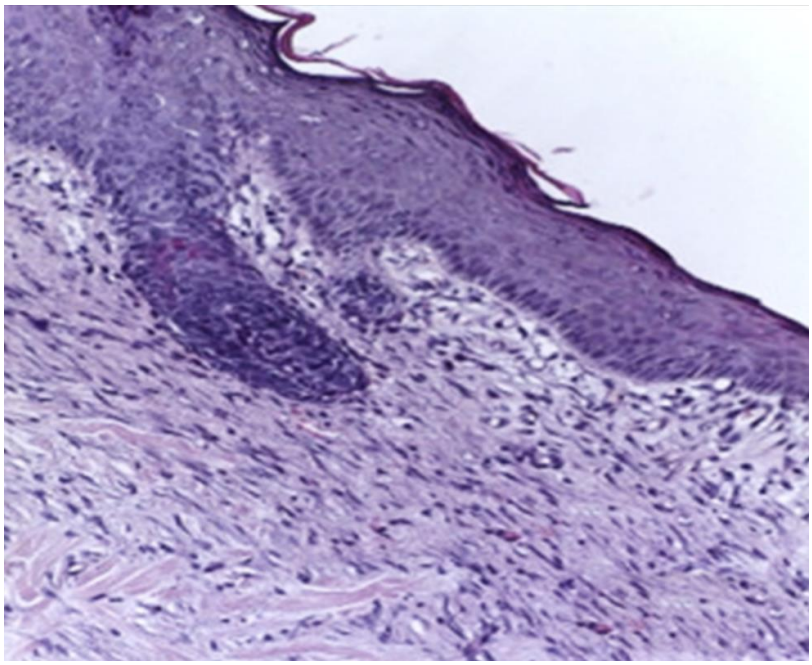


Рисунок 29 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

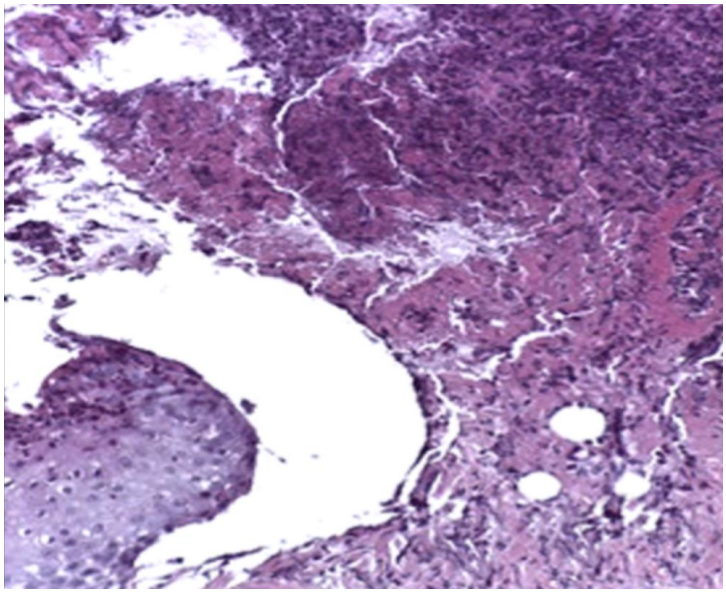


Рисунок 30 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

По данным окраски трихромом по Массону, на 3-и сутки у животных групп II – V отмечалась практически полная дезорганизация коллагеновых и эластиновых волокон в зоне ожогового повреждения (Рисунок 31 – 34).

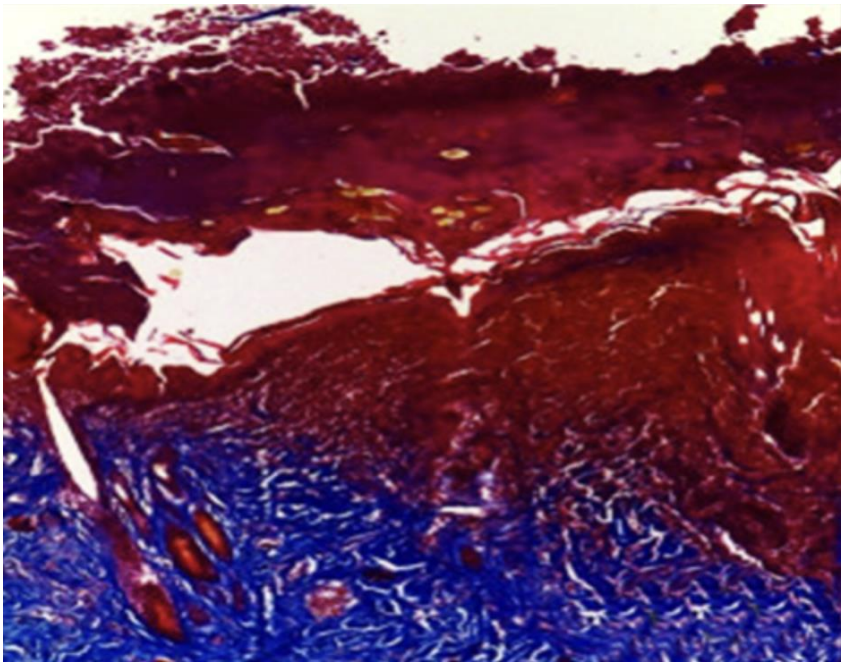


Рисунок 31 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 3 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

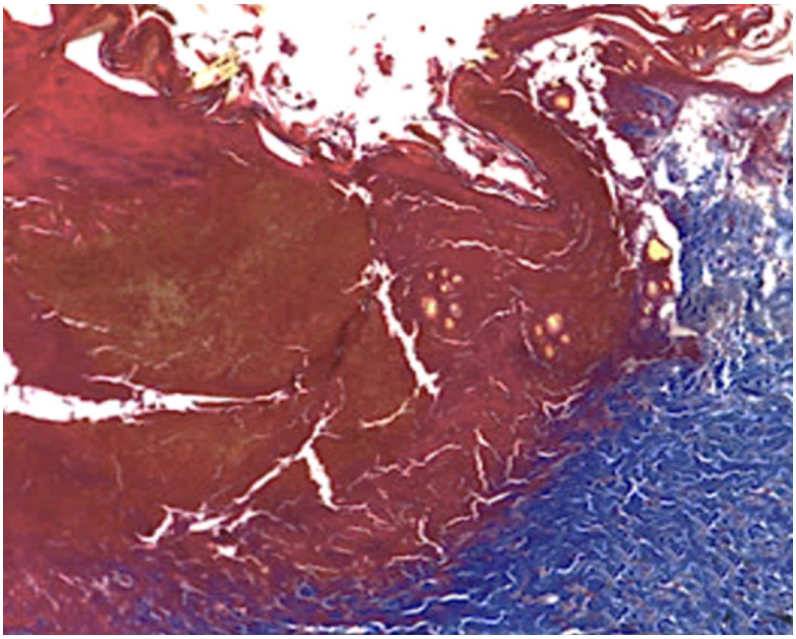


Рисунок 32 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 3 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

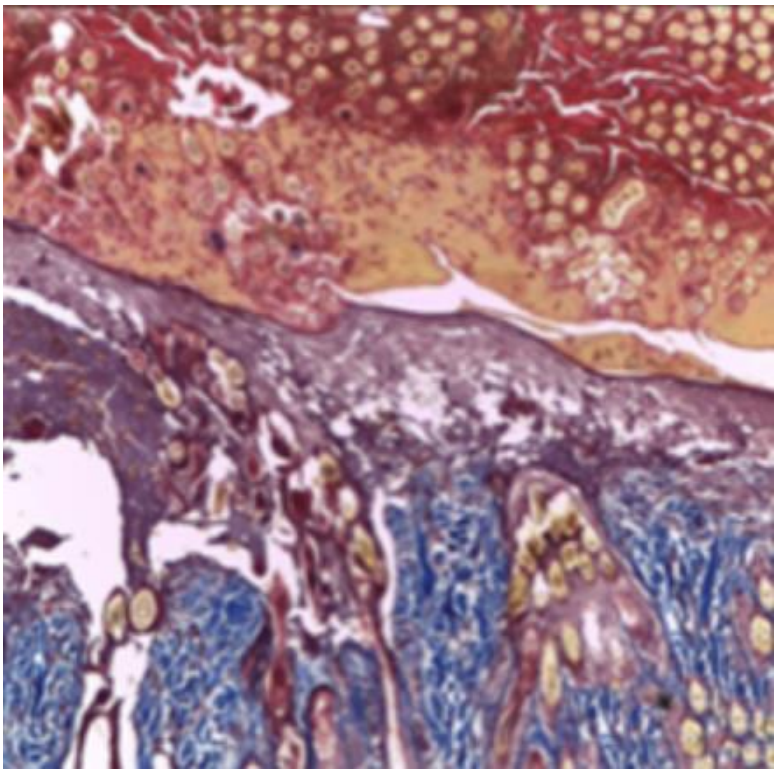


Рисунок 33 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 3 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

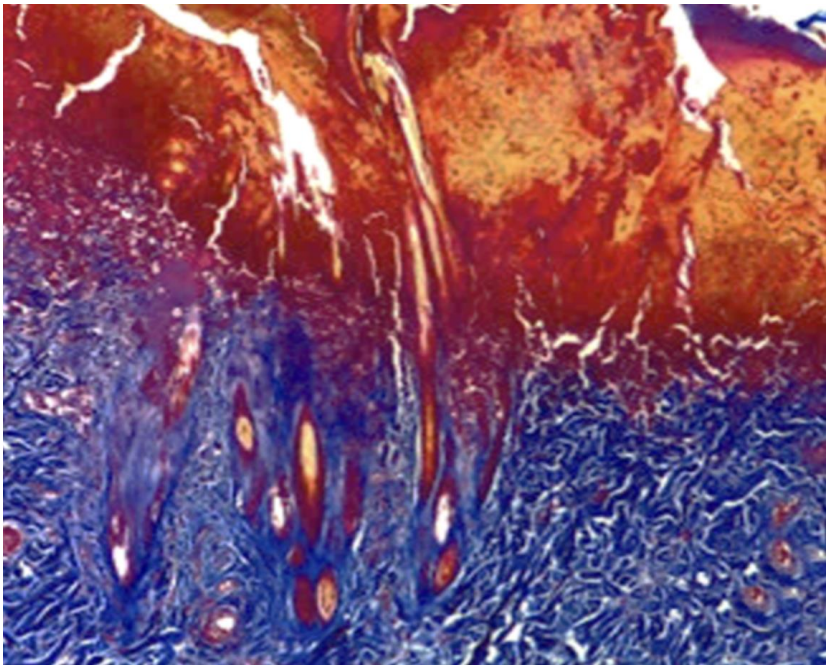


Рисунок 34 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 3 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

К 7-м суткам у всех экспериментальных групп наблюдались начальные признаки реорганизации внеклеточного матрикса, проявлявшиеся формированием участков вновь синтезированных коллагеновых волокон и снижением количества денатурированного коллагена (Рисунки 35 – 37). Наиболее выраженное накопление коллагена регистрировалось у животных группы *Satureja montana L.*: в зоне ожога выявлялись многочисленные мелкие пучки коллагеновых волокон, преимущественно локализованные по периферии дефекта (Рисунок 38).

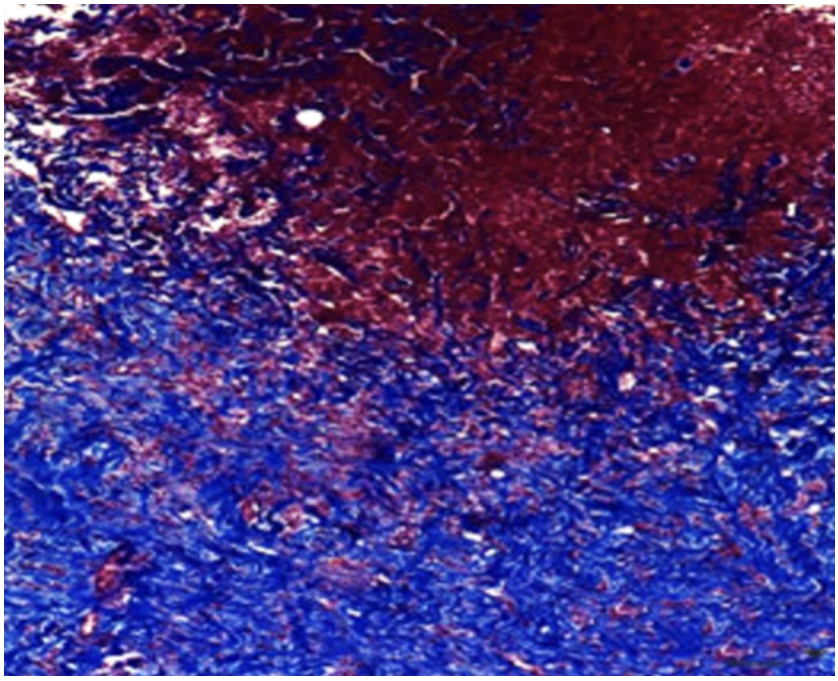


Рисунок 35 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 7 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

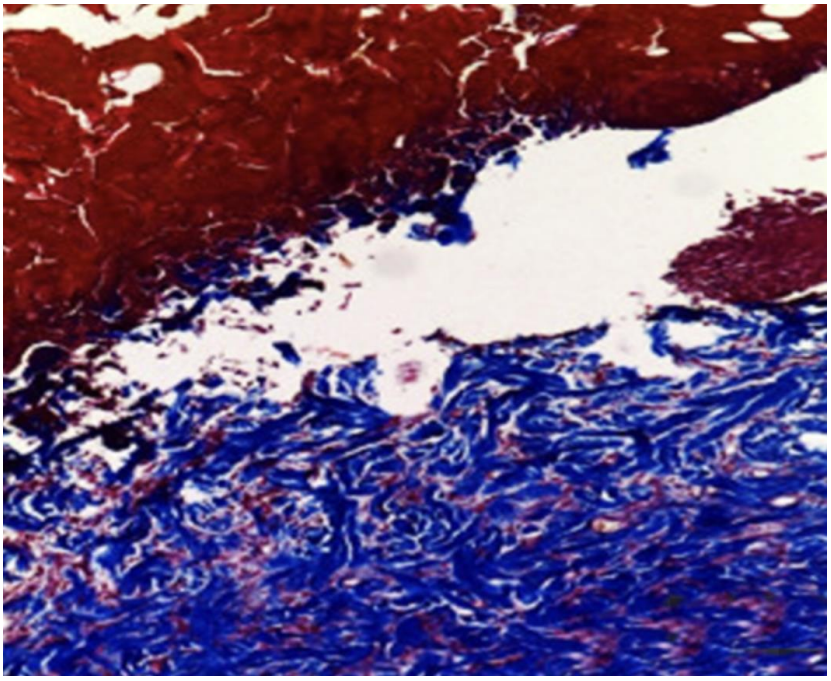


Рисунок 36 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 7 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

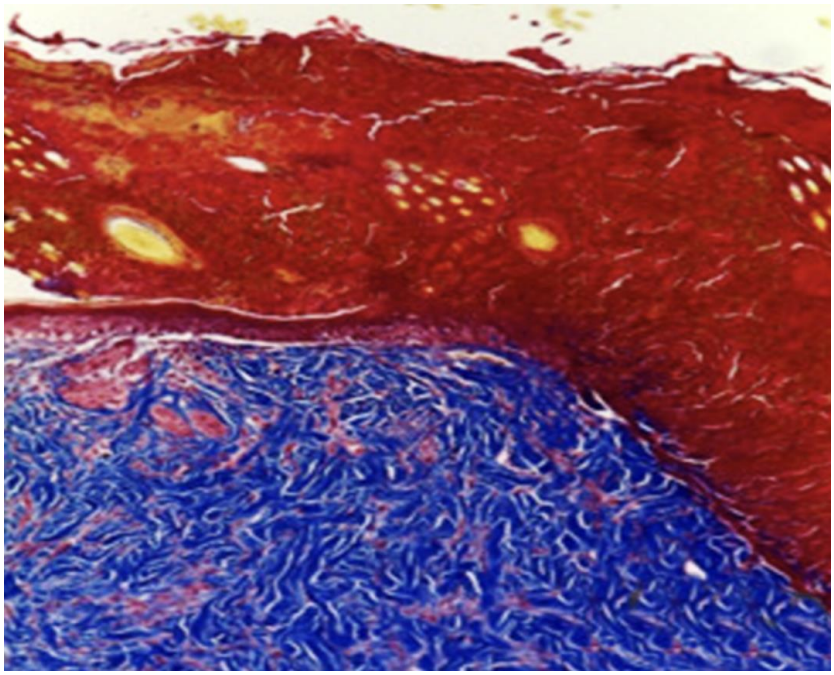


Рисунок 37 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 7 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

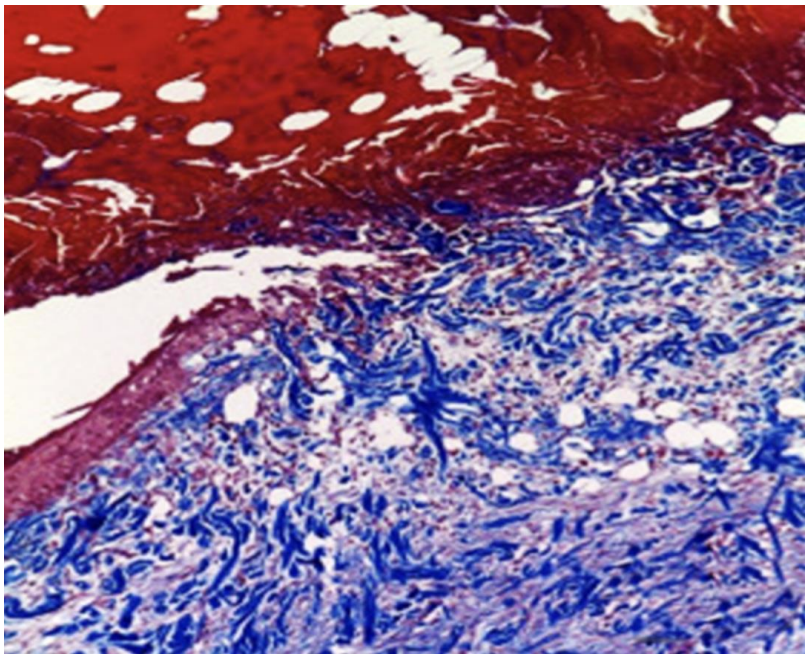


Рисунок 37 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 7 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

К 14-м суткам у животных IV-ой группы почти полностью восстанавливалась структура ретикулярной дермы, что отражало активное ремоделирование

межуточного вещества и зрелость синтезируемого коллагена (Рисунок 40). В группах III и V процессы перестройки дермы были выражены в меньшей степени (Рисунок 41, 42). Наиболее слабый синтез коллагеновых волокон отмечался в группе II – формировались лишь отдельные тонкие и изолированные участки коллагеновых структур (Рисунок 43).

В соответствии с морфологическими данными для каждой группы на протяжении всех экспериментальных точках была проведена комплексная оценка скорости заживления ожоговой раны с использованием шкалы Гринхалха (Рисунок 44).

Наиболее интенсивный процесс регенерации раны наблюдался в группе лечения гидролатами *Satureja montana L.* – 1 балл на 3-й день, 7 баллов на 7-й день и 11 баллов на 14-й день. Менее заметные, но сопоставимые результаты были получены в группах III и V. Наименьшие результаты по шкале Гринхалха были получены в образцах кожи II группы: 1 балл на 3-й день, 4 балла на 7-й и 9 баллов на 14-й день.

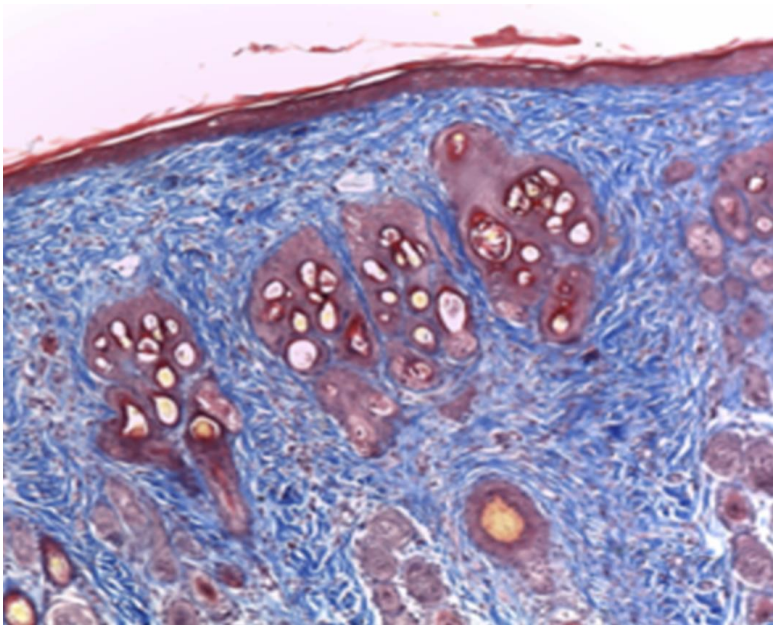


Рисунок 40 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 14 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

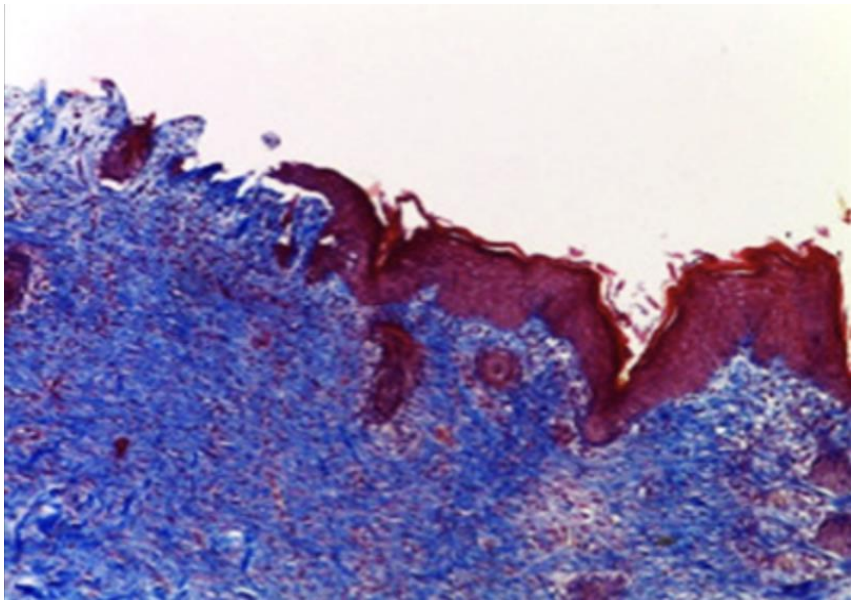


Рисунок 41 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 14 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

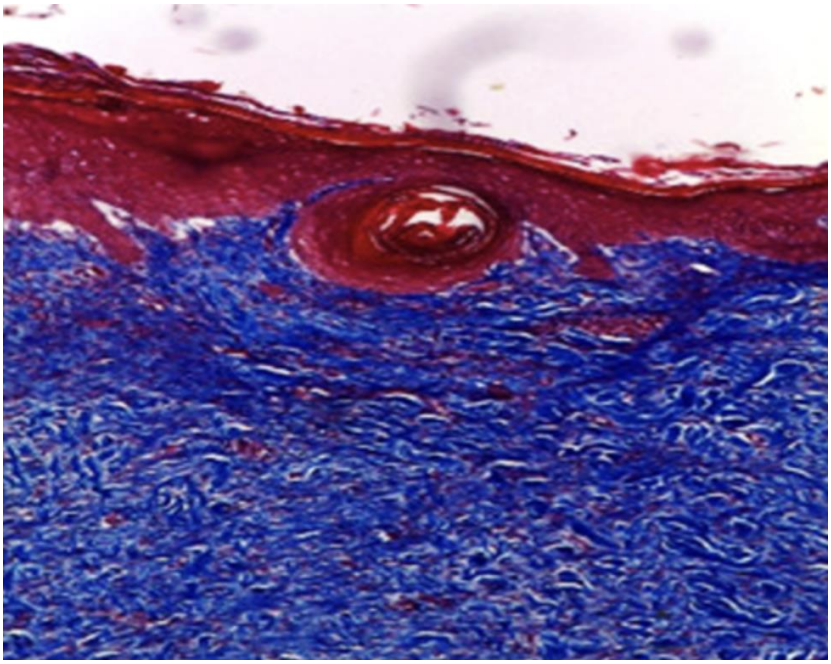


Рисунок 42 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 14 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

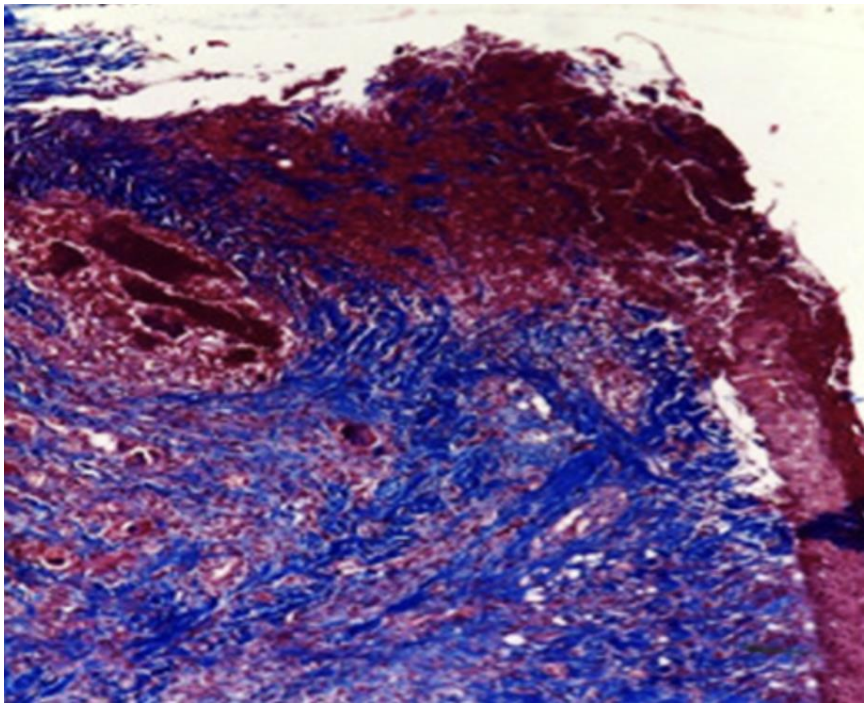


Рисунок 43 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 14 сутки. Окраска: трихромом по Массону, увелич. ×200.

