

УДК 576.2

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168

## МОРФОГЕНЕЗ КОЖНОГО РЕГЕНЕРАТА И ЛОКАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

В.А. Шидин<sup>1</sup>, И.А. Аптекарь<sup>1</sup>, А.В. Ахматов<sup>1</sup>, Д.С. Леднева<sup>1</sup>, А.А. Марков<sup>1</sup>,  
В.В. Матвиенко<sup>1</sup>, С.Л. Матусевич<sup>1</sup>, А.Р. Нургалиева<sup>2</sup>, Г.С. Соловьёв<sup>1</sup>,  
О.Г. Соловьёва<sup>1</sup>, Ю.С. Спирина<sup>1</sup>, А.Н. Стеблюк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ ЯНАО «Мужевская ЦРБ», с. Мужы, Россия;

<sup>3</sup> КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Минздрава России, г. Краснодар, Россия

*Восстановление кожи и ее дериватов после повреждения может завершиться по одному из двух вариантов: кожному (реституция) или дермальному (субституция). При этом механизмов заживления существует три: первичным натяжением, вторичным натяжением и заживление под струпом. Активность репарации коррелирует с действием факторов среды, стимуляторов, соблюдением хроновектора вовлечения в регенерат клеток – производных всех дифферонов, участием гисто- и органогенезов в зоне поражения.*

*Цель работы – выявить значение клеток-прототипов, температурного фактора и геля «Эйковит» на этапах заживления термического ожога, контактного дерматита и раневого дефекта кожи. Обозначить этап трансформации провизорного регенерата в дефинитивное состояние.*

*Материалы и методы. Формирование репаративного регенерата кожи изучали на модели повреждения кожи спины аутобредных мышей-самцов массой 25±5 г (126 особей), разделенных на группы: «Полнослойная рана», «Термический ожог», «Контактный дерматит», «Контроль». Термическое поражение проводили аппаратом «Терцик» RS232С (Россия) с модулем площадью 1 см<sup>2</sup>, экспозицией 3 мин, температурой 80 °С. Контактный дерматит моделировали втиранием в кожу 0,5 % спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ). Кожную рану вырезали по трафарету с овальным отверстием 3×4 мм. Использовали два режима воздействия температурой на формирующийся регенерат: +8 °С («холод»), +42 °С («тепло»), в «Контроле» – +33 °С. Материал забирали на 3, 7, 10, 14, 20, 30-е сут опыта, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Иммуногистохимически выявляли CD1-альфа, CD3, CD31. Пролиферативную активность контролировали выявлением Ki-67-позитивных клеток.*

*Результаты. Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при заживлении дефектов кожи обеспечивает реституцию компонентов кожи и ее дериватов. Одним из признаков правильного направления хроновектора является формирование субстрата провизорного уровня и его дальнейшая трансформация в дефинитивное состояние. Десинхронизация конвергенции может привести к заживлению по дермальному варианту и субституции.*

**Ключевые слова:** кожа, эксперимент, мыши-самцы, полнослойная рана, термический ожог, контактный дерматит, регенерация.

**Введение.** Известные способы ускорения заживления ран, ожогов, травм направлены на стимуляцию биологических потенциалов клеток, участвующих в репарации. Состояние раневого дефекта на различных стадиях восстановления нарушенной структуры зависит от активности регуляторных факторов локального и дистантного характера действия, способа

обработки и клинического ведения раневого дефекта [1–5].

Расшифровка процессов репарации зачастую проводится с позиции эстафетности этапов воспаления и связанных с ними миграционных перемещений клеток, производных эпителиальных, нейтральных, мезенхимальных дифферонов, мезенхимально-эпителиаль-

ных либо эпителиально-мезенхимальных переходов.

На сегодняшний день регенеративной медициной накоплен значительный опыт применения различных раневых повязок, имеется большой объем информации о технических характеристиках используемых для этих повязок материалов, различных эффектах заживления в зависимости от действующего начала лечебного компонента [6–11].

В настоящее время в экспериментах по изучению активности регенераторных процессов уделяется внимание состоянию симбиотических отношений про- и эукариотов и использованию ген-компонентов, обладающих индуктивным влиянием на клеточные компартменты регенерата [12, 13]. Недостаточно изученным остается феномен эстафетной трансформации провизорного морфологического субстрата в дефинитивное состояние [14]. Перспектива внедрения математического моделирования морфогенеза несомненна [15–18].

Структура регенерата может зависеть от присутствия в его составе клеток-промоторов, выполняющих роль индукторов и контролеров трансформации клеточных коопераций в эпителиальном и мезенхимальном компонентах [19].

**Цель исследования.** Выявить значение клеток-промоторов, температурного фактора и геля «Эйковит» на этапах заживления раневого дефекта кожи, термического ожога и контактного дерматита. Обозначить этап трансформации провизорного регенерата в дефинитивное состояние.

**Материалы и методы.** Репаративную регенерацию кожи изучали на моделях травматического повреждения кожи спины аутобредных мышей-самцов массой  $25 \pm 5$  г. Экспериментальные животные (126 особей) были распределены на 4 группы: «Полнослойная кожная рана», «Термическое повреждение», «Контактный дерматит», «Контроль».

Термический ожог формировали аппаратом «Терцик» RS232S (Россия) с выносным металлическим модулем площадью  $1 \text{ см}^2$ . Экспозиция составляла 3 мин при температуре  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ , что соответствовало ожогу II степени.

Контактный дерматит моделировали втиранием в кожу мышей 0,5 % спиртово-ацетонового раствора 2,4-динитрохлорбензола (2,4-ДНХБ, «Ленреактив», Россия) по 5 мин 1 раз в сутки в течение 5 дней. При термическом повреждении и контактном дерматите использовали два варианта: с внешним стимулом в виде геля «Эйковит» и без него. Гель «Эйковит» – это продукт из жира сиговых рыб Салехардского рыбоконсервного комбината, содержит комплекс полиненасыщенных жирных кислот (ТУ 9158-001-3445816695).