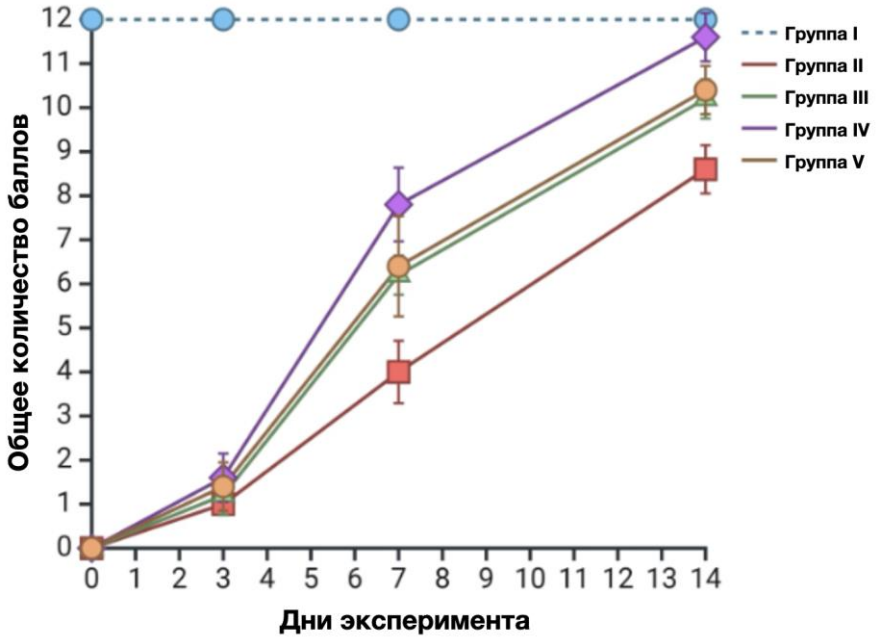


Рисунок 44 – Комплексная оценка заживления ран с использованием балла Гринхалха. Максимальный балл, равный 12, получен путем суммирования оценок по отдельным параметрам, каждый из которых находится в диапазоне от 0 до 4. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Данные представлены для временных точек: 3-е сутки, 7-е сутки, 14-е сутки.

3.4.2 Термическое повреждение кожи с последующей бактериальной контаминацией Staphylococcus aureus

Макроскопическая оценка ожоговых ран у кроликов в модели термического повреждения с контаминацией *Staphylococcus aureus* выявила ожидаемые отличия динамики заживления между экспериментальными группами во всех временных точках.

При инфицировании (группа II) уже в течение первой недели поверхность раны была покрытой плотным струпом, окружённым выраженной эритемой, вокруг ощущали отёк. К третьим суткам раневое ложе оставалось сухими, имело тускло-бурый оттенок; у всех животных наблюди густой жёлто-бурый экссудат с резким гнилостным запахом (гнойное содержимое). Напротив, в группах при стандартной терапии было характерное уменьшение степени (размеров) отёка и количества экссудата, однако струп сохранялся.

На фоне применения гидрогелей на основе гидролатов раневой процесс протекал иначе: поверхность ожога выглядела намного чище и более что-ли увлажнённой. В группе *Satureja montana L.* струп уменьшаля / истончался и к 7-м суткам мог самостоятельно отслаиваться, обнажая ярко-красный сегмент раневой части (грануляционная ткань богатая кровеносными сосудами) с ранними признаками сокращения раны. В группе *Origanum vulgare L.* Также была сходная динамика морфологических изменений, но с небольшим временным отставанием (выраженное улучшение отметили только к 10-м суткам).

К 10-м суткам в группе *Satureja montana L.* На всём протяжении можно отметить почти полную ре-эпителизацию: поверхность ожоговой раны была покрыта ровным бледно-розовым «новым» эпителием, без экссудата. В группе V происходило активное слияние краёв эпителия с минимальными остатками струпа. К 14-м суткам раны у животных IV группы были полностью закрыты, восстановлена эластичность кожи, признаков вторичной инфекции не обнаружено. В группе V и при стандартном лечении отмечалось частичное закрытие, тогда как

у нелеченых животных сохранялись гнойные корки (гнойное экссудативное воспаление / острая фаза) и выраженное замедление сокращения раневого поля.

Микроскопический анализ кожи подтвердил выраженные межгрупповые различия реакций тканей на всех сроках наблюдения. Уже на 3-и сутки у животных II-ой группы отмечались признаки массивного коагуляционного некроза преимущественно эпидермиса и сосочкового слоя дермы, выраженная нейтрофильная инфильтрация («примесь» клеток), полнокровие кровеносных сосудов, а также бактериальный налёт в зоне некротического детрита. Коллагеновый матрикс был резко дезорганизован, что отражало нелеченную фазу острого воспаления (Рисунок 45).

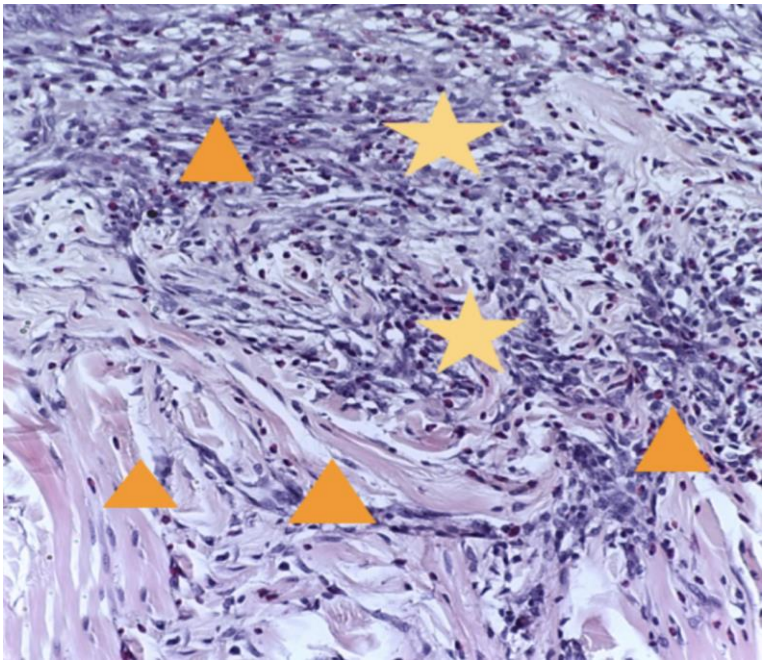


Рисунок 45 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: ⋆ – детрит, Δ – воспаление.

В отличие от группы без лечения, у животных, получавших стандартную терапию или гидрогель *Origanum vulgare L.*, выявляли зоны частичной демаркации некроза и ранняя миграция фибробластов (Рисунок 46, 47). В группе *Satureja montana L.* патологический субстрат был более чистым по периферии дефекта; регистрировались очаги формирования грануляционной ткани и уменьшение нейтрофильной инфильтрации (Рисунок 48).

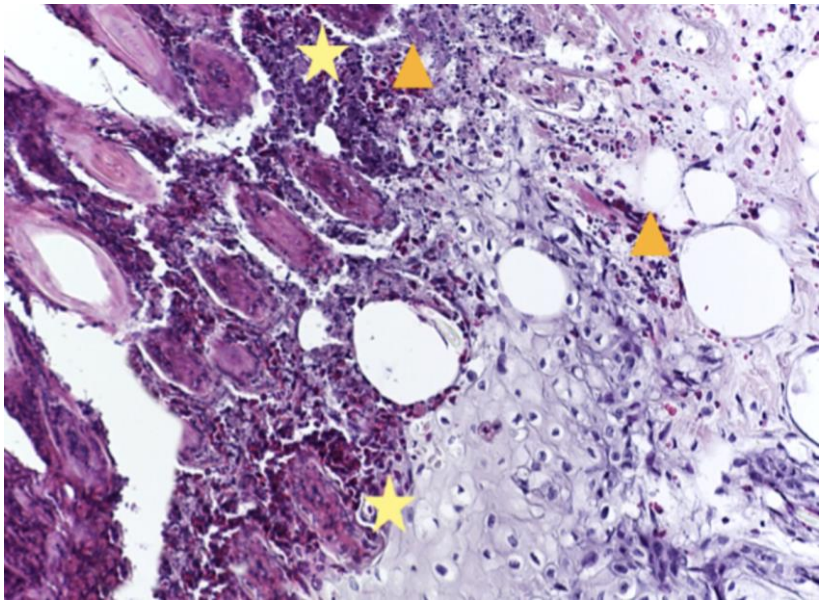


Рисунок 46 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: ⋆ – детрит, Δ – воспаление.

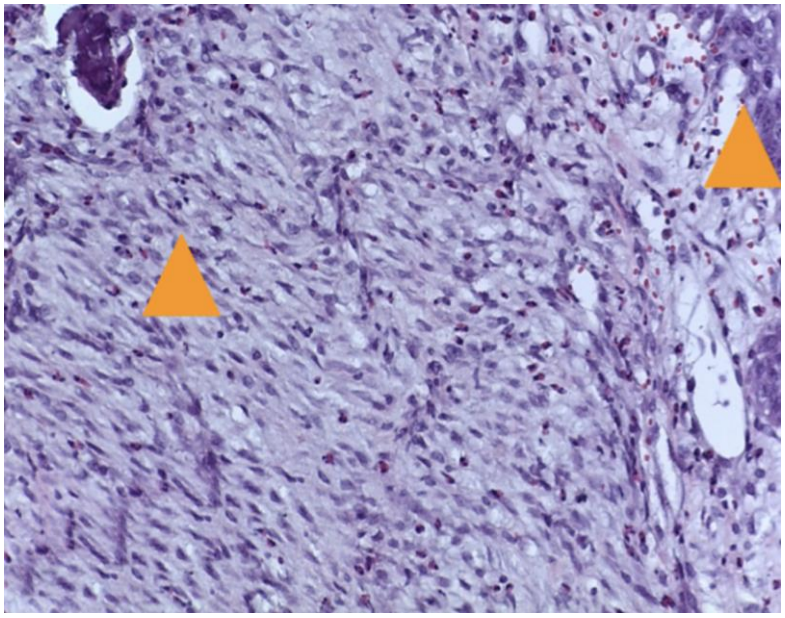


Рисунок 47 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: Δ – воспаление.

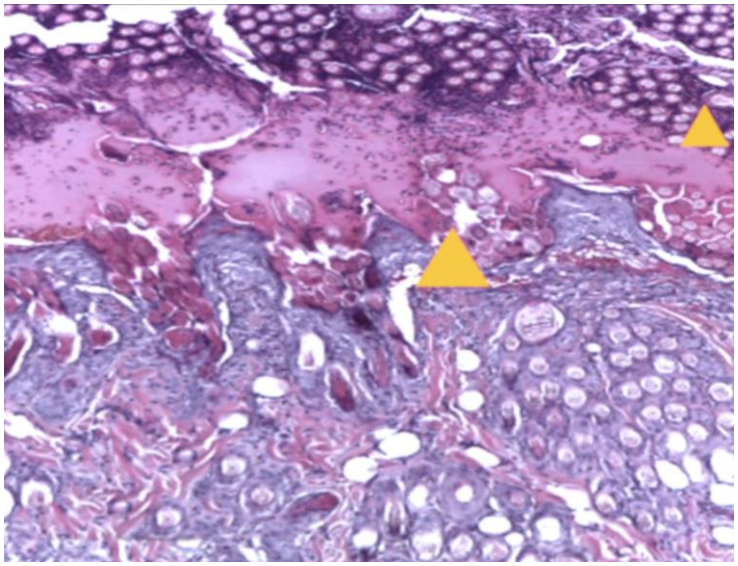


Рисунок 48 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 3 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: Δ – воспаление.

К 7-м суткам морфологические различия резко усиливались. В группе II сохранялись признаки гнойно-некротического процесса, отёк (Рисунок 49). В группах стандартного лечения и *Origanum vulgare L.* присутствовали умеренно развитые грануляции и неполная краевая эпителизация (Рисунки 50, 51). Наиболее зрелый грануляционный матрикс зафиксирован в группе *Satureja montana L.*: грануляционная ткань была насыщена клетками фибробластического ряда, новообразованными капиллярами, а клеточный инфильтрат смещался в сторону мононуклеарных клеток – признак подавления инфекционного процесса и перехода в фазу активного восстановления (Рисунок 52).

На 10-е сутки в нелечёных ранах сохранялись поля некробиотических изменений и смешанная воспалительная инфильтрация (Рисунок 53). В группах III и V отмечали частичную ре-эпителизацию, однако строма оставалась незрелой (Рисунок 54, 55). В *Satureja montana L.* наблюдали почти непрерывный многослойный эпителий, плотный волокнистый компонент и слабую воспалительную реакцию (Рисунок 56).

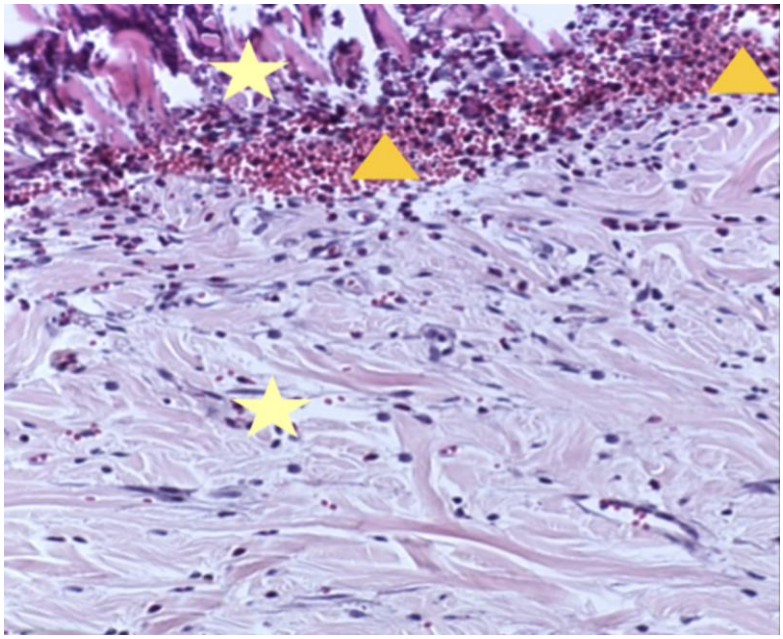


Рисунок 49 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: ⋆ – детрит, Δ – воспаление.

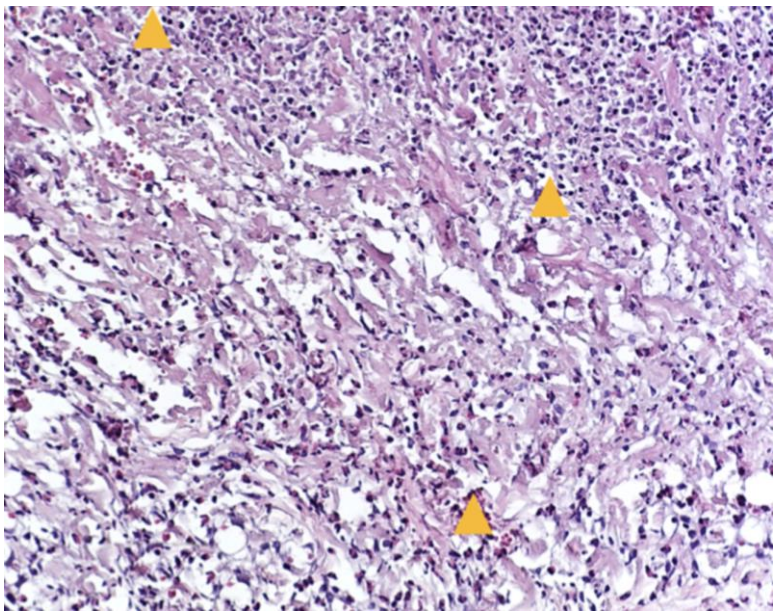


Рисунок 50 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: Δ – воспаление.

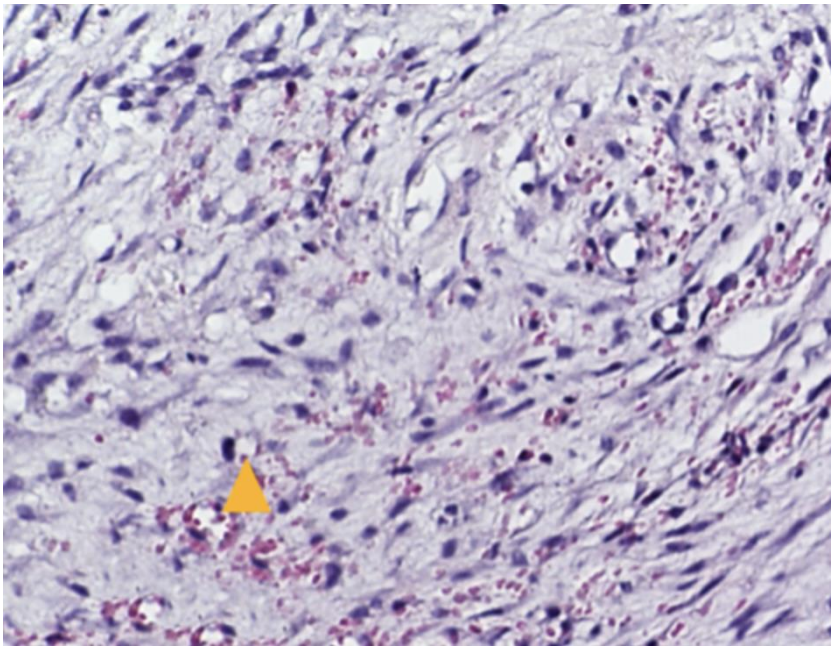


Рисунок 51 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: Δ – воспаление.

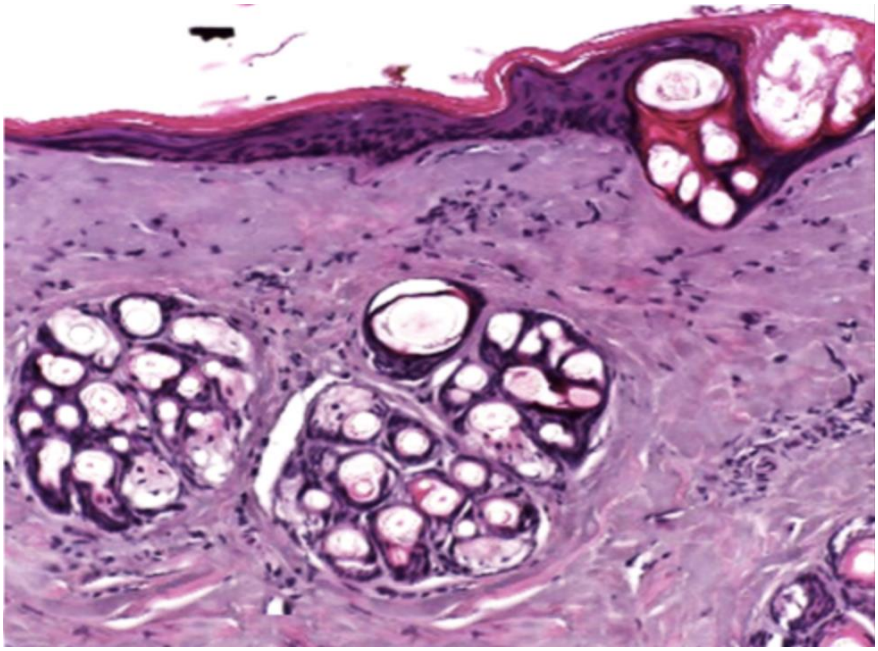


Рисунок 52 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 7 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

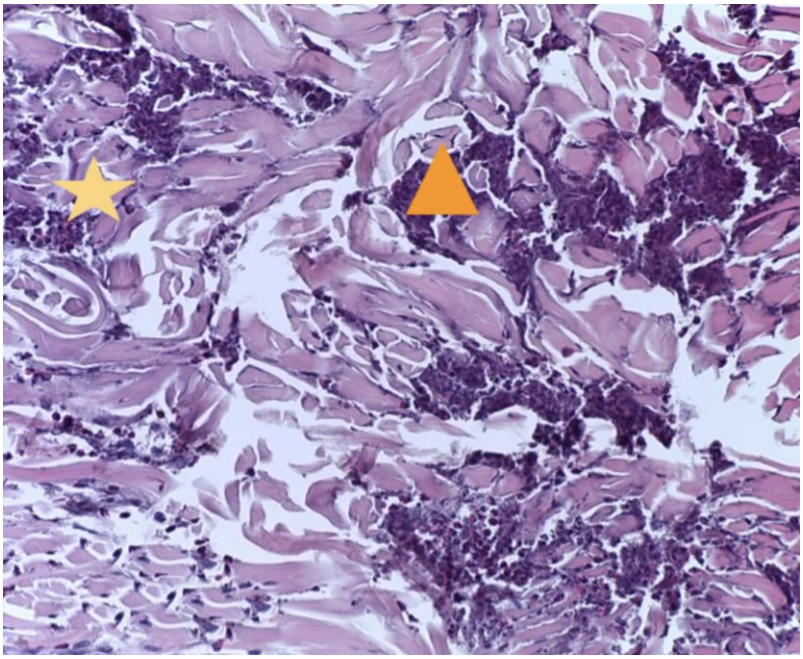


Рисунок 53 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 10 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: ⋆ – детрит, Δ – воспаление.

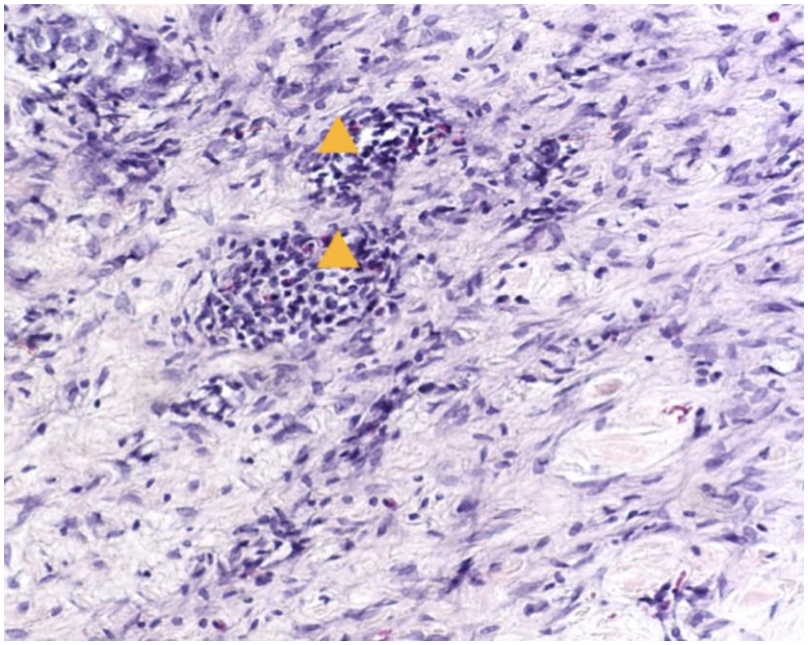


Рисунок 54 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 10 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200. Условные обозначения: Δ – воспаление.

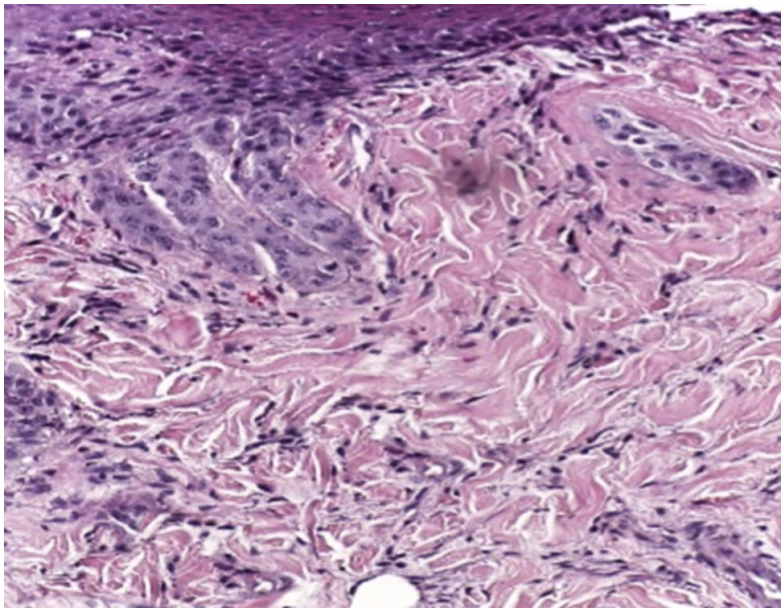


Рисунок 55 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 10 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

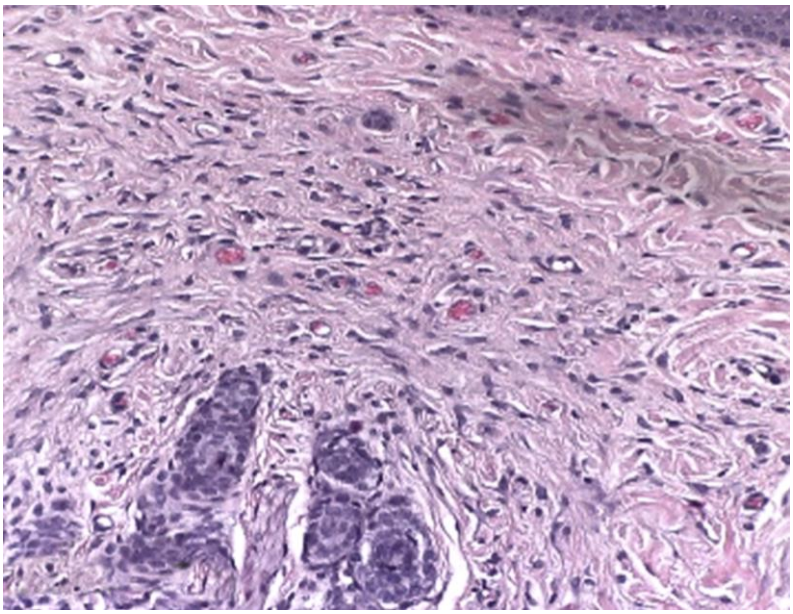


Рисунок 56 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 10 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

К 14-м суткам у животных группы *Satureja montana L.* Наблюдали фактически полное восстановление гистоархитектоники кожи: многослойный ороговевающий эпителий, упорядоченные коллагеновые пучки сетчатого слоя дермы, восстановленные придатки кожи (Рисунок 57). У животных *Origanum*

vulgare L. и при стандартной терапии эпителизация была частичной, сохранялись очаги лимфоидной инфильтрации (Рисунки 58, 59). В группе без лечения ре-эпителизация оставалась неполной, ещё выявлялись признаки хронического гнойно-воспалительного процесса и очаговой волокнистой перестройки - ремоделирования (Рисунок 60).

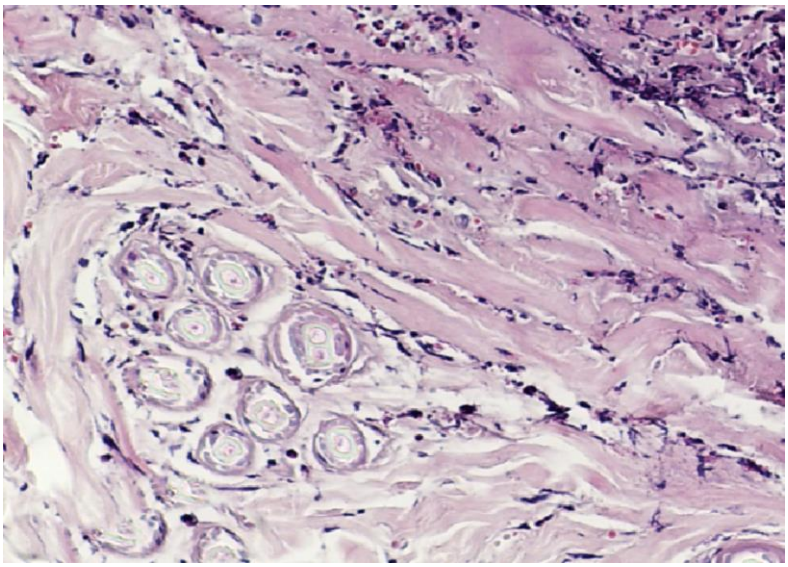


Рисунок 57 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

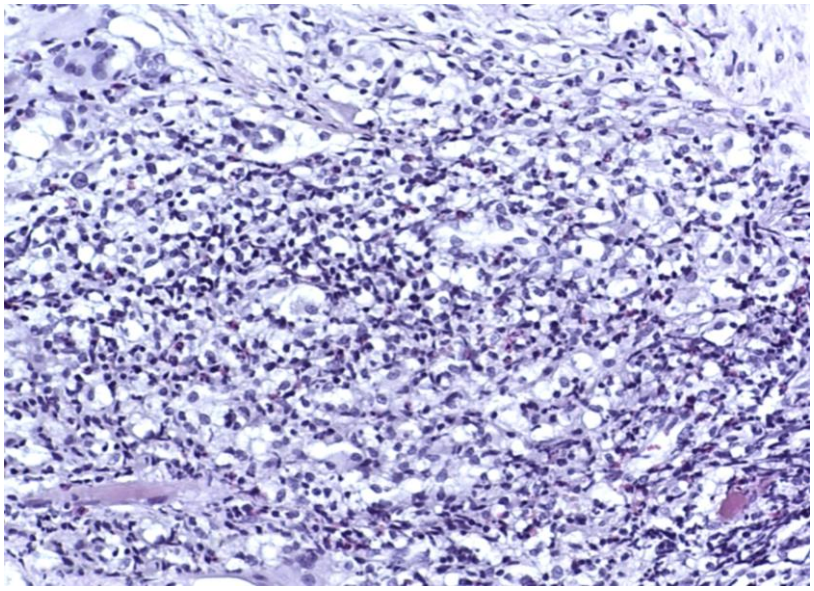


Рисунок 58 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

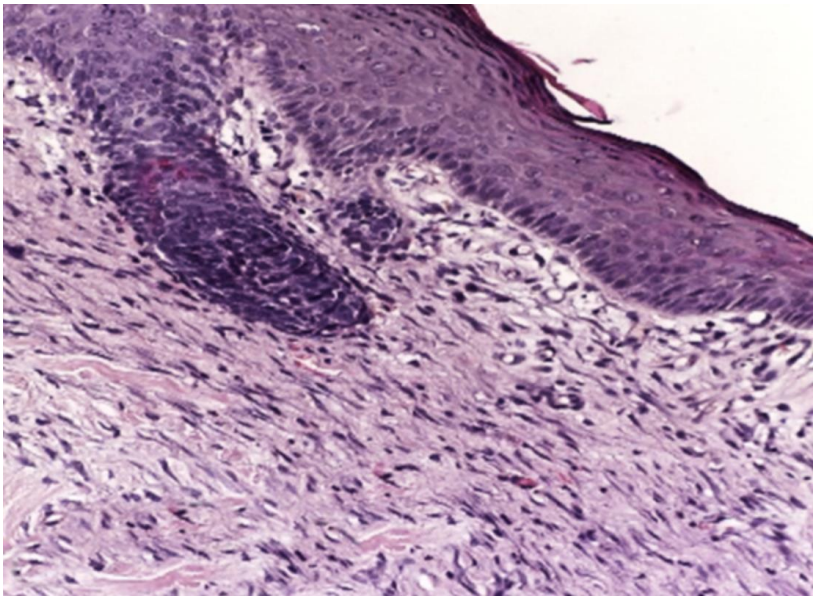


Рисунок 59 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

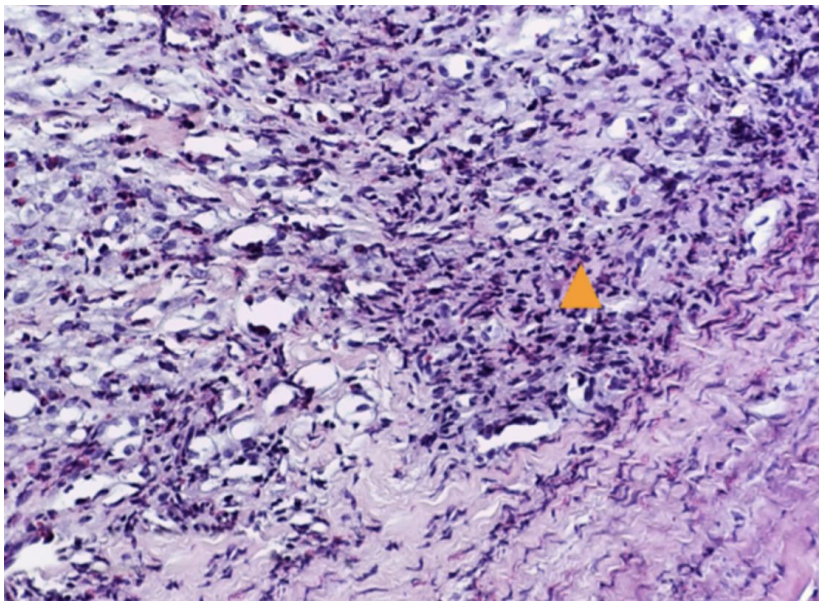


Рисунок 60 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 14 сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200.

Количественная морфометрическая оценка, выполненная на гистологических препаратах, полученных на 7-е и 14-е сутки после моделирования ожога с бактериальной контаминацией, позволила проследить динамику восстановления эпидермиса и слоёв дермы при лечении (Рисунок 61).

На 7-е сутки в группе без лечения эпителий практически отсутсвовал на значительном протяжении, толщина которого не превышала 30 мкм. При этом ИДВ превышал 60%, что свидетельствовало о выраженном отёке и рыхлой, плохо организованной грануляционной ткани. На фоне стандартной терапии и применения гидрогеля *Origanum vulgare L.* происходило частичное восстановление эпителия (85 – 95 мкм), формировались первые признаки ороговения, однако соединительтканный компонент дермы всё ещё оставался с участками некроза. Существенно более благоприятная динамика отмечена в группе *Satureja montana L.*, где толщина эпидермиса достигала примерно 120 мкм, а ИДВ снижался до 45%, что указывало на формирование более плотной и упорядоченной грануляционной ткани с меньшей степенью интерстициального отёка.

К 14-м суткам различия между морфологическими изменениями у животных экспериментальных групп становились максимально выраженными. В нелеченых инфицированных ранах эпителий практически отсутствовал – атрофия слоёв (около 35 мкм), а воспалительная инфильтрация сохранялась, что соответствовало неполному и замедленному течению репарации. Применение стандартного лечения и гидрогеля *Origanum vulgare L.* обеспечивало более выраженную ре-эпителизацию: толщина эпидермиса увеличивалась до 130 – 145 мкм, а сотояние рогового слоя частично нормализовалось (6 – 9 мкм). Наиболее завершённая морфологическая картина регистрировалась в группе *Satureja montana L.*, где толщина эпидермиса достигала практически значений в норме (около 175 мкм), а параметры рогового слоя были сопоставимы с интактной кожей (до 19 мкм). Индекс восстановления дермы в этой группе снижался до 28%, что отражало зрелое ремоделирование дермы, восстановление структурной организации коллагенового матрикса и лишь минимальную остаточную воспалительную активность.

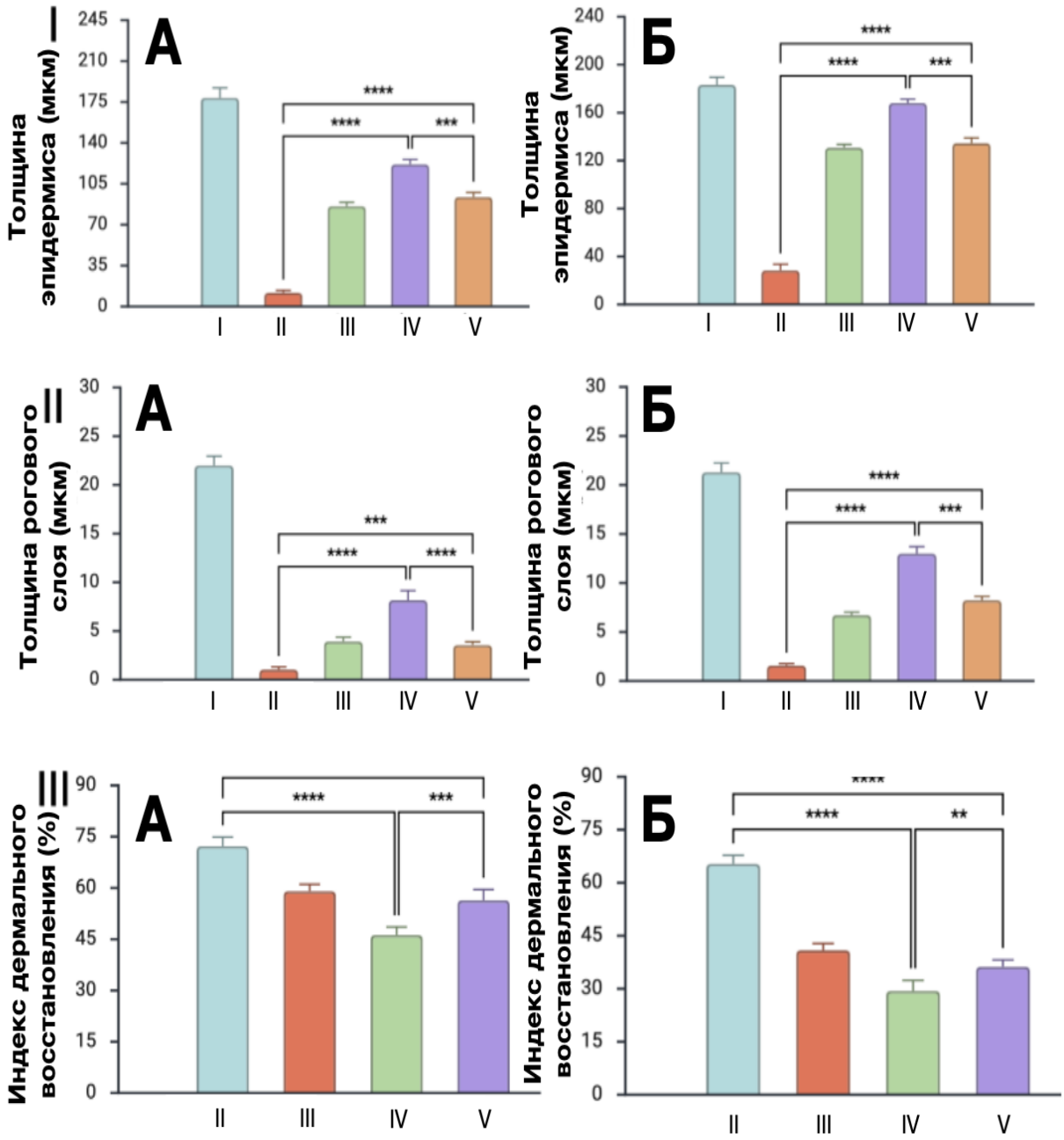


Рисунок 61 – Динамика восстановления эпидермиса и дермы кожи кроликов при инфицированном ожоге *S. aureus* на фоне применения гидрогелей на основе гидролатов. Показатели: I – толщина эпидермиса; II – толщина рогового слоя; III – индекс дермального восстановления (ИДВ). Данные представлены для двух временных точек наблюдения: (А) 7-е сутки и (Б) 14-е сутки после ожога. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Значения представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий отмечена символами: $^{**}p < 0{,}01$, $^{***}p < 0{,}001$ и $^{****}p < 0{,}0001$.

3.5. Иммуногистохимическое исследование

3.5.1 Иммуногистохимическая оценка количества CD45$^+$-клеток в коже

CD45, экспрессируемый на поверхности (мембранная реакция) большинства иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты), что позволяет использовать его как интегральный индикатор воспалительного клеточного ответа. Иммуногистохимическая оценка уровня CD45$^+$ инфильтрации в микропрепаратах кожи на 3, 7 и 14 сутки после моделирования термического повреждения с бактериальной контаминацией позволила установить выраженные межгрупповые различия (Рисунок 62).

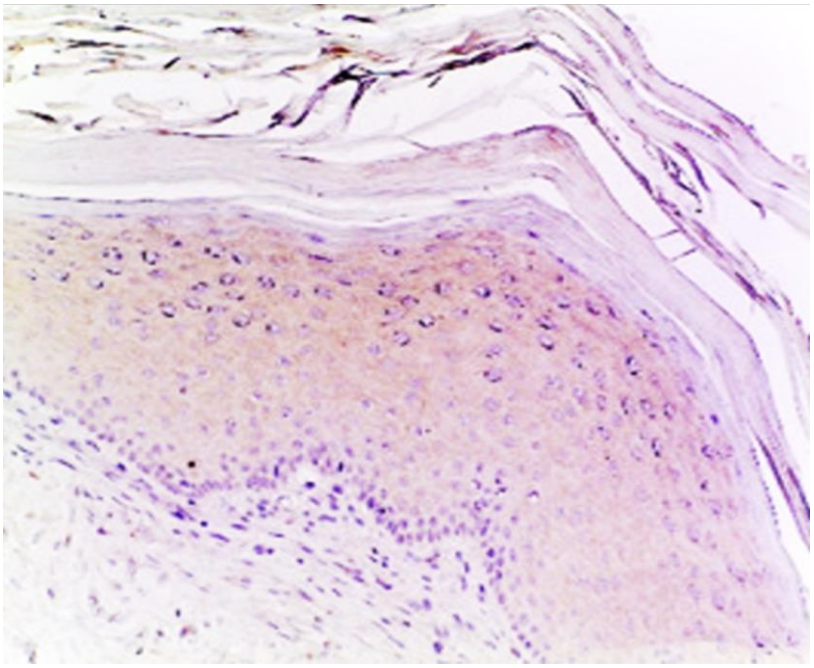


Рисунок 62 – Микропрепарат кожи контрольной группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45$^+$; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

На 3-и сутки во всех инфицированных группах (II – V) выявили массивную CD45$^+$ клеточную инфильтрацию, что соответствовало фазе острого воспаления и выраженной тканевой деструкции (Рисунки 63 – 66). Максимальная плотность CD45$^+$ клеток у животных группы II (без лечения) соответствовала – 617 кл / мм^2.

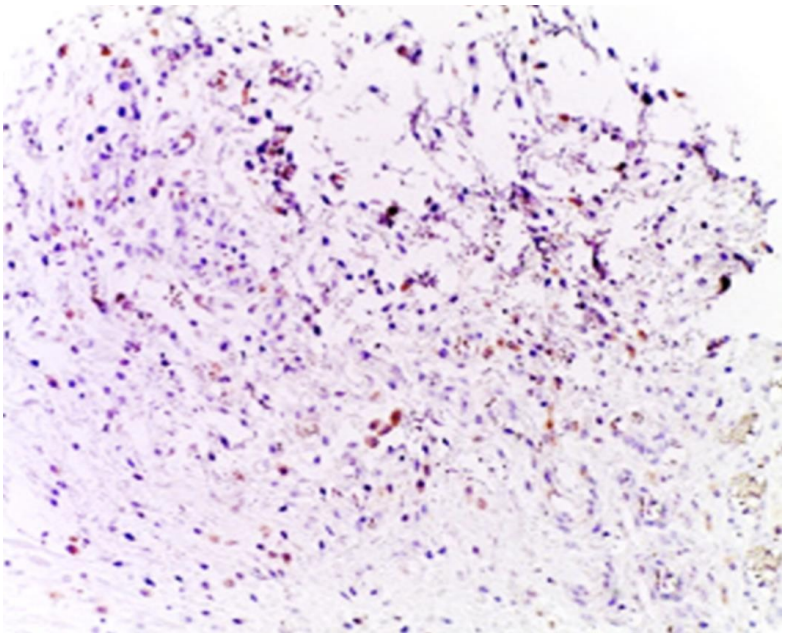


Рисунок 63 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

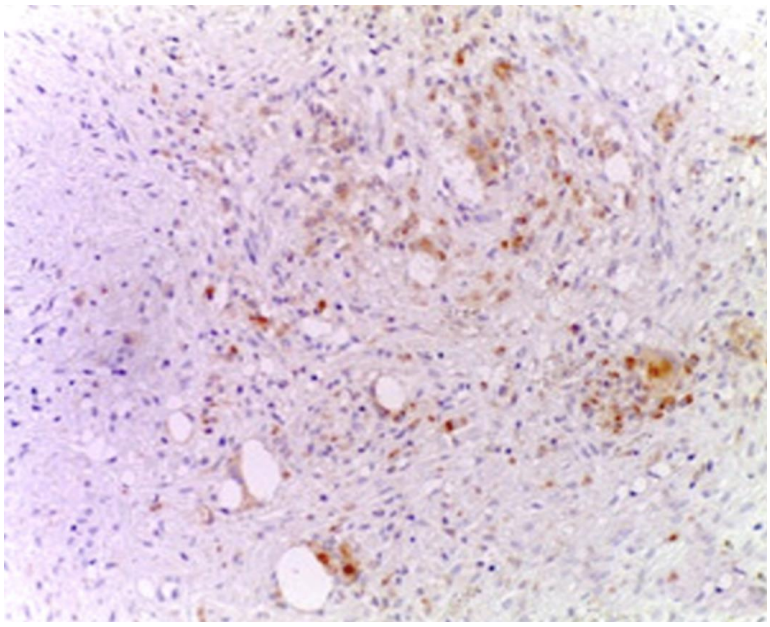


Рисунок 64 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

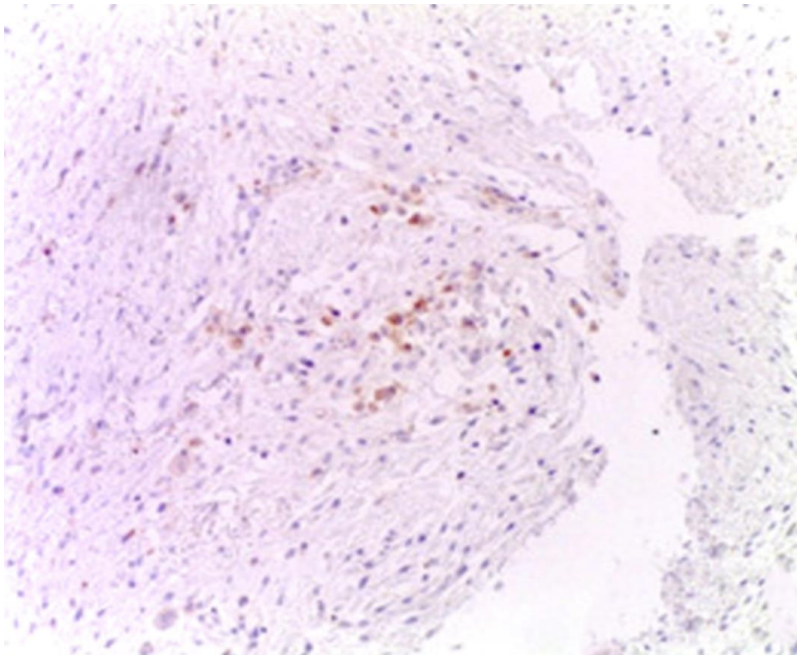


Рисунок 65 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

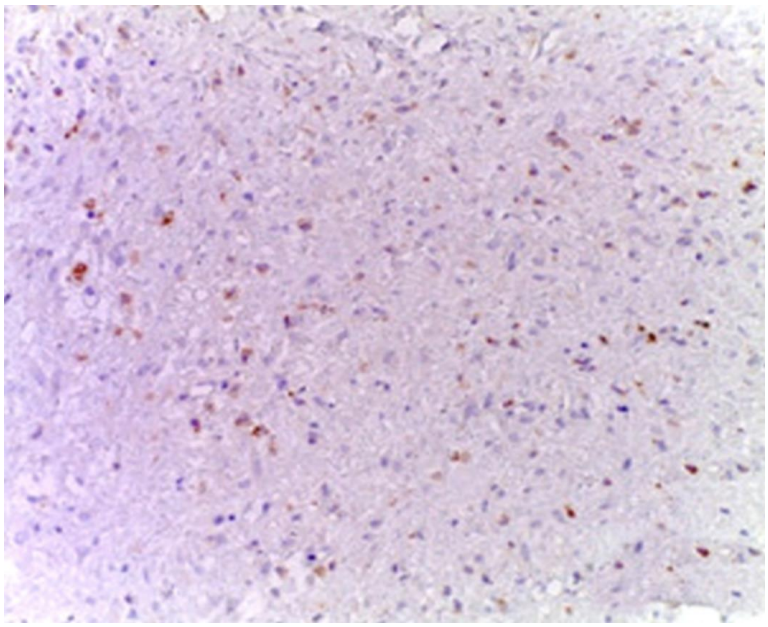


Рисунок 66 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

На 7-е сутки CD45 клеточная инфильтрация снижалась, однако динамика в изучаемых группах была неодинаковой: наиболее выраженное уменьшение

отмечено в группе IV (*Satureja montana L.*): до 72 кл / мм^2, и в группе V (*Origanum vulgare L.*), до 129 кл / мм^2 (Рисунок 66, 67). В группе II снижение было минимальным, лишь около 9% по сравнению с исходным уровнем (562 кл / мм^2), что отражало сохраняющееся признаки гнойного воспаления.

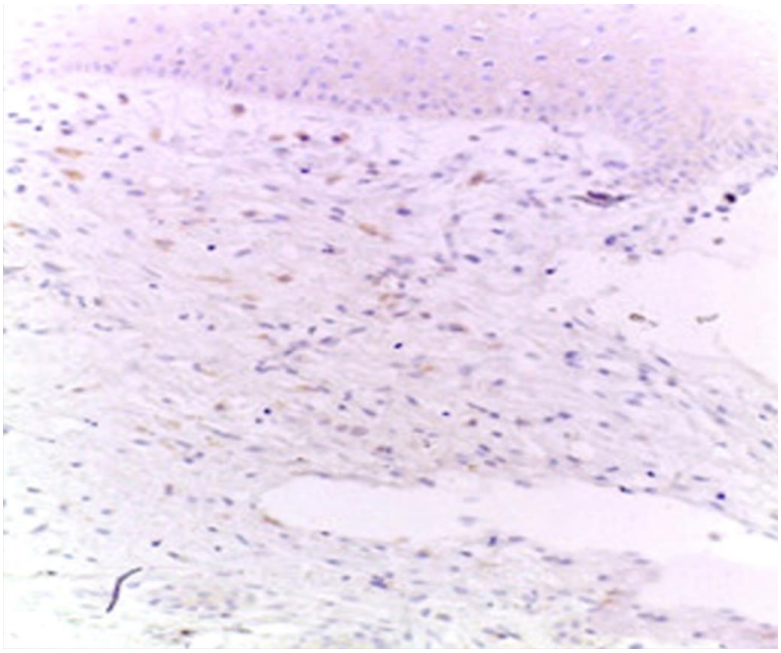


Рисунок 67 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45$^+$; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

К 14-м суткам наиболее низкая плотность CD45$^+$ клеток выявлена в группе IV – 17 кл / мм^2, что указывает на фактически завершённую фазу экссудативного воспаления и переход к восстановлению структуры кожи – продуктивное воспаление (Рисунок 70). В группах III и V инфильтрация сохранялась на более высоком уровне: 28 и 37 кл / мм^2 соответственно, однако была значительно ниже значений группы II, где воспалительный процесс оставался активным (Рисунок 71 – 73). Таким образом, распределение CD45$^+$ клеток демонстрирует выраженную динамику снижения иммуновоспалительного ответа, особенно при лечении гидролатом *Satureja montana L.*

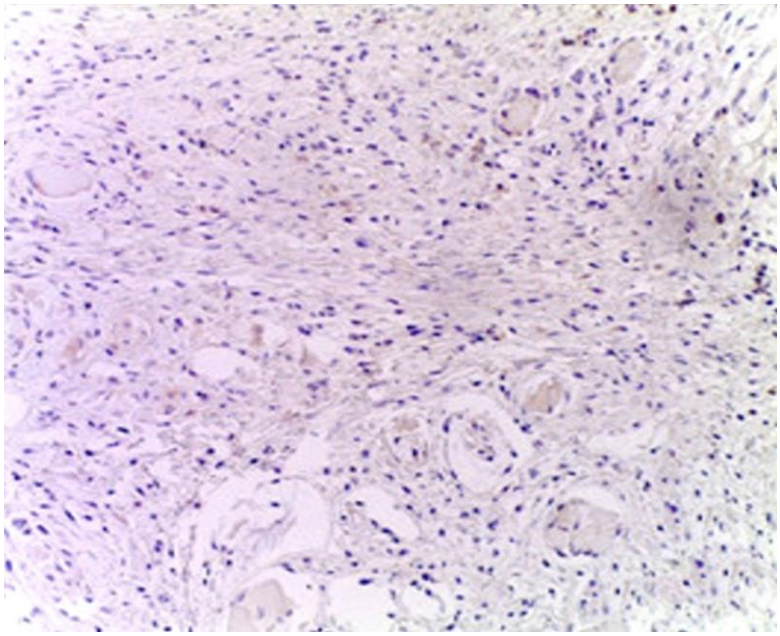


Рисунок 68 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

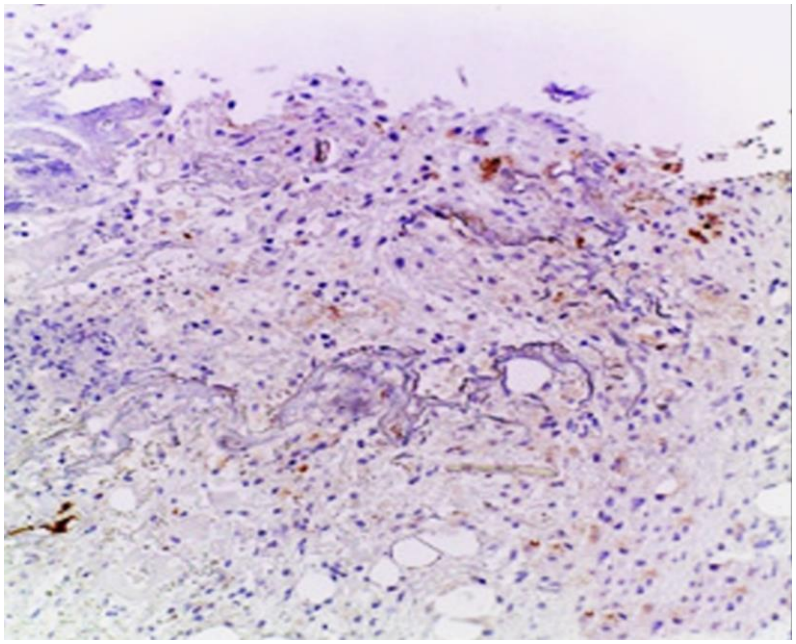


Рисунок 69 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

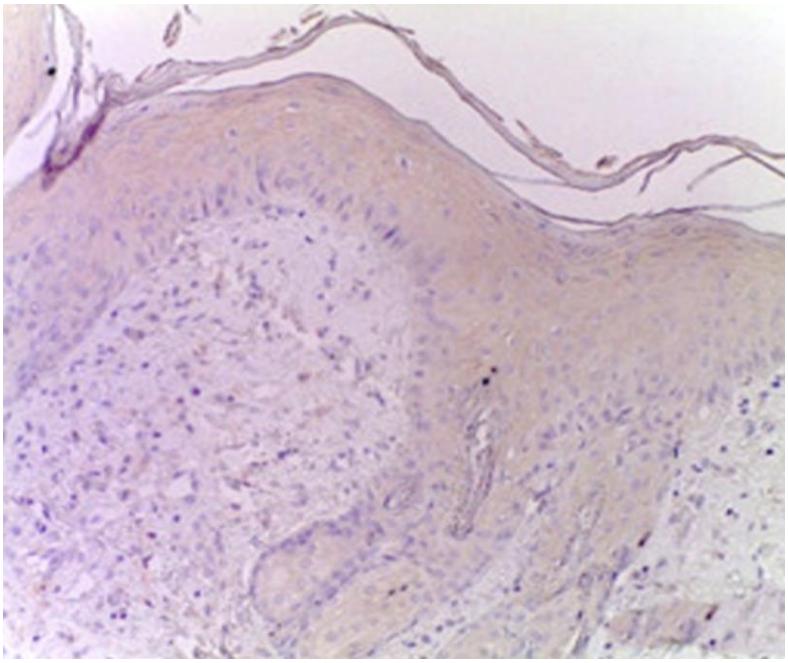


Рисунок 70 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

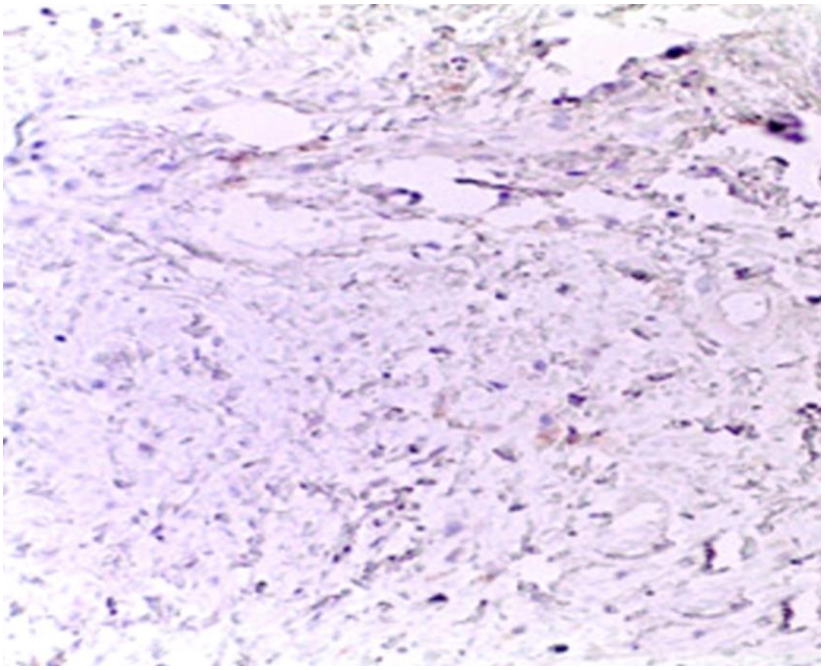


Рисунок 71 – Микропрепарат кожи III-ей группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

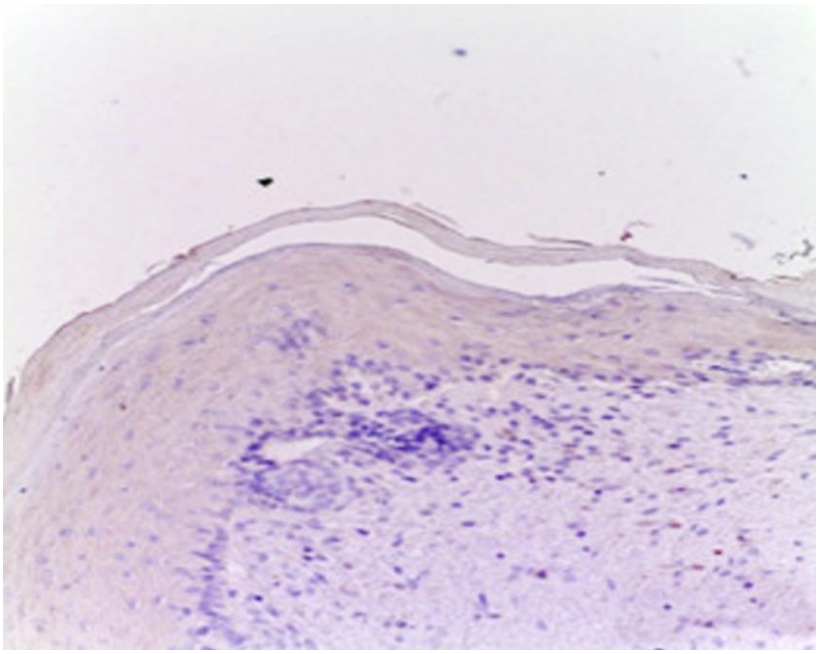


Рисунок 72 – Микропрепарат кожи V-ой группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

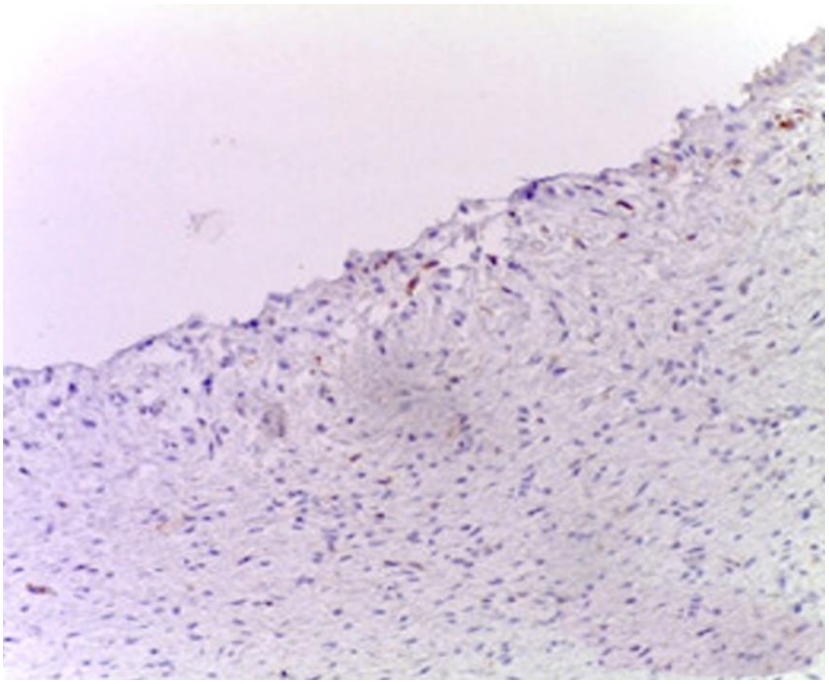


Рисунок 73 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD-45^{+}; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

3.5.2 Иммуногистохимическая оценка количества IL-1β+ -клеток в коже

Иммуногистохимическое исследование экспрессии интерлейкина-1β (IL-1β) позволило выявить достоверные различия в интенсивности провоспалительного ответа в группах и в динамике его разрешения между экспериментальными группами на различных сроках наблюдения.

На 3-и сутки после ожогового повреждения животные всех демонстрировали сходный профиль умеренной экспрессии IL-1β, локализованной преимущественно по периферии раневого дефекта, соответствуя ранней фазе воспаления при активной миграции клеток врождённого иммунитета. Такая картина отражала первичный ответ кожи на термическое воздействие. Наиболее информативное сравнение наблюдалось между животными II (ожог без лечения) и IV группами (*Satureja montana L.*), что отражено на рисунках 74, 75 (Рисунки 74, 75).

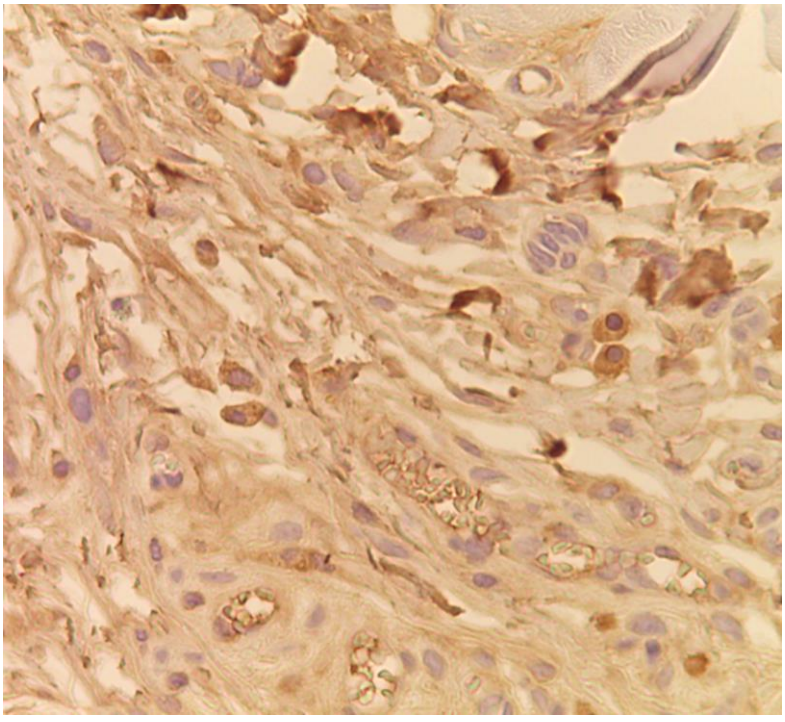


Рисунок 74 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

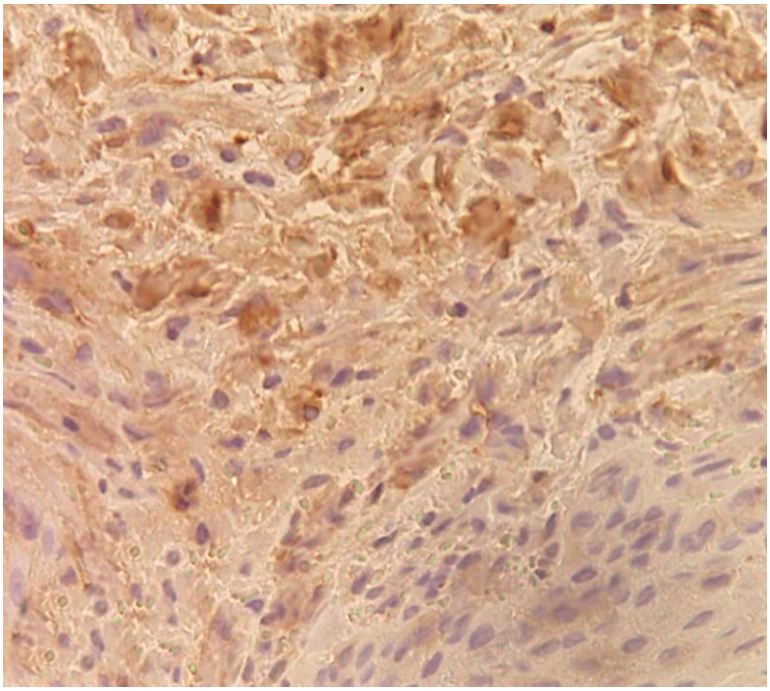


Рисунок 75 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 3-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

К 7-м суткам выраженность экспрессии IL-1β в группе II сохранялась, а иммунопозитивные клетки располагались хаотично и преимущественно ассоциировались с зонами некроза, что указывало на персистирующее воспаление и дисрегуляцию репаративных процессов (Рисунок 76). Напротив, в группе *Satureja montana L.* Отмечали снижение IL-1β и чёткая пространственная организация его экспрессии (иммунопозитивные клетки концентрировались в областях зрелых грануляций и краевой ре-эпителизации, что отражало контролируемый воспалительный ответ и переход репарации в восстановительную фазу) (Рисунок 77). В группе стандартного лечения (III) и при применении *Origanum vulgare L.* выявлялось умеренное снижение IL-1β-сигнала относительно II группы, однако выраженность и структурная упорядоченность маркера уступали показателям группы IV.

К 14-м суткам иммуногистохимические различия становились максимально выраженными. В группе без лечения сохранялась значимая, хотя и сниженная

экспрессия IL-1β, что соответствовало признакам хронического воспаления и замедленного ремоделирования (Рисунок 78). В то же время у животных группы *Satureja montana L.* экспрессия IL-1β была минимальной и ограничивалась небольшими остаточными воспалительными очагами, что расценивалось как признак эффективного завершения фазы экссудации и реконструкции дермы (Рисунок 79). У животных групп III и V уровень IL-1β оставался промежуточным; заметно ниже, чем в группе II, однако не достигал оптимальной динамики, полученной при применении *Satureja montana L*.

Снижение экспрессии IL-1β в группе IV свидетельствует о наиболее управляемом и физиологически корректном воспалительном ответе, обеспечивающем эффективный запуск репарации, раннюю эпителизацию и полноценное дермальное ремоделирование (Рисунок 80).

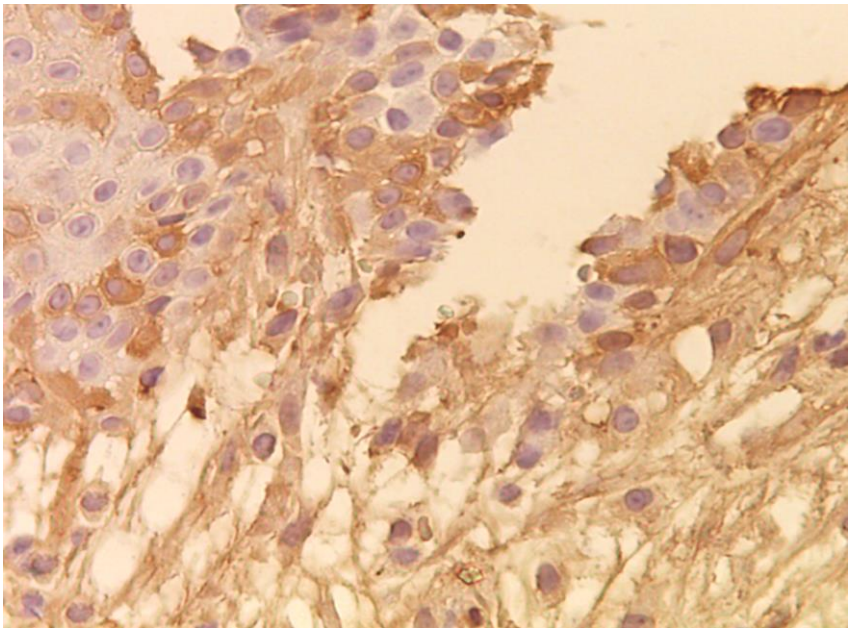


Рисунок 76 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

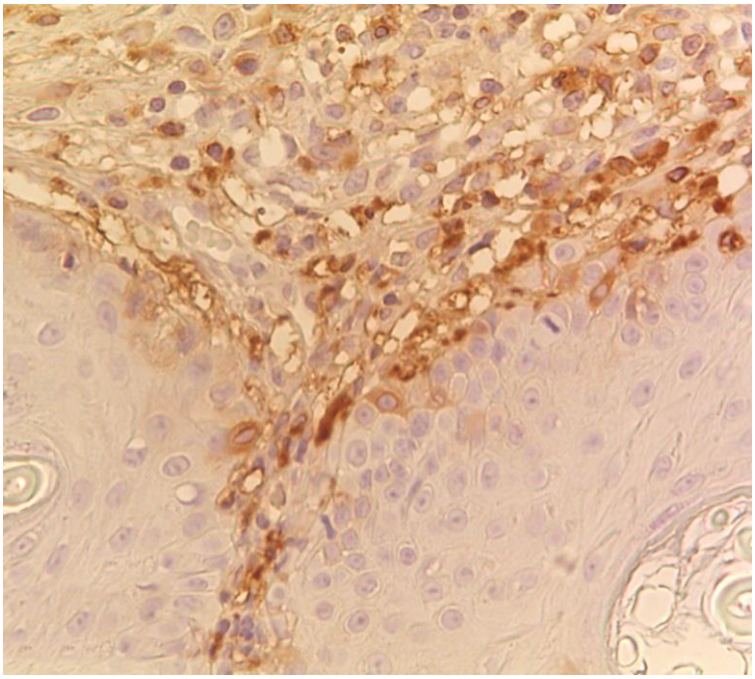


Рисунок 77 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

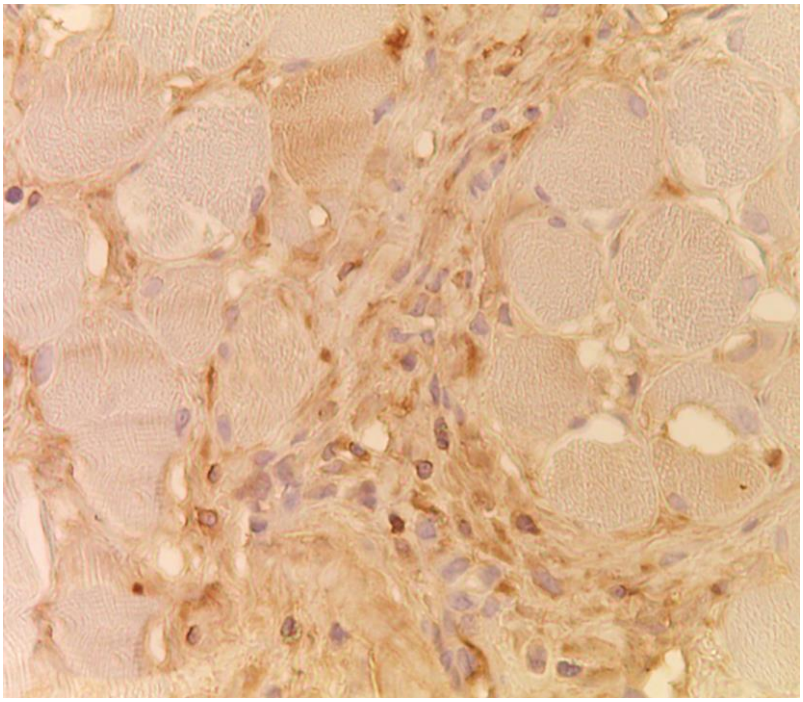


Рисунок 78 – Микропрепарат кожи II-ой группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

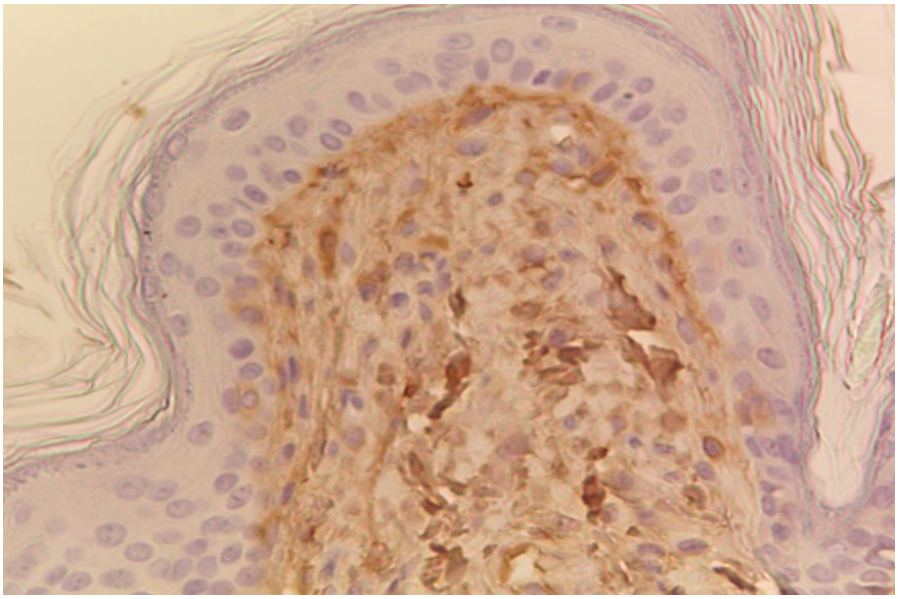


Рисунок 79 – Микропрепарат кожи IV-ой группы на 14-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к IL-1β; докрашивание ядер – гематоксилином. Увелич. ×400.

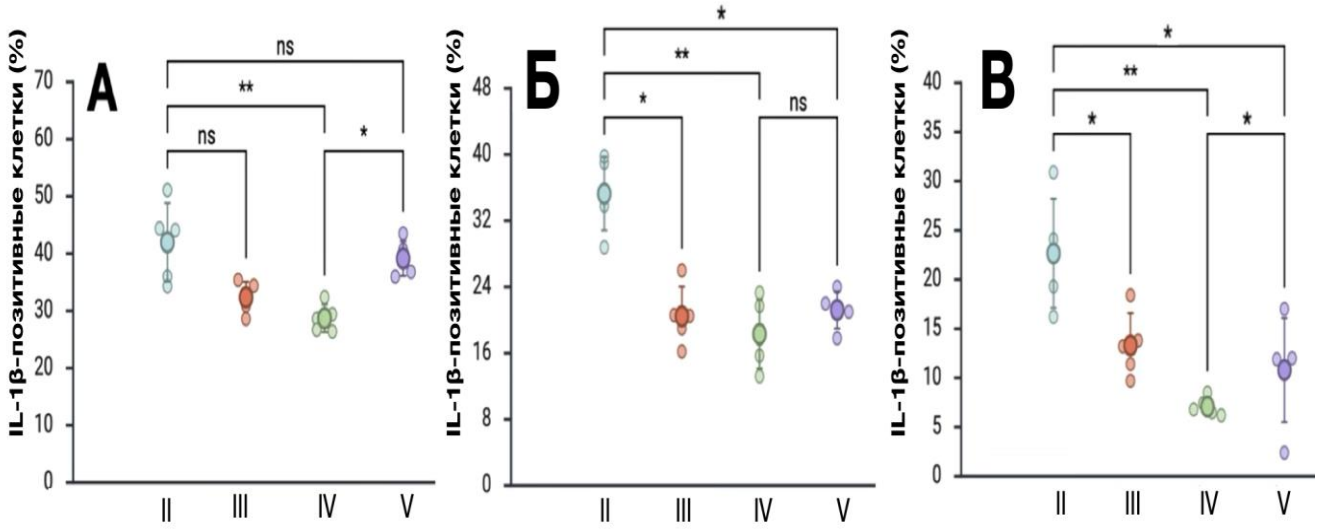


Рисунок 80 – Количественная оценка числа IL-1β-позитивных клеток в ожоговых ранах у животных всех экспериментальных групп. Динамика изменений представлена для трёх временных точек наблюдения: А – 3-и сутки; Б – 7-е сутки; В – 14-е сутки после термического повреждения. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическая значимость различий обозначена символами: NS – различия незначимы ($p > 0,05$), $^{*}p < 0,05$,

$^{**}p < 0,01$.

3.5.3 Иммуногистохимическая оценка пролиферации и количества CD163$^+$- и CD68$^+$ -клеток в коже

Иммуногистохимическое мультиплексное исследование экспрессии CD68$^+$ и CD163$^+$ макрофагов позволило проследить динамику воспалительного ответа и переход к фазе продуктивного воспаления в условиях инфицированного ожога (контаминация *S. aureus)* совместили с оценкой пролиферативной активности кератиноцитов и клеток фибробластического ряда на основании экспрессии Ki-67, что обеспечило комплексное представление о взаимодействии иммунного и регенераторного компонентов кожи при ожоге.

На 3-и сутки в биоптатах ожоговой раны кожи группы без лечения наблюдали крайне низкое количество Ki-67-позитивных клеток в базальном слое многослойного плоского эпителия по краям дефекта, что отражало выраженное угнетение пролиферации вследствие комбинированного действия (ожог и контаминация). В II – V группах преобладала CD68$^+$-популяция клеток, формируя воспалительный инфильтрат, наиболее выраженный в глубоких слоях дермы и гиподермы. В коже группы *Satureja montana L.* отмечали первые признаки смещения в сторону противовоспалительного фенотипа: CD163$^+$-макрофаги начинали локализоваться в сосочковом слое дермы, что свидетельствовало о более раннем запуске репаративных механизмов. В образцах II группы преобладание CD68$^+$ клеток сохранялось почти полностью.

Параллельно, к 7-м суткам различия между группами становились более отчётливыми. В образцах IV группы наблюдали выраженная экспрессия Ki-67 по линии краевой эпителизации, формировался упорядоченный «эпителиальный метки», указывая на быстрое сокращение площади раны. На фоне применения *Origanum vulgare L.* и стандартной терапии активность Ki-67 была умеренной и очаговой, соответствуя лишь частичной эпителизации. Одновременно в группе *Satureja montana L.* происходила активная поляризация макрофагов в сторону M2-фенотипа: CD163$^+$-клетки локализовались в грануляционной ткани, сопряжённой с зонами неоваскуляризации и коллагенообразования. В группе II сохранялась

высокая плотность $CD68^+$-макрофагов, что свидетельствовало о хронизации воспаления.

К 14-м суткам в коже, обработанной *Satureja montana L.* обнаружили наиболее выраженную репаративную картину: экспрессия Ki-67 ограничивалась кератиноцитами базального слоя эпидермиса, как в интактной коже, а доминирующая $CD163^+$-популяция свидетельствовала о завершении воспалительной фазы и переходе к ремоделированию дермы. В группах *Origanum vulgare L.* и стандартной терапии также отмечалась тенденция к М2-смещению, однако сохранялась более высокая плотность макрофагов и смешанный М1 / М2-фенотип, что отражало неполное разрешение воспаления. Группа без лечения продолжала характеризоваться дисбалансом: умеренным снижением воспаления, но с высоким содержанием $CD68^+$-клеток и отсутствием полноценного фибробласт-опосредованного восстановления.

Иммуногистохимический профиль перехода «$CD68^+$ / $CD163^+$» подтверждает, что применение гидролата *Satureja montana L.* обеспечивает наиболее быстрый и физиологически корректный переход к репарации, тогда как стандартная терапия и *Origanum vulgare L.* формируют промежуточный восстановительный ответ, а отсутствие лечения ведёт к хронически персистирующему воспалению и нарушению ремоделирования кожи (Рисунок 82).

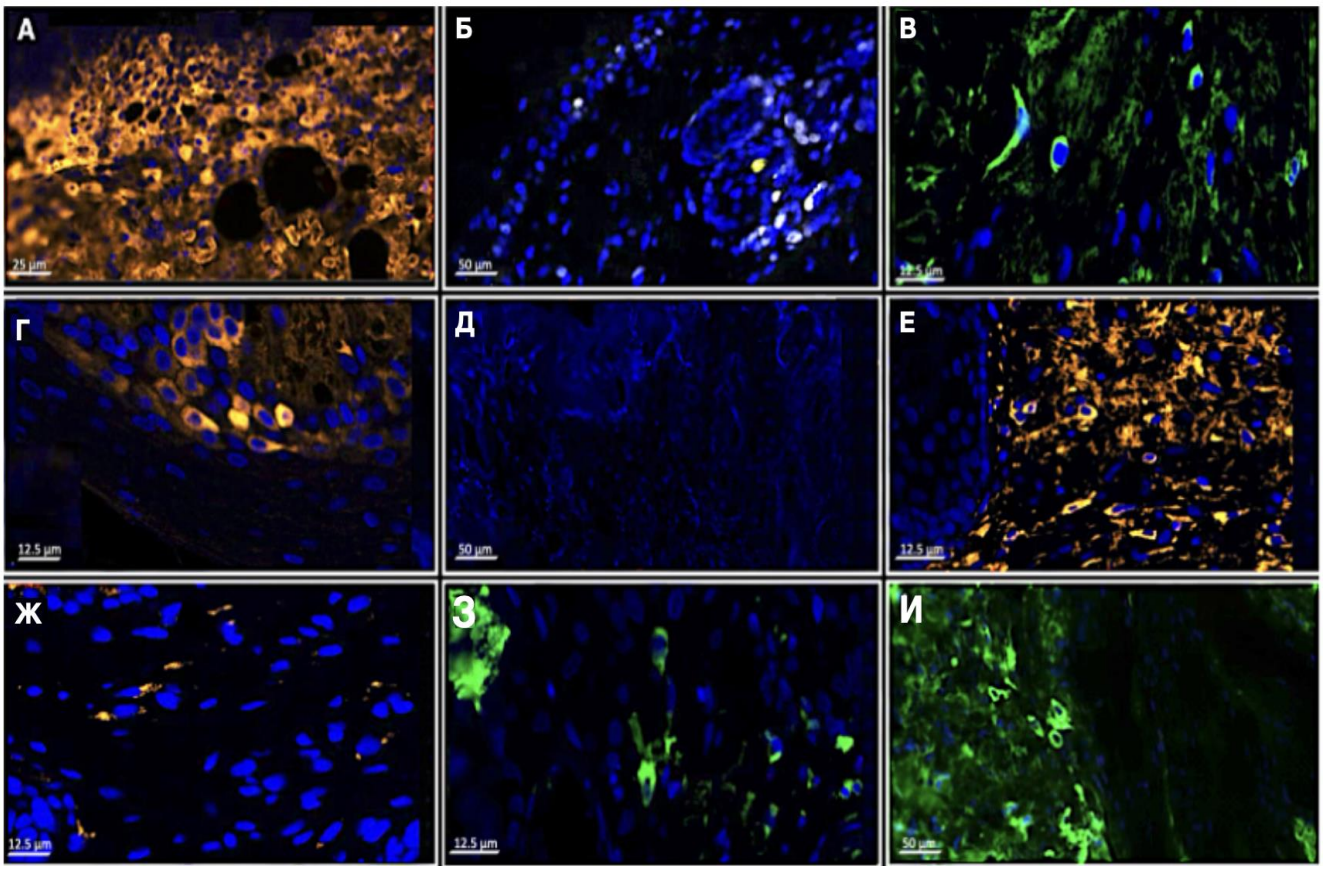


Рисунок 81 – Мультиплексный иммуногистохимический анализ пролиферации клеток и поляризации макрофагов в коже кроликов при термическом повреждении с последующей бактериальной контаминацией *S. aureus*. Представлены репрезентативные изображения кожных срезов с маркировкой Ki-67 (пролиферативная активность, жёлтый / белый сигнал), $CD68^+$ (оранжевый сигнал) и $CD163^+$ (зелёный сигнал); ядра клеток контрастированы DAPI (синий сигнал). Панели: А – интактная кожа на 3-и сутки; Б – группа *Satureja montana L.* на 3-и сутки; В – стандартная терапия (группа III) на 14-е сутки, зона выраженной $CD163^+$-инфильтрации в сосочковом слое дермы; Г – стандартная терапия (группа III) на 3-и сутки; Д – ожог-инфекция без лечения (группа II) на 3-и сутки, минимальная Ki-67-экспрессия; Е – ожог-инфекция без лечения (группа II) на 7-е сутки, высокая плотность $CD68^+$-макрофагов; Ж – группа *Satureja montana L.* на 14-е сутки; З – ожог-инфекция без лечения (группа II) на 7-е сутки, $CD163^+$-клетки в составе воспалительного инфильтрата; И – группа *Origanum vulgare L.* на 14-е сутки, преобладание $CD163^+$-макрофагов в репаративной ткани. Увеличение ×40 во всех полях.

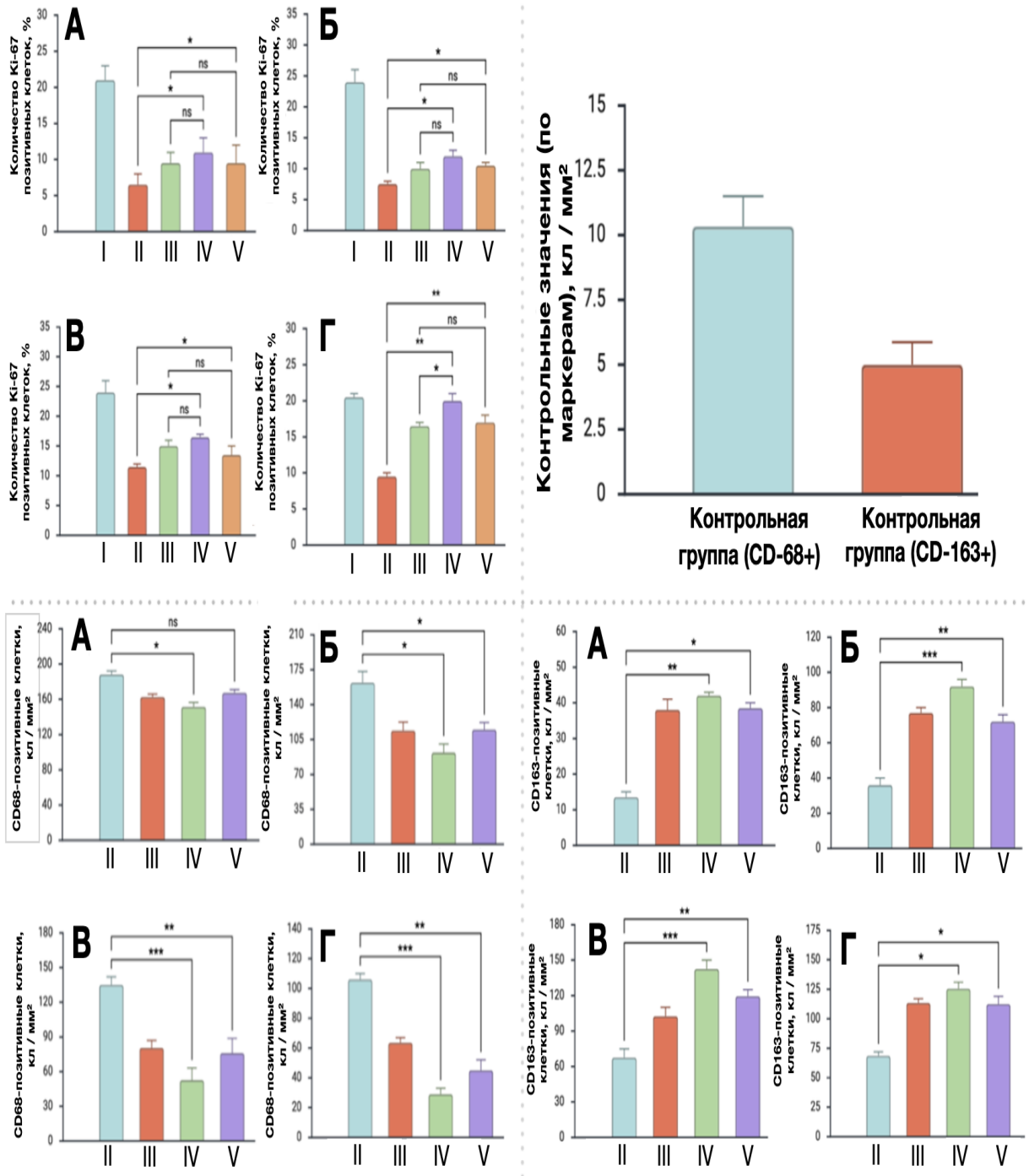


Рисунок 82 – Количественная оценка Ki-67^{+}, CD68^{+} и CD163^{+} клеток в эпидермисе экспериментальных групп (в %, а также в клетках / мм^{2}) на различных этапах исследования: (А) 3-и сутки; (Б) 7-е сутки; (В) 10-е сутки; (Г) 14-е сутки. Группы пронумерованы согласно дизайну исследования. Значения представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий обозначена символами: NS – различия незначимы ($p > 0,05$), $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$ и $^{*}p < 0,001$.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена комплексному морфофункциональному анализу регенерации кожи при термической травме IIIA степени, в том числе с контаминацией *Staphylococcus aureus*, а также исследованию терапевтического потенциала гидрогелевых композиций на основе гидролатов лекарственных растений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*

Для анализа закономерностей и раскрытия механизмов компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов кожи, биологии развития структур кожи в условии контролируемого термического поражения был применён многоуровневый экспериментальный дизайн, а также комплексный набор методов: маркеры естественной антиоксидантной защиты; оценка системного и локального воспалительного ответа; морфология компонентов дермо-эпидермального соединения; бактериологический мониторинг колониеобразующих единиц (КОЕ / г); иммуногистохимическая оценка иммунокомпетентных клеток.

Кожа как крупнейший орган покровной системы играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, обеспечивая барьерную функцию, терморегуляцию и сенсорную чувствительность (Цибулевский А.Ю. и др., 2021). Ожог нарушает целостность этого барьера и запускает каскад морфологических, клеточных и молекулярных изменений, затрагивающих эпидермально-дермальный комплекс (Писарева О.А. и др., 2018).

Для начала следует охарактеризовать кроликов в качестве выбора для этого исследования. Известно, что морфометрические показатели слоёв кожи, топографическая анатомия кровеносных сосудов у породы New Zealand White близка к таковым значениям кожи человека (Uhm C. et al., 2023; Ajit A. et al., 2020), что усиливает экстраполяцию полученных результатов и вполне применима в клиническом отношении.

При термической травме кожа демонстрирует поразительную развивающуюся пластичность (в литературе данный феномен описан как «Developmental plasticity») в ответ на повреждение (Galliot B. et al., 2010; Galletti R.

et al., 2016). В норме, заживление раны во многом повторяет эмбриональные процессы, такие как эпителиально-мезенхимальные взаимодействия и строго координированную миграцию и пролиферацию клеток (Yao W. et al., 2024). Однако, в условиях глубокого ожога и бактериальной нагрузки, этот процесс часто нарушается, приводя к формированию патологического рубца.

В этом контексте классическое представление о трёх концентрических зонах повреждения по Джексону (1953) служит ключевой морфологической моделью, позволяющей интерпретировать полученные нами результаты с позиций сохранения или утраты этой развивающейся пластичности (Jackson D.M., 1953).

Интересно наблюдать морфологическое различие, где одна зона с необратимым повреждением (здесь – некроз) чередуется зоной обратимого (это гемостаза), именно отсюда происходит восстановление ключевых элементов кожи. Некротические участки в группе моделирования совместно с нейтрофильной инфильтрацией сохранялись долго. Это влечёт ускорение вторичной деструкции в зоне стаза и препятствует активации регенерации. В тоже время, где образовалась грануляционная ткань происходило упорядоченность коллагенового каркаса дермы и ре-эпителизация, так как зона стаза изначальна была максимально сохранна, здесь находились жизнеспособные элементы, прежде всего клетки, обеспечивающие пластичность ткани в целом.

При морфометрическом анализе биоптатов кожи, особенно в группе «ожог + инфекция» происходит дезорганизация волокнистого компонента дермы и атрофические изменения эпителия, это следует рассматривать как признак перехода фазы экссудации в фазу пролиферации. Напротив, в группах с применением гидролатов, особенно *Satureja montana L.*, можно было отчётливо наблюдать восстановление слоёв эпидермиса на большом протяжении, а также организованность коллагеновых волокон в слоях дермы. Это следует рассматривать как ремоделирование, обеспечивающее фундаментальные механические свойства и функционирование кожного покрова. Важно отметить, что заживление – это не только восстановление целостности кожного покрова, но

и восстановление гистоархитектоники, что говорит о благоприятном прогнозе в кинетическом аспекте.

Отдельно рассмотрели условия бактериальной контаминации, которые весьма актуальны в современной комбустиологи и интенсивной терапии, особенно при распространённых ожогах и резистентности к антибактериальным препаратам. При этом возможны тяжёлые осложнения, такие как сепсис или полиорганная недостаточность, вплоть до летального исхода (Jeschke M.G. et al., 2020; Keen E.F. et al., 2010; Tredget E.E. et al., 2004). В связи с чем также необходимо разработать другие альтернативные способы лечения ожоговых ран. Обнаруженные нами антиоксидантные и противовоспалительные свойства изучаемых гидролатов говорят об их перспективном использовании в том числе при обсеменении раны.

Нарушение целостности кожного барьера делает ожоговую рану мишенью для ранней колонизации условно-патогенной флорой, среди которой *S. aureus* рассматривается как один из ведущих этиологических агентов (Wanke I. et al., 2013). Согласно данным литературы, превышение бактериальной колонизации свыше 10^5 КОЕ / г ткани обусловлено высоким риском развития инфекции и существенным замедлением восстановления (Bowler P.G. et al., 2001). Полученные в нашей работе результаты согласуются с этим положением. Например, в группе «ожог + инфекция без лечения» уровень *S. aureus* оставался на уровне $10^6 – 10^7$ КОЕ / г на протяжении всего периода наблюдения (2 недели), что сопровождалось выраженным гнойно-некротическим компонентом, отсутствием зрелой грануляционной ткани и крайне низкой степенью эпителизации к 7 – 14-м суткам.

В добавок к этому, в группе *Satureja montana L* понижение микробной нагрузки до 10^4 КОЕ / г к 14-м суткам сочеталось с формированием многослойного ороговевающего эпителия, снижением воспалительной инфильтрации и восстановлением дермальной структуры. Наши данные согласуются с результатами других авторов, например Church и соавт. Ученые в своей работе получили предоставляют результаты о пороговом уровне бактериальной контаминации, при котором заживление становится возможным, и подтверждают

связь между уменьшением микробной нагрузки и восстановлением нормальных процессов восстановления тканей (Church D. et al., 2006).

Полученные нами биохимические и иммуногистохимические данные хорошо вписываются в современную модель патогенеза ожоговой раны как динамической многокомпонентной системы (Kuznetsova T.A. et al., 2022; Зиновьев Е. В. и др., 2022).

Уже на 3-и сутки регистрировались признаки острой системной воспалительной реакции: повышение уровней ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивного белка в сыворотке крови; параллельно фиксировали рост концентрации МДА и одновременное снижение активности SOD и содержания GSH в гомогенате коже. Такая комбинация отражает одновременное включение провоспалительных цитокиновых каскадов и выраженный окислительный стресс, приводящий к повреждению мембран, белков и нуклеиновых кислот. Постепенное снижение провоспалительных маркеров и нормализация редокс-показателей в группах, демонстрирующих более благоприятное морфологическое восстановление, подчёркивает тесную взаимосвязь между локальным редокс-статусом и способностью кожи к регенерации, о чём ранее сообщали и другие авторы (Khorsandi K. et al., 2022; Joorabloo A. et al., 2024).

Ключевым звеном, связывающим воспаление и регенерацию, является поляризация макрофагов. Макрофаги, как универсальные регуляторы тканевого гомеостаза, выступают в роли клеточных дирижеров процесса заживления (Wang L. et al., 2025). Было отмечено, что изучаемые гидролаты, особенно *Satureja montana L*, обеспечивают поляризацию макрофагов начиная с 7-х суток эксперимента: провоспалительный тип (CD68 клетки) сменяются прорегенеративными (CD163 клетки). В методическом отношении и значении для науки биологии развития это можно рассматривать как закономерность. Известно, что М1 макрофаги преобладают в острой фазе воспаления (Pérez S. et al., 2022), обеспечивая противоинфекционное действие, поэтому в ране повышено количество CD68 клеток. Позже активируются CD163 клетки, они продуцируют TGF-β, VEGF и другие факторы локальной регуляции (Wynn T.A. et al., 2010).

Было установлено, что гидролаты семейства Яснотковые обладают моделирующим действием по отношение к маркерам редокс-системы, поэтому мы наблюдали их дисбаланс.

Таким образом, М1 макрофаги снижают бактериальную нагрузку с одной стороны, нормализация уровней MDA, SOD, GSH с другой строны, способствует оптимизации фазы пролиферации на фоне поляризации макрофагов, тем самым это сопровождается запуском программы тканевого развития.

Анализ мультиплексного иммуногистохимического исследования позволил в комплексе оценить митотическую активность кератиноцитов и состояние иммунокомпетентных клеток в динамике.

Массивная CD45+ клеточная инфильтрация сопровождалась увеличением количества CD68+ макрофагов подтверждая острую (экссудативную) фазу воспаления. В группах, где использовали гидролаты семейства Яснотковые, особенно *Satureja montana L.* Выявили в том числе увеличение экспрессии Ki-67 кератиноцитов преимущественно в краевой зоне на фоне повышения численности CD163 макрофагов. Эта закономерность – переход М1 макрофагов в М2 макрофаги является обязаиельным благоприятным условием стадийности воспалительного процесса (воспаление сменяется пролиферацией а затем наступает заживление) (Landén N.X. et al., 2016). Напротив, в группе без лечения, нарастало количество интерлейкинов, препятствуя коллагенообразованию и продукции других элементов репарации.

При этом фитогидролаты семейства Яснотковые (от лат. *Lamiaceae*) в нашей работе выступали, по сути, инструментом для функционального тестирования регенераторного потенциала кожи в разных условиях микросреды, а не объектом фармакологического позиционирования.

Результаты химического профилирования гидролатов чабера горного (от лат. *Satureja montana L*) душицы обыкновенной (от лат. *Origanum vulgare L*) и подтвердили высокое содержание карвакрола и других фенольных монотерпенов, что согласуется с литературными данными (Baser K.H., 2008; Jakubczyk K et al., 2021).

Эти соединения относятся к классу низкомолекулярных антиоксидантов и обладают способностью не только подавлять бактериальный рост и биоплёнкообразование (Walasek-Janusz M. et al., 2024), но и модифицировать сигнальные пути воспаления, включая NF-kB-опосредованную регуляцию синтеза провоспалительных цитокинов (Yan C. et al., 2023; Abd El Tawab A.M. et al., 2014)] (Рисунок 83).

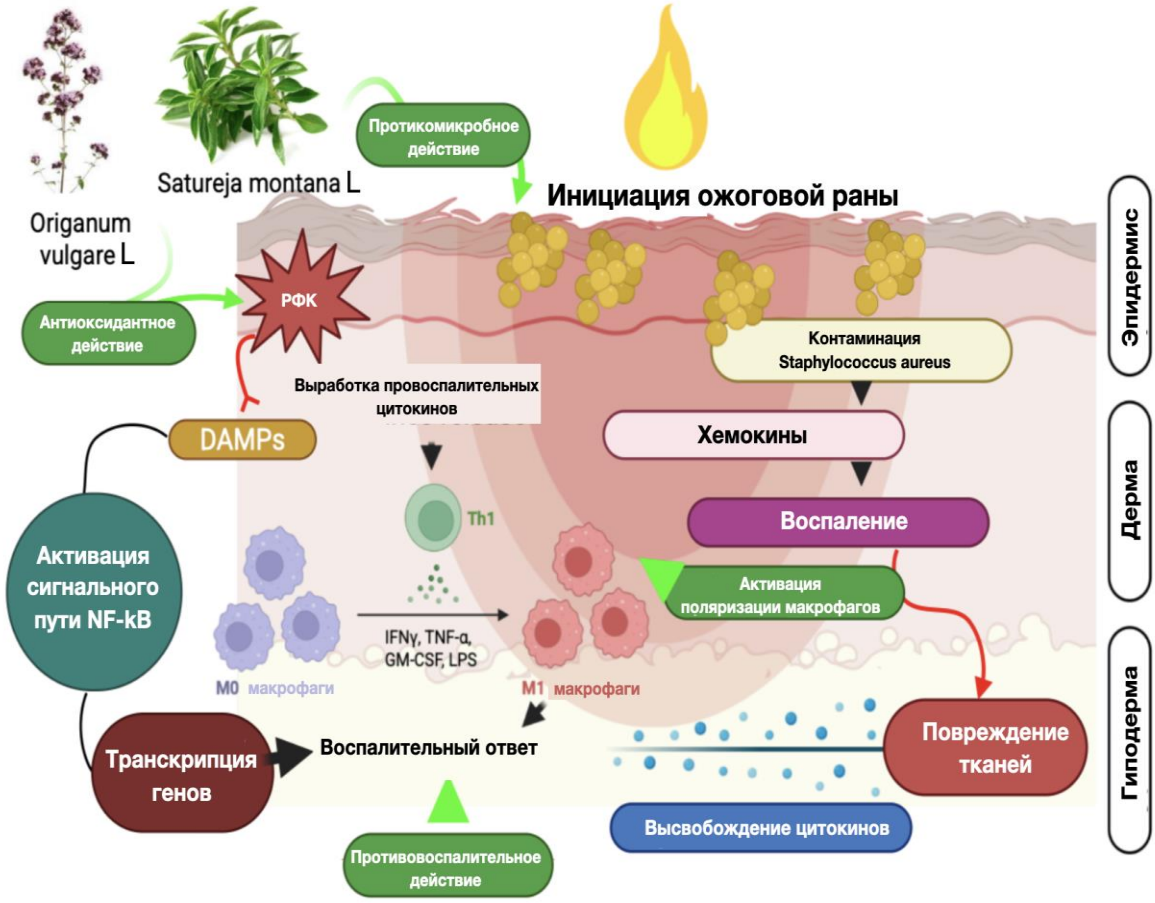


Рисунок 83 – Предполагаемый клеточный механизм противовоспалительного и регенераторного действия гидрогелей на основе гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* при термическом поражении кожи.

Обсуждается также их роль в защите иммунных клеток и эпителиоцитов от избыточных реактивных форм, как кислорода, так и азота через влияние на Akt-зависимые пути выживания (Dreden M. et al., 2017; Vanella K.M. et al., 2017) (Рисунок 84).

Также в литературных данных широко описана способность карвакрола и тимола снижать активность провоспалительных ферментов, в частности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и подавлять выработку цитокинов раннего воспаления – ФНО-α и ИЛ-1β (Cago et al., 2025), что также было подтверждено в нашей работе. Снижение уровня этих медиаторов имеет важное значение для восстановления ожоговой раны кожи, поскольку способствует более раннему переходу макрофагов из классически фенотипа M1 в альтернативно активированный M2-фенотип.

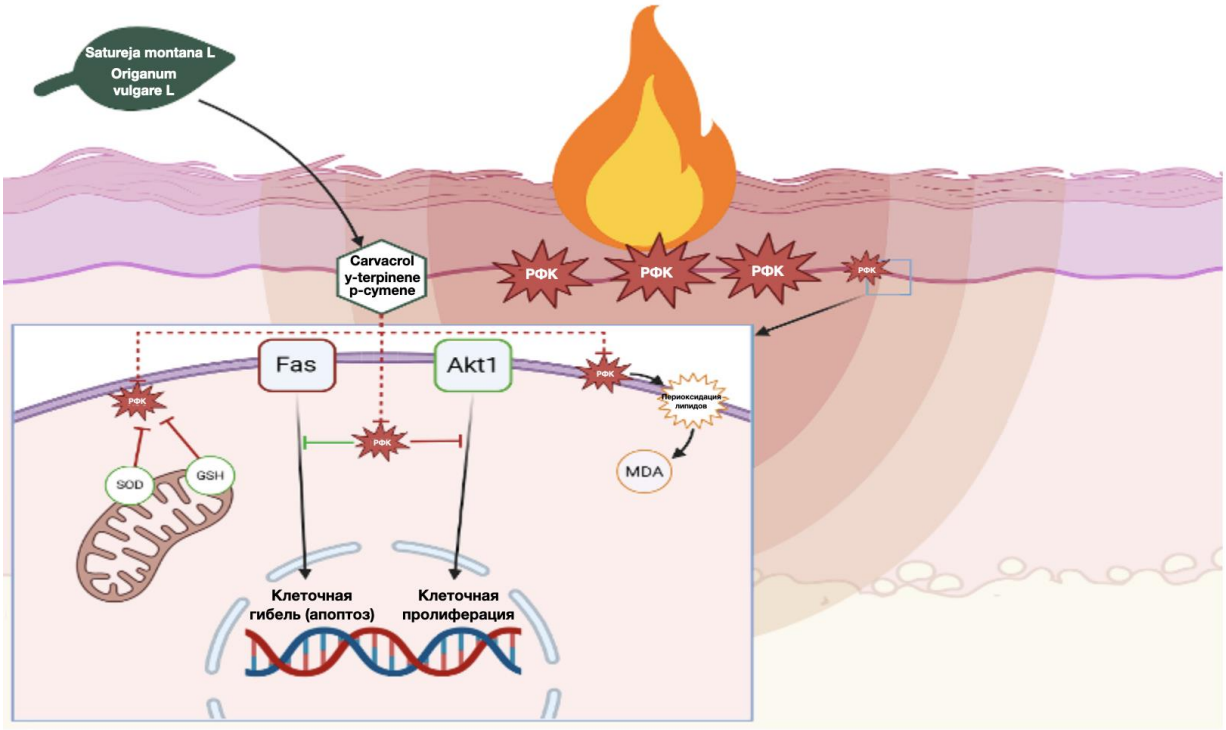


Рисунок 84 – Схематическое изображение предполагаемого влияния соединений *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* на окислительно–восстановительный статус ожоговой раны. Зеленые стрелки обозначают усиление, а красные - подавление.

Наши результаты подтверждают данный механизм: иммуногистохимическое окрашивание показало уменьшение числа $CD68^{+}$-позитивных макрофагов и последовательный рост доли $CD163^{+}$-позитивных клеток в зоне повреждения, что согласуется с представлениями о нормальной динамике воспалительной фазы и переходе к регенерации. Дополнительно наши данные о более быстром снижении

уровней MDA, нормализации SOD и GSH, уменьшении экспрессии IL-1β (локально) и доминировании М2-макрофагов в группе *Satureja montana L* косвенно согласуются с этими механизмами и позволяют предположить, что гидролат действовал не только как антимикробный, но и как иммуномодулирующий и цитопротективный фактор.

Сопоставление с литературными данными укрепляет правомерность наблюдаемой тенденции. Так, Farahpour и соавт. показали, что препараты другого представителя семейства Яснотковые, шалфей лекарственный (от лат. *Salvia officinalis L)* ускоряют заживление инфицированных ран за счёт уменьшения клеточной инфильтрации и усиления коллагенообразования (Farahpour M.R. et al., 2020). Похожие выводы приводят Anis A. и соавт., продемонстрировавшие на модели у кроликов сокращение сроков эпителизации и улучшение структуры грануляционной ткани при применении фитосмесей с эфирными компонентами (Anis A. et al., 2022). Тем самым можно утверждать, что продуценты растений семейства Яснотковые способны активировать репаративные процессы в кожи, прежде всего – пролиферацию и ремоделирование волокнистого компонента и экстрацеллюлярный матрикс.

Благодаря незначительной разнице в химическом строении между изучаемыми растениями, гидралаты *Satureja montana L.* обладают более выраженным действием по сравнению с *Origanum vulgare L.*, и это прежде всего определяется скоростью регенерации и контроль бактериальной нагрузки. При сопоставлении с данными авторов, которые использовали другие растения (например, *Aloe vera, Calendula officinalis L* и др.), они обладали антиоксидантным и противовоспалительным действием (Fan F. et al., 2021). При этом никто не проводил анализ макрофагального потенциала в комбинации с ролью цитокинов, поэтому наша работа, бесспорно, расширяет фундаментальные знания: прежде всего механизмы биологического ответа со стороны элементов кожного покрова в условии использования изучаемых гидролатов, снижение степени воспаления.

Кроме локальных факторов, были проанализировали различные системные маркеры, такие как печеночные пробы – АлАТ, АсАТ и почечные пробы –

креатинин, мочевина. Уже начиная с певых дней экспериментов зафиксировали резкое повышение большинства обозначенных субстратов, особенно при бактериальной нагрузке (Soedjana H. et al., 2023; Jeschke MG, 2009). На фоне использования гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* большинство системных маркеров вернулись к референтным значениям.

Резюмируя вышеизложенное, проведённый комплексный морфологический анализ позволил изучить элементы посттравматического морфогенеза элементов кожи в условии ожоговой травмы, оценить последовательность смены фаз воспаления и пролиферации и тканевого ремоделирования и, как следствие, заживления. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные о высоком регенеративном потенциале кожи в том числе при бактериальной нагрузке (условия приближенные к внутрибольничным). Показаны поляризация макрофагов, митотическая активность кератиноцитов, восстановление структуриванности коллагенового каркаса, нормализация маркеров локальной редокс-системы и эндогенной защиты, что, безусловно расширяет и обобщает понимание фундаментальных закономерностей гистогенеза кожи и её регенерации.

Кроме того, установлено, что гидрофильные фитосоставы, прежде всего *Satureja montana L.*, способствуют восстановлению многослойного эпителия кожи, снижению клеточной воспалительной инфильтрации, структурированности компонентов дермы уже на ранних сроках и их можно рассматривать в качестве перспективного инструмента для моделирования условий репарации и изучения механизмов регенерации.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведённого комплексного морфофункционального анализа кожи в условии термического повреждения IIIA степени с последующей бактериальной контаминацией *S. aureus* раскрыты основные механизмы репарации и регенерации кожи: динамика воспаления, оценка гистоархитектоники матрикса, реэпителизация, ремоделирование коллагеновых волокон, поляризация субпопуляций макрофагов. Выявленные закономерности следует рассматривать в контексте биологии развития и характеристики степени регенеративного потенциала кожи как органа.

При использовании гидрогелей на основе гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* происходит ускорение ключевых составляющих регенеративного процесса, а именно – реэпителизация, резкое снижение нейтрофильной инфильтрации, восстановление морфометрических показателей эпидермиса и упорядоченность волокнистого компонента дермы, раннее образование грануляционной ткани. Начиная со 2-ой недели уменьшается численность $CD45^+$-клеток и $CD68^+$-макрофагов с их поляризацией на $CD163^+$ тип. Параллельно, наблюдается восстановление уровней маркеров локального редокс-гомеостаза – малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, глутатиона.

Кроме того, эти гидролаты выступили в качестве инструмента для анализа реактивности структур кожи, подтверждая её высокий потенциал в обеспечении барьерной и защитной функции, а также расширяет возможности современной клеточной биологии при разработке методов эффективного подхода лечения ожогов.

ВЫВОДЫ

1. В обозначенных условиях, ожог IIIA степени характеризуется некробиотическими изменениями эпидермиса и дермы на первых сутках, сопровождающиеся выраженным клеточно-воспалительным ответом с массивной клеточной инфильтрацией; через две недели начинается постепенное восстановление эпидермиса. При ожоге IIIA степени в ране вначале отмечается высокий уровень контаминация *S. aureus* (9,80 × 10^6 КОЕ/г ткани) и снижается к 14-м суткам (6,9 × 10^6 КОЕ/г ткани).

2. Применение гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* в динамике стимулирует реэпителизацию и ремоделирование стромального компонента дермы: структурированность коллагеновых волокон, восстановление функциональной пластичности клеток фибробластического ряда, восстановление дермо-эпидермального соединения с минимальными посттравматическими дефектами. На 7-е и 14-е сутках после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* обнаружили, соответственно: толщина эпидермиса – 137,2±5,4 мкм против 176,3±6,8 мкм, $p<0,05$; толщина рогового слоя – 9,1±0,8 мкм против 14,3±1,1 мкм, $p<0,05$; индекс восстановления дермы – 48,1±0,2% против 28,2±2,6%, $p<0,05$

3. Ожог кожи IIIA степени сопровождается увеличением маркеров системного воспаления: АлАТ (72,0±4,4 Ед/л), АсАТ (86,0±3,6 Ед/л), креатинин (1,4±0,1 мг/дл), мочевина (20,1±1,5 мг/дл), ИЛ-6 (44,1±0,5 пг/мл), ФНО-α (62,2±0,6 пг/мл), СРБ (33,1±0,64 мг/л) начиная с 3-х сутках с последующим снижение указанных показателей через две недели, ускоренное после аппликации гидролатами *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* в том числе при контаминации *S. aureus*, достоверно значимое ($p<0,05$).

4. Термическое повреждение кожи вызывает нарушение локального и системного гомеостаза, проявляющееся дисбалансом цитокинового профиля (ИЛ-1β – 148,2±22,1нг/г; ИЛ-10 – 1,1±0,2 нг/г; ФНО-α – 63,1±4,2 нг/г) и истощением эндогенной антиоксидантной системы уже на 3-х сутках (SOD – 38.2±0.3%; MDA – 326,4±8,4%; GSH – 27,2±0,3%), степень выраженности которых постепенно

снижается к 14-м суткам ($p < 0,05$). Применение гидрогелевых композиций *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* восстанавливает основные маркеры антиоксидантной защиты и цитокинового каскада начиная с первой недели ($p<0,05$), предотвращая вторичную клеточную гибель и переход воспаления в хронический процесс.

5. В условии термического поражения кожи наблюдается постепенное восстановление слоёв эпидермиса (начина с 7-х суток) за счет повышения митотической активности (Ki-67) кератиноцитов прежде всего ростковых зон, которое ускоряется под действием гидролатов *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.*: 19,2±3,1% и 14,2±2,1%, $p<0,05$).

6. Гидролаты *Satureja montana L.* и *Origanum vulgare L.* обеспечивают быстрый переход от экссудативной фазы воспаления к пролиферации и ремоделированию начиная с 7-ми суток. На 14-е сутки в ожоговой ране наблюдается сдвиг фенотипа макрофагов: поляризация CD68+ (31,1±3,1 кл/мм^2 и 43,8±5,1 кл/мм^2, $p<0,05$) и модуляция CD163+ -клеток (119,2±7,4 кл/мм^2 и 112,3±6,1 кл/мм^2, $p<0,05$), снижение экспрессии про-воспалительного цитокина IL-1β (7,1±2.2% и 13,2±1,0%, $p<0,05$). Распределение CD45$^+$ -клеток демонстрирует также выраженную динамику снижения иммуновоспалительного ответа – 17,0 кл/мм^2 и 37,0 кл/мм^2, $p<0,05$, особенно при лечении гидролатом *Satureja montana L*

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комбустиологии и регенеративной медицине целесообразно внедрение терапевтических стратегий, направленных на раннюю модуляцию выявленных и описанных клеточно-молекулярных звеньев восстановления эпидермиса ожоговой раны. Гидрогелевая композиция на основе гидролатов Чабера горного и Душицы обыкновенной, продемонстрировавшая способность восстанавливать антиоксидантный потенциал и предотвращать вторичную клеточную гибель, может служить перспективным элементом противоожоговой терапии.

2. Морфофункциональный анализ посттравматического морфогенеза кожи выявил, что одним из ключевых условий для восстановления эпидермиса в условии ожога IIIA степени является активация пролиферации базальных кератиноцитов и полризация макрофагов в сторону регенеративного фенотипа (CD163+). В свзи с чем целесообразна разработка клинических протоколов, включающих средства, способных регулировать клеточно-матриксные взаимодействия. Гидрогелевая композиция на основе гидролатов *Origanum vulgare L.* и *Satureja montana L.* стимулирует пролиферацию эпидермиса и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, может быть рекомендована в качестве адъювантного средства для ускорения ре-эпителизации и минимизации посттравматических дефектов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАВ – Биологически активные вещества

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – Иммуногистохимия

ИЛ – Интерлейкин

ИЛ-1β – Интерлейкин-1 бета

ИЛ-6 – Интерлейкин-6

ИЛ-10 – Интерлейкин-10

КОЕ – Колониеобразующие единицы

ЛФ – Лекарственная форма

ОС – Оксидативный стресс

РФА – Реактивные формы азота

РФК – реактивные формы кислорода

Цит С – цитохром С

СРБ – анг. С-реактивный белок (ЦРБ)

ФНО-α – Фактор некроза опухоли-α

ФЛС – Фитотерапевтическое лекарственное средство

ATP – аденозинтрифосфат

ADP – аденозиндифосфат

BAX – Белок, связанный с апоптозом

BCL-2 – В-клеточная лимфома 2

CAT – Каталаза

DAMPs – моллекулы, ассоциированные с повреждением (от англ. damage-associated molecular patterns)

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

GPx – Глутатионпероксидаза

GSH – Глутатион

GST – Глутатион-S-трансфераза

ICAM-1 – Молекула межклеточной адгезии-1

iNOS – Индуцибельная синтаза оксида азота

IFNγ – интерферон-гамма

Lamiaceae – лат. Яснотковые

LPS – липополисахарид (эндотоксин клеточной стенки грамотрицательных бактерий)

MDA – Малоновый диальдегид

NF-kB – Транскрипционный ядерный фактор-kB

NLRP3 – Цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP

NRF-2 – Ядерный фактор, ассоциированный с эритроидным фактором 2

O. vulgare L. – лат. Origanum vulgare L. (Душица обыкновенная)

S. aureus – лат. Staphylococcus aureus (Золотистый стафилококк)

S. montana L. – лат. Satureja montana L. (Чабер горный)

SOD – Супероксиддисмутаза

SVCTs – Натрий-зависимые транспортёры витамина С

TGF-β – Трансформирующий фактор роста-β

Th1 – Т-хелперы 1-го типа

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа

VCAM – Васкулярная молекула клеточной адгезии

VEGF – Васкулярно-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С. 119–125

2. Баймуратова М., Абашидзе И. Burn injuries: epidemiology, diagnosis and treatment // Медицина, наука и образование [Medicine, Science and Education]. – 2023. – № 2. – С. 33–50. – DOI: 10.24412/1609-8692-2023-2-33-50

3. Балакирева Елена Александровна, Неретина Алла Фёдоровна. О применении леветирацетама при эпилепсии у детей // Казанский медицинский журнал, vol. – 90, № 5. – 2009.

4. Борисов И.В. Повидон-йод – новые возможности знакомого препарата (обзор литературы) // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 14–20

5. Всемирная организация здравоохранения. Ожоги [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns (дата обращения: 04.09.2025)

6. Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):13-20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20

7. Звездина Е. В., Дайронас Ж. В., Бочкарева И. И., Зилфикаров И. Н., Бабаева Е. Ю., Ферубко Е. В., Гусейнова З. А., Серебряная Ф. К., Каибова С. Р., Ибрагимов Т. А. Представители семейства Lamiaceae Lindl. как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств (обзор) // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 4–28

8. Зиновьев Е. В., Костяков Д. В., Заворотний О. О., Семиглазов А. В., Гогохия Т. З., Халипаева Д. Х. Тенденции развития методов прогнозирования исхода ожоговой болезни // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 65, № 45. DOI: 10.56871/3263.2022.65.45.006

9. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Борисов В.С., Годков М.А. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 45–49

10. Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У. Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 245–274. DOI: 10.36488/cmac.2024.3.244-273

11. Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Колпаков Ф. А. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 57, № 3. – С. 7–12

12. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожжённых (обзор литературы) // Мир без ожогов. – 2002. – № 10. – Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва

13. Кузнецова Т. А., Андрюков Б. Г., Половов С. Ф., Гажа А. К. Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы и иммунно-биохимические маркеры ранозаживления (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 8. – С. 451–457

14. Куркин Д. В., Абросимова Е. Е., Бакулин Д. А., Ковалев Н. С., Дубровина М. А., Борисов А. В., Стрыгин А. В., Морковин Е. И., Тюренков И. Н. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 130–153

15. Леонова Н. Б., Микляева И. М. Природно-ресурсный потенциал флоры официнальных растений Предкавказья // Аридные экосистемы. – 2021. –Т. 27, № 2 (87). – С. 49–56

16. Марко Н. В., Бакова Н. Н., Федотова И. А. Использование чабера горного (Satureja montana L.) при составлении пряных смесей // Биология растений и садоводство: теория, инновации. – 2018. – № 146. – С. 179–185

17. Метилурацил (Methyluracil): инструкция по применению [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/methyluracil__13382 (дата обращения: 09.11.2025). Основано на официально утверждённой инструкции по применению препарата. Обновлено: 18.10.2023. Справочник лекарственных средств VIDAL

18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» [Электронный ресурс]. – URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ozhogi-termicheskie-i-khimicheskie-ozhogi-solnechnye-ozhogi/ (дата обращения: 07.11.2025)

19. Митряшов К. В., Шаркова В. А., Усов В. В. Причины нарушения заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий // Дальневосточный медицинский журнал. - 2021. - № 1. - С. 41-45

20. Мяделец М. О., Мяделец В. О., Мяделец О. Д. Морфонейроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и её барьерно-защитных функциях. Часть 1 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 9–19

21. Паюшина О.В., Булгакова В.В., Доронина П.А., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Цомартова Э.С., Ломановская Т.А. Экспериментальные модели для исследования ожогов кожи // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. - 2025. - №5. - С. 510–519. doi: 10.31857/S1026347025050027

22. Петрушанко И. Ю., Митькевич В. А., Макаров А. А. Молекулярные механизмы редокс-регуляции Na,K-АТФазы // Биофизика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 837–859. DOI: 10.31857/S0006302920050014

23. Пещанская Е. В. Биологические особенности некоторых видов семейства яснотковые, ареал распространения и перспектива их использования в озеленении // Природообустройство. - 2024. - № 3. - С. 117–124. DOI: 10.26897/1997-6011-2024-3-117-124

24. Писарева О. А., Арутюнян А. А., Шаланин В. В., Большакова О. В., Бессалова Е. Ю., Кубышкин А. В., Номеровская А. Ю., Еськова А. Ю. Патогенетические механизмы развития морфологических изменений кожи крыс при моделировании термического ожога // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 6.

25. Сачивко Т. В., Ахрамович Т. И., Коваленко Н. А., Супиченко Г. Н., Босак В. Н., Леонтьев В. Н. Антимикробные свойства эфирных масел новых сортов душицы обыкновенной // Химия растительного сырья. – 2023. – № 4. – С. 343–351. DOI: 10.14258/jcprm.20230412088

26. Федорова А. А., Борзенко Б. Г., Гнилорыбов А. М. Особенности антиоксидантной защиты при термической травме // Травма. – 2014. – № 4

27. Цибулевский, А. Ю. Кожа: морфология, гистохимия, гистофизиология / А. Ю. Цибулевский, Т. К. Дубовая // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – № 1

28. Черненко И. Н., Михайлов А. О., Плехова Н. Г. Дисфункция митохондрий как критерий патогенеза заболеваний // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, № 10. – С. 114–119

29. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 15–51

30. Abd El Tawab AM, Shahin NN, AbdelMohsen MM. Protective effect of Satureja montana extract on cyclophosphamide-induced testicular injury in rats. Chem Biol Interact. 2014 Dec 5;224:196-205. doi: 10.1016/j.cbi.2014.11.001. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25446862

31. Ahmad T. Resveratrol hydrogel: A solution for burn wound // Pharmacologia. – 2022. – Vol. 13, No. 2. – P. 53–54

32. Ajit A, Krishnan LK, Harikrishnan VS, Varkey P, Sabareeswaran A. Exploring Cadaver Skin For Standardization Of Rabbit And Porcine Burn Models In Research. Ann Burns Fire Disasters. 2020 Dec 31;33(4):334-340. PMID: 33708025; PMCID: PMC7894838

33. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001 Aug;2(8):675-80. doi: 10.1038/90609. PMID: 11477402

34. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. The Lipid Bilayer.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26871/

35. Almeida HHS, Fernandes IP, Amaral JS, Rodrigues AE, Barreiro M-F. Unlocking the Potential of Hydrosols: Transforming Essential Oil Byproducts into Valuable Resources. Molecules. 2024; 29(19):4660. https://doi.org/10.3390/molecules29194660

36. Al-Jumaili A, Kumar A, Bazaka K, Jacob MV. Plant Secondary Metabolite-Derived Polymers: A Potential Approach to Develop Antimicrobial Films. Polymers. 2018; 10(5):515. https://doi.org/10.3390/polym10050515

37. Anis A, Sharshar A, El Hanbally S, Shehata AA. Histopathological Evaluation of the Healing Process of Standardized Skin Burns in Rabbits: Assessment of a Natural Product with Honey and Essential Oils. J Clin Med. 2022 Oct 29;11(21):6417. doi: 10.3390/jcm11216417. PMID: 36362645; PMCID: PMC9655572

38. Angélica Escobar, Miriam Pérez, Gustavo Romanelli, Guillermo Blustein, Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications, Arabian Journal of

Chemistry, Volume 13, Issue 12, 2020, Pages 9243-9269, ISSN 1878-5352, https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.11.009

39. Arbab MH, Winebrenner DP, Dickey TC, Klein MB, Chen A, Mourad PD. A Noninvasive Terahertz Assessment of 2nd and 3rd Degree Burn Wounds. In: Conference on Lasers and Electro-Optics 2012, OSA Technical Digest (online) (Optica Publishing Group, 2012). doi:10.1364/CLEO_SI.2012.CTU3B.3

40. Avola R, Granata G, Geraci C, Napoli E, Graziano ACE, Cardile V. Oregano (Origanum vulgare L.) essential oil provides anti-inflammatory activity and facilitates wound healing in a human keratinocytes cell model. Food Chem Toxicol. 2020 Oct;144:111586. doi: 10.1016/j.fct.2020.111586. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32679285

41. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Giordano G, Cucci MA, Graf M, Gentile F. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders. Antioxidants. 2018; 7(8):102. https://doi.org/10.3390/antiox7080102

42. Baser KH. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. Curr Pharm Des. 2008;14(29):3106-19. doi: 10.2174/138161208786404227. PMID: 19075694

43. Beghdadi W, Madjene LC, Benhamou M, Charles N, Gautier G, Launay P, Blank U. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. Front Immunol. 2011 Sep 6;2:37. doi: 10.3389/fimmu.2011.00037. PMID: 22566827; PMCID: PMC3342044

44. Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. Biol Chem. 2006 Oct-Nov;387(10-11):1329-35. doi: 10.1515/BC.2006.166. PMID: 17081103

45. Bonifácio BV, Silva PB, Ramos MA, Negri KM, Bauab TM, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. Int J Nanomedicine. 2014;9:1-15. doi: 10.2147/IJN.S52634

46. Bota VB, Oláh N-K, Chișe E, Burtescu R-F, Furtună F-RP, Ivănescu L-C, Zamfirache M-M, Máthé E, Turcuș V. A Comparative Analysis of the Polyphenolic Content and Identification of New Compounds from Oenothera biennis L. Species from

the Wild Flora. Molecules. 2025; 30(20):4059. https://doi.org/10.3390/molecules30204059

47. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev. 2001 Apr;14(2):244-69. doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001. PMID: 11292638; PMCID: PMC88973

48. Gago C, Serralheiro A, Miguel MDG. Anti-Inflammatory Activity of Thymol and Thy-mol-Rich Essential Oils: Mechanisms, Applications, and Recent Findings. Molecules. 2025 Jun 3;30(11):2450. doi: 10.3390/molecules30112450. PMID: 40509336; PMCID: PMC12155930

49. Chai Z, Zhou Y, Yang L, Zhang Y, Hossain S, Hajimirzaei S, Qi J, Zhang G, Wei Y, Li Z. MyD88 Contributes to TLR3-Mediated NF-κB Activation and Cytokine Production in Macrophages. Cells. 2025 Sep 27;14(19):1507. doi: 10.3390/cells14191507. PMID: 41090736; PMCID: PMC12523770

50. Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Yoshida S, Parmley LF, Downey JM. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. J Mol Cell Cardiol. 1985 Feb;17(2):145-52. doi: 10.1016/s0022-2828(85)80017-1. PMID: 3839024

51. Chelu M, Musuc AM, Popa M, Calderon Moreno J. Aloe vera-Based Hydrogels for Wound Healing: Properties and Therapeutic Effects. Gels. 2023 Jul 3;9(7):539. doi: 10.3390/gels9070539. PMID: 37504418; PMCID: PMC10379830

52. Chen B, Miller AL, Rebelatto M, Brewah Y, Rowe DC, Clarke L, Czapiga M, Rosenthal K, Imamichi T, Chen Y, Chang CS, Chowdhury PS, Naiman B, Wang Y, Yang D, Humbles AA, Herbst R, Sims GP. S100A9 induced inflammatory responses are mediated by distinct damage associated molecular patterns (DAMP) receptors in vitro and in vivo. PLoS One. 2015 Feb 23;10(2):e0115828. doi: 10.1371/journal.pone.0115828. PMID: 25706559; PMCID: PMC4338059

53. Chi Y, Liu X, Chai J. A narrative review of changes in microvascular permeability after burn. Ann Transl Med. 2021 Apr;9(8):719. doi: 10.21037/atm-21-1267. PMID: 33987417; PMCID: PMC8106041

54. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 2006 Apr;19(2):403-34. doi: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006. PMID: 16614255; PMCID: PMC1471990

55. Datta S, Rahman MA, Koka S, Boini KM. High Mobility Group Box 1 (HMGB1): Molecular Signaling and Potential Therapeutic Strategies. Cells. 2024 Nov 23;13(23):1946. doi: 10.3390/cells13231946. PMID: 39682695; PMCID: PMC11639863

56. Dinos GP, Athanassopoulos CM, Missiri DA, Giannopoulou PC, Vlachogiannis IA, Papadopoulos GE, Papaioannou D, Kalpaxis DL. Chloramphenicol Derivatives as Antibacterial and Anticancer Agents: Historic Problems and Current Solutions. Antibiotics. 2016; 5(2):20. https://doi.org/10.3390/antibiotics5020020

57. DiPersio CM, Hodivala-Dilke KM, Jaenisch R, Kreidberg JA, Hynes RO. alpha3beta1 Integrin is required for normal development of the epidermal basement membrane. J Cell Biol. 1997 May 5;137(3):729-42. doi: 10.1083/jcb.137.3.729. PMID: 9151677; PMCID: PMC2139886

58. Delgado-Povedano MM, Luque de Castro MD. A review on enzyme and ultrasound: A controversial but fruitful relationship. Anal Chim Acta. 2015 Aug 19;889:1-21. doi: 10.1016/j.aca.2015.05.004. Epub 2015 May 7. PMID: 26343424

59. Dellabona P, Peccoud J, Kappler J, Marrack P, Benoist C, Mathis D. Superantigens interact with MHC class II molecules outside of the antigen groove. Cell. 1990 Sep 21;62(6):1115-21. doi: 10.1016/0092-8674(90)90388-u. PMID: 2401011

60. Demyashkin G, Tokov A, Belokopytov D, Shchekin V, Borovaya T, Lukash D, Yuferov D, Kulchenko N, Tarasov V, Blinova E, Tsomartova D, Shegai P, Kaprin A. Effects of Satureja montana L. and Origanum vulgare L. Hydrolates in Rabbit Burn Wound Model: Evaluation of Inflammatory, Antioxidant Activity, and Pro-Regenerative Properties in the Skin. Int J Mol Sci. 2025 Sep 4;26(17):8628. doi: 10.3390/ijms26178628.

61. Demyashkin GA, Parshenkov MA, Tokov AA, Sataie-va TP, Shevkoplyas LA, Said BS, et al. Therapeutic efficacy of plant-based hydrogels in burn wound healing: focus on Satureja montana L. and Origa-num vulgare L. Scr Med. 2025 Jan-Feb;56(1):27-35. DOI:10.5937/scriptamed56-56050

62. Demyashkin GA, Parshenkov MA, Tokov AA, Sataieva TP, Shevkoplyas LA, Said BS, et al. Therapeutic efficacy of plant-based hydrogels in burn wound healing: focus on Satureja montana L. and Origanum vulgare L. Scr Med. 2025 Jan-Feb;56(1):27-35.

63. Parshenkov M, Tokov A, Kuzminov B, Sataieva T, Popov S, Tarasov V, et al. Harnessing the anti-inflammatory potential of Lamiaceae family hydrolates: a study of Satureja montana and Origanum vulgare in burn wound management. Scr Med. 2025 NovDec;56(6):1081-94.

64. Demyashkin G, Sataieva T, Shevkoplyas L, Kuevda T, Ahrameeva M, Parshenkov M, Mimuni A, Pimkin G, Atiakshin D, Shchekin V, et al. Burn Wound Healing Activity of Hydroxyethylcellulose Gels with Different Water Extracts Obtained from Various Medicinal Plants in Pseudomonas aeruginosa-Infected Rabbits. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(16):8990. https://doi.org/10.3390/ijms25168990

65. Despa F, Orgill DP, Neuwalder J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. Burns. 2005 Aug;31(5):568-77. doi: 10.1016/j.burns.2005.01.015. Epub 2005 Apr 7.

66. De Rossi L, Rocchetti G, Lucini L, Rebecchi A. Antimicrobial Potential of Polyphenols: Mechanisms of Action and Microbial Responses – A Narrative Review. Antioxidants. 2025; 14(2):200. https://doi.org/10.3390/antiox14020200

67. Derman İD, Şenel EC, Ferhanoğlu O, Çilesiz İ, Kazanci M. Effect of Heat Level and Expose Time on Denaturation of Collagen Tissues. Cell Mol Bioeng. 2020 Sep 28;14(1):113-119. doi: 10.1007/s12195-020-00653-w

68. Dryden M. Reactive oxygen species: a novel antimicrobial. Int J Antimicrob Agents. 2018 Mar;51(3):299-303. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.029. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887201

69. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002 Jan;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001. PMID: 11773609

70. Eggers M. Infectious Disease Management and Control with Povidone Iodine. Infect Dis Ther. 2019 Dec;8(4):581-593. doi: 10.1007/s40121-019-00260-x. Epub

2019 Aug 14. Erratum in: Infect Dis Ther. 2019 Dec;8(4):595. doi: 10.1007/s40121-019-00263-8. PMID: 31414403; PMCID: PMC6856232

71. Fan F, Saha S, Hanjaya-Putra D. Biomimetic Hydrogels to Promote Wound Healing. Front Bioeng Biotechnol. 2021 Sep 20;9:718377. doi: 10.3389/fbioe.2021.718377. PMID: 34616718; PMCID: PMC8488380

72. Farahpour MR, Pirkhezr E, Ashrafian A, Sonboli A. Accelerated healing by topical administration of Salvia officinalis essential oil on Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus infected wound model. Biomed Pharmacother. 2020 Aug;128:110120. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110120. Epub 2020 May 24. PMID: 32460189

73. Fukushima Y, Ohnishi T, Arita N, Hayakawa T, Sekiguchi K. Integrin alpha3beta1-mediated interaction with laminin-5 stimulates adhesion, migration and invasion of malignant glioma cells. Int J Cancer. 1998 Mar 30;76(1):63-72. PMID: 9533763

74. Gao S, Liu K, Ku W, Wang D, Wake H, Qiao H, Teshigawara K, Nishibori M. Histamine induced high mobility group box-1 release from vascular endothelial cells through H1 receptor. Front Immunol. 2022 Oct 5;13:930683. doi: 10.3389/fimmu.2022.930683. PMID: 36275732; PMCID: PMC9583674

75. Gad AS, Sayd AF. Antioxidant properties of rosemary and its potential uses as natural antioxidant in dairy products – A review. Food and Nutrition Sciences, 2015:6(1), 179–193. https://doi.org/10.4236/fns.2015.61019

76. Galletti R, Verger S, Hamant O, Ingram GC. Developing a 'thick skin': a paradoxical role for mechanical tension in maintaining epidermal integrity? Development. 2016 Sep 15;143(18):3249-58. doi: 10.1242/dev.132837. PMID: 27624830

77. Galliot B, Ghila L. Cell plasticity in homeostasis and regeneration. Mol Reprod Dev. 2010 Oct;77(10):837-55. doi: 10.1002/mrd.21206. PMID: 20602493

78. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. Trends Pharmacol Sci. 2005 Apr;26(4):190-5. doi: 10.1016/j.tips.2005.02.005. PMID: 15808343

79. Gholami-Ahangaran M, Ahmadi-Dastgerdi A, Azizi S, Basiratpour A, Zokaei M, Derakhshan M. Thymol and carvacrol supplementation in poultry health and performance. Vet Med Sci. 2022 Jan;8(1):267-288. doi: 10.1002/vms3.663. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34761555; PMCID: PMC8788968

80. Goh M, Du M, Peng WR, Saw PE, Chen Z. Advancing burn wound treatment: exploring hydrogel as a transdermal drug delivery system. Drug Deliv. 2024 Dec;31(1):2300945. doi: 10.1080/10717544.2023.2300945

81. Gordanić SV, Kostić AŽ, Moravčević Đ, Vuković S, Kilibarda S, Dragumilo A, Prijić Ž, Lukić M, Marković T. Influence of Habitat Factors on the Yield, Morphological Characteristics, and Total Phenolic/Flavonoid Content of Wild Garlic (Allium ursinum L.) in the Republic of Serbia. Horticulturae. 2025; 11(2):118. https://doi.org/10.3390/horticulturae11020118

82. Gościniak A, Attard E, Malesza IJ, Kamiński A, Cielecka-Piontek J. Modern Honey-Based Delivery Systems for Wound Healing: A Review of Current Trends and Future Perspectives. Applied Sciences. 2025; 15(18):9997. https://doi.org/10.3390/app15189997

83. Greenhalgh D, Sprugel K, Murray M, Ross R. PDGF and FGF Stimulate Wound-Healing in the Genetically Diabetic Mouse. Am. J. Pathol. 1990, 136, 1235–1246

84. Gu J, He Y, He C, Zhang Q, Huang Q, Bai S, Wang R, You Q, Wang L. Advances in the structures, mechanisms and targeting of molecular chaperones. Signal Transduct Target Ther. 2025 Mar 12;10(1):84. doi: 10.1038/s41392-025-02166-2. Erratum in: Signal Transduct Target Ther. 2025 Apr 2;10(1):117. doi: 10.1038/s41392-025-02215-w. PMID: 40069202; PMCID: PMC11897415

85. Gurunluoglu R. Experiences with waterjet hydrosurgery system in wound debridement. World J Emerg Surg. 2007 May 2;2:10. doi: 10.1186/1749-7922-2-10. PMID: 17475016; PMCID: PMC1867809

86. Habashy WS, Milfort MC, Rekaya R, Aggrey SE. Cellular antioxidant enzyme activity and biomarkers for oxidative stress are affected by heat stress. Int J Biometeorol. 2019 Dec;63(12):1569-1584. doi: 10.1007/s00484-019-01769-z. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31352522

87. Han X, Parker TL. Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (Origanum vulgare) essential oil in a human skin disease model. Biochim Open. 2017 Mar 3;4:73-77. doi: 10.1016/j.biopen.2017.02.005

88. Hassanpour SH, Doroudi A. Review of the antioxidant potential of flavonoids as a subgroup of polyphenols and partial substitute for synthetic antioxidants. Avicenna J Phytomed. 2023 Jul-Aug;13(4):354-376. doi: 10.22038/AJP.2023.21774

89. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. BMJ. 2004 Jun 12;328(7453):1427-9. doi: 10.1136/bmj.328.7453.1427. Erratum in: BMJ. 2004 Jul 17;329(7458):148. PMID: 15191982; PMCID: PMC421790

90. Ibrahim A, Fagan S, Keaney T, Sarhane KA, Hursey DA, Chang P, Sheridan R, Ryan C, Tompkins R, Goverman J. A simple cost-saving measure: 2.5% mafenide acetate solution. J Burn Care Res. 2014 Jul-Aug;35(4):349-53. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182a22715. PMID: 24043238; PMCID: PMC4089985

91. Imran M, Aslam M, Alsagaby SA, Saeed F, Ahmad I, Afzaal M, Arshad MU, Abdelgawad MA, El-Ghorab AH, Khames A, Shariati MA, Ahmad A, Hussain M, Imran A, Islam S. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review. Food Sci Nutr. 2022 Aug 3;10(11):3544-3561. doi: 10.1002/fsn3.2994

92. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. Br J Surg, 1953. 40(164): p. 588-96

93. Jakubczyk K, Tuchowska A, Janda-Milczarek K. Plant hydrolates - Antioxidant properties, chemical composition and potential applications. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:112033. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112033. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416628

94. Jang Y, Kim M, Hwang SW. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. J Neuroinflammation. 2020 Jan 22;17(1):30. doi: 10.1186/s12974-020-1703-1. PMID: 31969159; PMCID: PMC6975075

95. Javadian S, Sabouni F, Haghbeen K. Origanum vulgare L. extracts versus thymol: An anti-inflammatory study on activated microglial and mixed glial cells. Journal of Food Biochemistry, 2015:39(6), 733–740 https://doi.org/10.1111/jfbc.12199

96. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes? Mol Med. 2009 Sep-Oct;15(9-10):337-51. doi: 10.2119/molmed.2009.00005. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19603107; PMCID: PMC2710295

97. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. Nat Rev Dis Primers. 2020 Feb 13;6(1):11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5. PMID: 32054846; PMCID: PMC7224101

98. Joorabloo A, Liu T. Recent advances in reactive oxygen species scavenging nanomaterials for wound healing. Exploration (Beijing). 2024 Jan 17;4(3):20230066. doi: 10.1002/EXP.20230066. PMID: 38939866; PMCID: PMC11189585

99. Jugdutt BI. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. Heart Fail Rev. 2002 Oct;7(4):391-405. doi: 10.1023/a:1020718619155. PMID: 12379824

100. Keen EF 3rd, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, Murray CK. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center. Burns. 2010 Sep;36(6):819-25. doi: 10.1016/j.burns.2009.10.013. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20080354

101. Khanam A, Platel K. Bioaccessibility of selenium, selenomethionine and selenocysteine from foods and influence of heat processing on the same. Food Chem. 2016 Mar 1;194:1293-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.005

102. Kianian S, Zhao K, Kaur J, Lu KW, Rathi S, Ghosh K, Rogoff H, Hays TR, Park J, Rafailovich M, Simon M, Bui DT, Khan SU, Dagum AB, Singh G. Autologous Skin Grafts, versus Tissue-engineered Skin Constructs: A Systematic Review and Meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023 Jun 27;11(6):e5100. doi: 10.1097/GOX.0000000000005100. PMID: 37388427; PMCID: PMC10303215

103. Kissner TL, Cisney ED, Ulrich RG, Fernandez S, Saikh KU. Staphylococcal enterotoxin A induction of pro-inflammatory cytokines and lethality in mice is primarily

dependent on MyD88. Immunology. 2010 Aug;130(4):516-26. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03249.x. Epub 2010 May 3. PMID: 20465563; PMCID: PMC2913262

104. Kim SJ, Kim HM. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. BMB Rep. 2017 Feb;50(2):55-57. doi: 10.5483/bmbrep.2017.50.2.011. PMID: 28115037; PMCID: PMC5342866

105. Khorsandi K, Hosseinzadeh R, Esfahani H, Zandsalimi K, Shahidi FK, Abrahamse H. Accelerating skin regeneration and wound healing by controlled ROS from photodynamic treatment. Inflamm Regen. 2022 Oct 4;42(1):40. doi: 10.1186/s41232-022-00226-6. PMID: 36192814; PMCID: PMC9529607

106. Kolb CA, Käser MA, Kopecký J, Zotz G, Riederer M, Pfündel EE. Effects of natural intensities of visible and ultraviolet radiation on epidermal ultraviolet screening and photosynthesis in grape leaves. Plant Physiol. 2001 Nov;127(3):863-75. PMID: 11706169; PMCID: PMC129258

107. Kremer D, Košir IJ, Končić MZ, Čerenak A, Potočnik T, Srečec S, Randić M, Kosalec I. Antimicrobial and Antioxidant Properties of Satureja Montana L. and S. Subspicata Vis. (Lamiaceae). Curr Drug Targets. 2015;16(14):1623-33. doi: 10.2174/1389450116666150202161926. PMID: 25642718

108. Kulesza A, Paczek L, Burdzinska A. The Role of COX-2 and PGE2 in the Regulation of Immunomodulation and Other Functions of Mesenchymal Stromal Cells. Biomedicines. 2023 Feb 3;11(2):445. doi: 10.3390/biomedicines11020445. PMID: 36830980; PMCID: PMC9952951

109. Kumar M, Chopra S, Mahmood S, Mirza MA, Bhatia A. Formulation, Optimization, and Evaluation of Non-Propellent Foam-Based Formulation for Burn Wounds Treatment. J Pharm Sci. 2024 Sep;113(9):2795-2807. doi: 10.1016/j.xphs.2024.07.004. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38992795

110. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Polovov SF, Gazha AK. Modern aspects of burn injury immunopathogenesis and immuno-biochemical markers of wound healing (review of literature). Klin Lab Diagn. 2022 Aug 15;67(8):451-457. English. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-451-457. PMID: 36095081

111. Kuzu OF, Granerud LJT, Saatcioglu F. Navigating the landscape of protein folding and proteostasis: from molecular chaperones to therapeutic innovations. Signal Transduct Target Ther. 2025 Oct 23;10(1):358. doi: 10.1038/s41392-025-02439-w. PMID: 41130962; PMCID: PMC12550075

112. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn Wound Colonization, Infection, and Sepsis. Surg Infect (Larchmt). 2021 Feb;22(1):44-48. doi: 10.1089/sur.2020.346. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33085576

113. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Cell Mol Life Sci. 2016 Oct;73(20):3861-85. doi: 10.1007/s00018-016-2268-0. Epub 2016 May 14. PMID: 27180275; PMCID: PMC5021733

114. Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. Exp Biol Med (Maywood). 2007 May;232(5):592-606. PMID: 17463155

115. Leyva-López N, Gutiérrez-Grijalva EP, Vazquez-Olivo G, Heredia JB. Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties. Molecules. 2017 Jun 14;22(6):989. doi: 10.3390/molecules22060989

116. Li Y, He L, Xue Z, Liang Y, Jiang J, Wei Y, Li H, He H, Li R. Antimicrobial activity of Origanum vulgare L. essential oil and its effects on fungal gene expression. PLoS One. 2025 Aug 1;20(8):e0329548. doi: 10.1371/journal.pone.0329548

117. Lushchak V., Bagnyukova T. Temperature increase results in oxidative stress in goldfish tissues – Antioxidant and associated enzymes // Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. 2006. Vol. 143, № 1. P. 36–41. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.11.018

118. Maslova E, Eisaiankhongi L, Sjöberg F, McCarthy RR. Burns and biofilms: priority pathogens and in vivo models. NPJ Biofilms Microbiomes. 2021 Sep 9;7(1):73. doi: 10.1038/s41522-021-00243-2. PMID: 34504100; PMCID: PMC8429633

119. Mahato DR, Andersson M. Dynamic lipid interactions in the plasma membrane Na+,K+-ATPase. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2023 Oct;1870(7):119545. doi: 10.1016/j.bbamcr.2023.119545

120. Mahaling B, Low SWY, Beck M, Kumar D, Ahmed S, Connor TB, Ahmad B, Chaurasia SS. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Retinal Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(5):2591. https://doi.org/10.3390/ijms23052591

121. Manoharan RR, Prasad A, Pospíšil P, Kzhyshkowska J. ROS signaling in innate immunity via oxidative protein modifications. Front Immunol. 2024 Mar 7;15:1359600. doi: 10.3389/fimmu.2024.1359600. PMID: 38515749; PMCID: PMC10954773

122. Meyer DJ, Bijlani S, de Sautu M, Spontarelli K, Young VC, Gatto C, Artigas P. FXYD protein isoforms differentially modulate human Na/K pump function. J Gen Physiol. 2020 Dec 7;152(12):e202012660. doi: 10.1085/jgp.202012660. PMID: 33231612; PMCID: PMC7690937

123. Maung AA, Fujimi S, Miller ML, MacConmara MP, Mannick JA, Lederer JA. Enhanced TLR4 reactivity following injury is mediated by increased p38 activation. J Leukoc Biol. 2005 Aug;78(2):565-73. doi: 10.1189/jlb.1204698. Epub 2005 Apr 27. PMID: 15857937

124. Miskin RP, DiPersio CM. Roles for epithelial integrin α3β1 in regulation of the microenvironment during normal and pathological tissue remodeling. Am J Physiol Cell Physiol. 2024 May 1;326(5):C1308-C1319. doi: 10.1152/ajpcell.00128.2024. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38497112; PMCID: PMC11371326

125. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Crit Care Clin. 2017 Apr;33(2):245-258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. PMID: 28284293; PMCID: PMC5351769

126. More PR, Pandit S, Filippis A, Franci G, Mijakovic I, Galdiero M. Silver Nanoparticles: Bactericidal and Mechanistic Approach against Drug Resistant Pathogens. Microorganisms. 2023 Feb 1;11(2):369. doi: 10.3390/microorganisms11020369. PMID: 36838334; PMCID: PMC9961011

127. Mulder PPG, Hooijmans CR, Vlig M, Middelkoop E, Joosten I, Koenen HJPM, Boekema BKHL. Kinetics of Inflammatory Mediators in the Immune Response

to Burn Injury: Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. J Invest Dermatol. 2024 Mar;144(3):669-696.e10. doi: 10.1016/j.jid.2023.09.269. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806443

128. Mulder PPG, Vlig M, Boekema BKHL, Stoop MM, Pijpe A, van Zuijlen PPM, de Jong E, van Cranenbroek B, Joosten I, Koenen HJPM, Ulrich MMW. Persistent Systemic Inflammation in Patients With Severe Burn Injury Is Accompanied by Influx of Immature Neutrophils and Shifts in T Cell Subsets and Cytokine Profiles. Front Immunol. 2021 Jan 29;11:621222. doi: 10.3389/fimmu.2020.621222

129. Murphy TJ, Paterson HM, Mannick JA, Lederer JA. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. J Leukoc Biol. 2004 Mar;75(3):400-7. doi: 10.1189/jlb.0503233. Epub 2003 Oct 13. PMID: 14557385

130. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. J Burn Care Res. 2017 Jan/Feb;38(1):e469-e481. doi: 10.1097/BCR.0000000000000355

131. Novotny AR, Reim D, Assfalg V, Altmayr F, Friess HM, Emmanuel K, Holzmann B. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis. Immunobiology. 2012 Jun;217(6):616-21. doi: 10.1016/j.imbio.2011.10.019. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22204813

132. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021 Dec;10(12):685-698. doi: 10.1089/wound.2020.1232. Epub 2021 Feb 11. PMID: 32870777; PMCID: PMC8568799

133. Oaks RJ, Cindass R. Silver Sulfadiazine. [Updated 2023 Jan 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556054/

134. Oikarinen A. Aging of the skin connective tissue: how to measure the biochemical and mechanical properties of aging dermis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1994 Apr;10(2):47-52. PMID: 8043384

135. Patterson CW, Stark M, Sharma S, Mundinger GS. Regeneration and expansion of autologous full-thickness skin through a self-propagating autologous skin graft technology. Clin Case Rep. 2019 Nov 6;7(12):2449-2455. doi: 10.1002/ccr3.2533. PMID: 31893078; PMCID: PMC6935643

136. Parlet CP, Brown MM, Horswill AR. Commensal Staphylococci Influence Staphylococcus aureus Skin Colonization and Disease. Trends Microbiol. 2019 Jun;27(6):497-507. doi: 10.1016/j.tim.2019.01.008. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30846311; PMCID: PMC7176043

137. Pérez S, Rius-Pérez S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. Antioxidants. 2022; 11(7):1394. https://doi.org/10.3390/antiox1107139

138. Pirahanchi Y, Jessu R, Aeddula NR. Physiology, Sodium Potassium Pump. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537088/

139. Pignet AL, Schellnegger M, Hecker A, Kohlhauser M, Kotzbeck P, Kamolz LP. Resveratrol-Induced Signal Transduction in Wound Healing. Int J Mol Sci. 2021 Nov 23;22(23):12614. doi: 10.3390/ijms222312614

140. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. J Dermatol Sci. 2023 Nov;112(2):48-53. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.08.006

141. Rani M, Nicholson SE, Zhang Q, Schwacha MG. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) released after burn are associated with inflammation and monocyte activation. Burns. 2017 Mar;43(2):297-303. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.001. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28341255; PMCID: PMC5373089

142. Rennekampff HO, Alharbi Z. Burn Injury: Mechanisms of Keratinocyte Cell Death. Med Sci (Basel). 2021 Jul 16;9(3):51. doi: 10.3390/medsci9030051. PMID: 34287312; PMCID: PMC8293431

143. Riaz M, Khalid R, Afzal M, Anjum F, Fatima H, Zia S, Rasool G, Egbuna C, Mtewa AG, Uche CZ, Aslam MA. Phytobioactive compounds as therapeutic agents

for human diseases: A review. Food Sci Nutr. 2023 Apr 17;11(6):2500-2529. doi: 10.1002/fsn3.3308. PMID: 37324906; PMCID: PMC10261751

144. Rúa J, Del Valle P, de Arriaga D, Fernández-Álvarez L, García-Armesto MR. Combination of Carvacrol and Thymol: Antimicrobial Activity Against Staphylococcus aureus and Antioxidant Activity. Foodborne Pathog Dis. 2019 Sep;16(9):622-629. doi: 10.1089/fpd.2018.2594. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31009261

145. Samuel P, Kumar YS, Suthakar BJ, Karawita J, Sunil Kumar D, Vedha V, Shah H, Thakkar K. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization in Intensive Care and Burn Units: A Narrative Review. Cureus. 2023 Oct 16;15(10):e47139. doi: 10.7759/cureus.47139. PMID: 38021721; PMCID: PMC10650970

146. Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. Mediators Inflamm. 2020 Jan 29;2020:8405370. doi: 10.1155/2020/8405370. PMID: 32410868; PMCID: PMC7204323

147. Sarkar A. K., Sadhukhan S. Impact of salinity on growth and development of plants with the central focus on glycophytes: an overview // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2023. 12. 235-266

148. Scholar E, Mafenide, Editor(s): S.J. Enna, David B. Bylund, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier, 2007, Pages 1-4, ISBN 9780080552323, https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62088-4

149. Schlichter Kadosh Y, Muthuraman S, Nisaa K, Ben-Zvi A, Karsagi Byron DL, Shagan M, Brandis A, Mehlman T, Gopas J, Saravana Kumar R, Kushmaro A. Pseudomonas aeruginosa quorum sensing and biofilm attenuation by a di-hydroxy derivative of piperlongumine (PL-18). Biofilm. 2024 Jul 18;8:100215. doi: 10.1016/j.bioflm.2024.100215. PMID: 39148892; PMCID: PMC11326495

150. Schmitz-Hoerner R, Weissenböck G. Contribution of phenolic compounds to the UV-B screening capacity of developing barley primary leaves in relation to DNA damage and repair under elevated UV-B levels. Phytochemistry. 2003 Sep;64(1):243-55. doi: 10.1016/s0031-9422(03)00203-6. PMID: 12946423

151. Shikata K, Kasahara K, Watanabe NM, Umakoshi H, Kim K, Matubayasi N. Influence of cholesterol on hydrogen-bond dynamics of water molecules in lipid-bilayer systems at varying temperatures. J Chem Phys. 2024 Jul 7;161(1):015102. doi: 10.1063/5.0208008. PMID: 38958163

152. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. J Burn Care Res, 2010. 31(6): p. 849-73

153. Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, Hrynkiewicz R, Mertowska P, Grywalska E, Korzeniowski T, Torres K, Surowiecka A, Niedźwiedzka-Rystwej P, Strużyna J. Innate Immune System Response to Burn Damage-Focus on Cytokine Alteration. Int J Mol Sci. 2022 Jan 10;23(2):716. doi: 10.3390/ijms23020716. PMID: 35054900; PMCID: PMC8775698

154. Singh MK, Shin Y, Ju S, Han S, Choe W, Yoon KS, Kim SS, Kang I. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Apr 10;25(8):4209. doi: 10.3390/ijms25084209

155. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, et al. Burns. 2017;43(2):249-57. doi:10.1016/j.burns.2016.08.013

156. Soedjana H, Putri AC, Arsyad M, Andalu N. Description of Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase in Burn Patients at the Burn Unit of Dr. Hasan Sadikin General Hospital (Rshs) Bandung. Ann Burns Fire Disasters. 2023 Sep 30;36(3):217-221. PMID: 38680431; PMCID: PMC11041932

157. Soltani S, Shakeri A, Iranshahi M, Boozari M. A Review of the Phytochemistry and Antimicrobial Properties of Origanum vulgare L. and Subspecies. Iran J Pharm Res. 2021 Spring;20(2):268-285. doi: 10.22037/ijpr.2020.113874.14539. PMID: 34567161; PMCID: PMC8457725

158. Somero GN. The cellular stress response and temperature: Function, regulation, and evolution. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol. 2020 Jul;333(6):379-397. doi: 10.1002/jez.2344

159. Ștefan M, Filipescu D, Predoi C, Văleanu L, Andrei Ș, Tomescu D. Normal Haemostasis, Inherited Bleeding Disorders and Surgery: What Does the Anaesthesiologist Need to Know? Medicina. 2025; 61(6):1087. https://doi.org/10.3390/medicina61061087

160. Stojanović NM, Ranđelović PJ, Simonović M, Radić M, Todorović S, Corrigan M, Harkin A, Boylan F. Essential Oil Constituents as Anti-Inflammatory and Neuroprotective Agents: An Insight through Microglia Modulation. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(10):5168. https://doi.org/10.3390/ijms25105168

161. Subrahmanyam M. Topical application of honey for burn wound treatment - an overview. Ann Burns Fire Disasters. 2007 Sep 30;20(3):137-9. PMID: 21991084; PMCID: PMC3188068

162. Suetsugu S, Kurisu S, Takenawa T. Dynamic shaping of cellular membranes by phospholipids and membrane-deforming proteins. Physiol Rev. 2014 Oct;94(4):1219-48. doi: 10.1152/physrev.00040.2013. PMID: 25287863

163. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2007 Aug;6(8):662-80. doi: 10.1038/nrd2222. PMID: 17667957

164. Szczesny B, Brunyánszki A, Ahmad A, Oláh G, Porter C, Toliver-Kinsky T, Sidossis L, Herndon DN, Szabo C. Time-Dependent and Organ-Specific Changes in Mitochondrial Function, Mitochondrial DNA Integrity, Oxidative Stress and Mononuclear Cell Infiltration in a Mouse Model of Burn Injury. PLoS One. 2015 Dec 2;10(12):e0143730. doi: 10.1371/journal.pone.0143730. PMID: 26630679; PMCID: PMC4668069

165. Szymanski KD, Tannan SC. Thermal Burns. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430773/

166. Tangjaidee P, Swedlund P, Xiang J, Yin H, Quek SY. Selenium-enriched plant foods: Selenium accumulation, speciation, and health functionality. Front Nutr. 2023 Feb 6;9:962312. doi: 10.3389/fnut.2022.962312

167. Tenenhaus M., Rennekampff H.-O. Topical agents and dressings for local burn wound care [Электронный ресурс] // UpToDate. — Literature review current through: Oct 2025. Last updated: Jun 17, 2025. URL: https://www.uptodate.com/contents/topical-agents-and-dressings-for-local-burn-wound-care/print(дата обращения: 07.11.2025)

168. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008 Aug;10(8):1343-74. doi: 10.1089/ars.2007.1957. PMID: 18522489; PMCID: PMC293253

169. Touaitia R, Ibrahim NA, Abdullah Almuqri E, Basher NS, Idres T, Touati A. Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) in Staphylococcus aureus: Prevalence, Molecular Mechanisms, and Public Health Implications. Toxins (Basel). 2025 Jun 24;17(7):323. doi: 10.3390/toxins17070323. PMID: 40711134; PMCID: PMC12298739

170. Tredget EE, Shankowsky HA, Rennie R, Burrell RE, Logsetty S. Pseudomonas infections in the thermally injured patient. Burns. 2004 Feb;30(1):3-26. doi: 10.1016/j.burns.2003.08.007. PMID: 1469308

171. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG Jr. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol. 2019 Apr;17(4):203-218. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4. PMID: 30737488; PMCID: PMC6939889

172. Uhm C, Jeong H, Lee SH, Hwang JS, Lim KM, Nam KT. Comparison of structural characteristics and molecular markers of rabbit skin, pig skin, and reconstructed human epidermis for an ex vivo human skin model. Toxicol Res. 2023 May 4;39(3):477-484. doi: 10.1007/s43188-023-00185-1. PMID: 37398575; PMCID: PMC10313609

173. Unal MA, Kaymaz O, Gunes Altuntas E, Juneja VK, Elmali A. Effect of Disulfide Bonds on the Thermal Stability of Pediocin: In-silico Screening Using Molecular Dynamics Simulation. J Food Prot. 2023 Sep;86(9):100107. doi: 10.1016/j.jfp.2023.100107

174. Uritu CM, Mihai CT, Stanciu GD, Dodi G, Alexa-Stratulat T, Luca A, Leon-Constantin MM, Stefanescu R, Bild V, Melnic S, Tamba BI. Medicinal Plants of the

Family Lamiaceae in Pain Therapy: A Review. Pain Res Manag. 2018 May 8;2018:7801543. doi: 10.1155/2018/7801543

175. Valdez G, Shyur LF, Wang SY, Chen SE. Phytogenics in Ginger, Origanum vulgare, and Syzygium aromaticum and Their Potential as a Feed Additive against Clostridium perfringens in Broiler Production. Animals (Basel). 2023 Nov 24;13(23):3643. doi: 10.3390/ani13233643. PMID: 38066994; PMCID: PMC10705213

176. Valizadeh, S.; Fakheri, T.; Mahmoudi, R.; Katiraee, F.; Gajarbeygi, P. Evaluation of Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Properties of Satureja hortensis Essential Oil. Biotech. Health Sci. 2014, 1, e24733

177. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006 Mar 10;160(1):1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16430879

178. Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. Annu Rev Physiol. 2017 Feb 10;79:593-617. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27959618

179. Veenstra JP, Johnson JJ. Oregano (Origanum vulgare) extract for food preservation and improvement in gastrointestinal health. Int J Nutr. 2019;3(4):43-52. doi: 10.14302/issn.2379-7835.ijn-19-2703

180. Vu R, Dragan M, Sun P, Werner S, Dai X. Epithelial-Mesenchymal Plasticity and Endothelial-Mesenchymal Transition in Cutaneous Wound Healing. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2023 Aug 1;15(8):a041237. doi: 10.1101/cshperspect.a041237. PMID: 36617638; PMCID: PMC10411868

181. Walasek-Janusz M, Grzegorczyk A, Malm A, Nurzyńska-Wierdak R, Zalewski D. Chemical Composition, and Antioxidant and Antimicrobial Activity of Oregano Essential Oil. Molecules. 2024; 29(2):435. https://doi.org/10.3390/molecules29020435

182. Walczak M, Michalska-Sionkowska M, Olkiewicz D, Tarnawska P, Warżyńska O. Potential of Carvacrol and Thymol in Reducing Biofilm Formation on Technical Surfaces. Molecules. 2021 May 6;26(9):2723. doi: 10.3390/molecules26092723. PMID: 34066411; PMCID: PMC8125478

183. Wanke I, Skabytska Y, Kraft B, Peschel A, Biedermann T, Schittek B. Staphylococcus aureus skin colonization is promoted by barrier disruption and leads to local inflammation. Exp Dermatol. 2013 Feb;22(2):153-5. doi: 10.1111/exd.12083. PMID: 23362876

184. Wang L, Yang K, Xie X, Wang S, Gan H, Wang X, Wei H. Macrophages as Multifaceted Orchestrators of Tissue Repair: Bridging Inflammation, Regeneration, and Therapeutic Innovation. J Inflamm Res. 2025 Jul 8;18:8945-8959. doi: 10.2147/JIR.S527764. PMID: 40655959; PMCID: PMC12255350

185. Witkowska K, Paczkowska-Walendowska M, Garbiec E, Cielecka-Piontek J. Topical Application of Centella asiatica in Wound Healing: Recent Insights into Mechanisms and Clinical Efficacy. Pharmaceutics. 2024 Sep 26;16(10):1252. doi: 10.3390/pharmaceutics16101252. PMID: 39458583; PMCID: PMC11510310

186. Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. Semin Liver Dis. 2010 Aug;30(3):245-57. doi: 10.1055/s-0030-1255354. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20665377; PMCID: PMC2924662

187. Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti BL, Dewhirst MW. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. Int J Hyperthermia. 2011;27(4):320-43. doi: 10.3109/02656736.2010.534527. PMID: 21591897; PMCID: PMC3609720

188. Yan C, Kuang W, Jin L, Wang R, Niu L, Xie C, Ding J, Liao Y, Wang L, Wan H, Ma G. Carvacrol protects mice against LPS-induced sepsis and attenuates inflammatory response in macrophages by modulating the ERK1/2 pathway. Sci Rep. 2023 Aug 7;13(1):12809. doi: 10.1038/s41598-023-39665-7. PMID: 37550359; PMCID: PMC10406886

189. Yang BG, Kim AR, Lee D, An SB, Shim YA, Jang MH. Degranulation of Mast Cells as a Target for Drug Development. Cells. 2023 May 29;12(11):1506. doi: 10.3390/cells12111506. PMID: 37296626; PMCID: PMC10253146

190. Yao W, Wang Z, Ma H, Lin Y, Liu X, Li P, He X. Epithelial-mesenchymal plasticity (EMP) in wound healing: Exploring EMT mechanisms, regulatory network, and

therapeutic opportunities. Heliyon. 2024 Jul 8;10(14):e34269. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34269. PMID: 39108889; PMCID: PMC11301171

191. Yin S, Jiang B, Huang G, Gong Y, You B, Yang Z, Chen Y, Chen J, Yuan Z, Li M, Hu F, Zhao Y, Peng Y. Burn Serum Increases Staphylococcus aureus Biofilm Formation via Oxidative Stress. Front Microbiol. 2017 Jun 28;8:1191. doi: 10.3389/fmicb.2017.01191

192. Yilmaz H, Gultekin Subasi B, Celebioglu HU, Ozdal T, Capanoglu E. Chemistry of Protein-Phenolic Interactions Toward the Microbiota and Microbial Infections. Front Nutr. 2022 Jul 1;9:914118. doi: 10.3389/fnut.2022.914118

193. Yousef H, Ramezanpour Ahangar E, Varacallo MA. Physiology, Thermal Regulation. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499843/

194. Zaugg CE, Hornstein PS, Zhu P, Simper D, Lüscher TF, Allegrini PR, Buser PT. Endothelin-1-induced release of thromboxane A2 increases the vasoconstrictor effect of endothelin-1 in postischemic reperfused rat hearts. Circulation. 1996 Aug 15;94(4):742-7. doi: 10.1161/01.cir.94.4.742. PMID: 8772697

195. Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Kourov A.S., Shapovalov S.G. On the issue of tangential necrectomy in burn surgery (literature review) // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. – 2020. – No. 3. – P. 24–35. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-3-24-35

196. Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. Burns Trauma. 2021 Feb 4;9:tkaa047. doi: 10.1093/burnst/tkaa047. PMID: 33654698; PMCID: PMC7901709

197. Zhang G, Wang J, Zhao Z, Xin T, Fan X, Shen Q, Raheem A, Lee CR, Jiang H, Ding J. Regulated necrosis, a proinflammatory cell death, potentially counteracts pathogenic infections. Cell Death Dis. 2022 Jul 22;13(7):637. doi: 10.1038/s41419-022-05066-3. PMID: 35869043; PMCID: PMC9307826