Кожную рану формировали в соответствии с моделью плоскостной асептической кожной раны по Турищеву. Под эфирным наркозом в стерильных условиях вырезали лоскут кожи по пластиковому трафарету овальной формы с отверстием  $3 \times 4$  мм. С помощью пинцета вытягивали кожу через трафарет на 2 мм кнаружи и отрезали ножницами. Подкожная мышца при этом не затрагивается, получается полнослойный лоскут и открытая рана площадью  $60\text{--}70 \text{ мм}^2$ .

Контракцию краев и динамику заживления выявляли измерением площади раневого дефекта. Скорость контракции определяли по формуле  $V = (S_n - S / S_n) \times 100 \%$ , где  $S_n$  – площадь при предыдущем измерении,  $S$  – площадь при последующем измерении.

Использовали два режима теплового воздействия: «холод» (температура  $+8 \text{ }^\circ\text{C}$ ) и «тепло» ( $+42 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Температурный режим в «Контроле» соответствовал нормальной температуре тела экспериментального животного ( $+33 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Время воздействия температурного фактора – 30 с, режим воздействия – 1 раз в сутки начиная с первого дня заживления кожной раны и до 30-х сут.

Регенераты забирали в пределах здоровых тканей после декапитации животного под глубоким эфирным наркозом на 3, 7, 10, 14, 20, 30-е сут эксперимента, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином [20]. Животных содержали в стандартных условиях вивария с учетом действующего законодательства РФ и положений Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, утверж-

денной Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г. Имеется разрешение ЛЭК Тюменского ГМУ на проведение экспериментов (протокол № 14 от 07.06.2018).

Иммуногистохимическим методом выявляли антигены Ki-67, CD1-альфа, CD3, CD31. Реактивы применяли согласно рекомендациям фирмы-производителя (Thermo Fisher Scientific, MA, США). Результаты оценивали методом полуколичественного анализа визуально в баллах с учетом интенсивности окраски и процента окрашенных клеток. Ki-67-позитивную реакцию использовали для выявления индекса пролиферации:  $I=(n^+/N) \times 100\%$ , где  $n^+$  – число окрашенных ядер,  $N$  – общее число ядер в исследуемом массиве в 20–30 полях зрения микроскопа при об. 100, ок. 10 в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, формирующихся сальных железах, волосяных фолликулах и сосочковом слое дермы.

Гистопрепараты изучали с помощью медицинского микровизора mVizo-101 («ЛОМО», Россия), микроскопа MEIJI-4200 (MEIJI Techno, Япония) и цифровой камеры Canon EOS 5D (Япония). Изображения переносили на персональный компьютер, проводили морфометрический анализ, используя пакет UTHSCSA Image Tools для среды Windows. Статистический анализ осуществляли с помощью IBM StatSoft Statistics (США). В нормально распределенных выборках использовали Т-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Анализ фактического материала проведен с позиций органотипической детерминированности тканей [21], принципа провизорности и морфогенетических корреляций в регенерирующем участке пораженного органа. Классическое представление о воспалительных разрастаниях эпителиев [22] было дополнено привлечением понятий о дивергенции, хроновекторе конвергенции клеток, производных дифферонов различного генеза на этапах регенерации, выявлении критических стадий становления эпидермального и мезенхимального компонентов регенерата, значимости клеток-промоторов морфогенеза и адаптивной реакции регене-

рата на действие факторов экосреды слабой интенсивности.

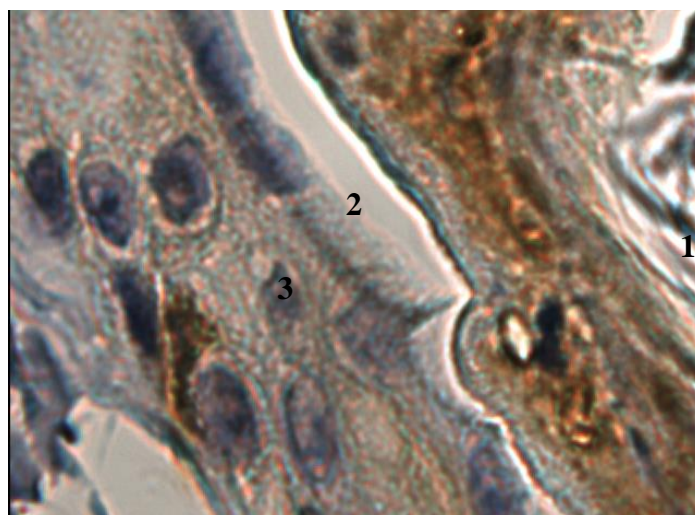
Разрастания эпителия были представлены выстилающим и погружным вариантами, инфилтративного роста не наблюдалось.

Первые трое суток опыта сопровождалось формированием эпителиальных наплывающих пластов из краевых дефектов и в сохранившихся островках кожи между пораженным и интактным участками. В парабазальных слоях сохранившегося эпидермиса выявлялись нарушения воспалительного характера в виде вакуолизации, спонгиоза, акантоза, отмечалась гиперемия сосочкового слоя дермы. К концу третьих суток определялся пограничный лейкоцитарный вал между гиподермой и сетчатым слоем дермы.

При термическом ожоге и контактном дерматите оформлялся надэпидермальный детрит, состоявший из отслоившихся ороговевших слоев эпидермиса, участков корней и стержней волос, сгустков фибрина и компонентов сальных желёз – происходило оформление струпа (рис. 1).

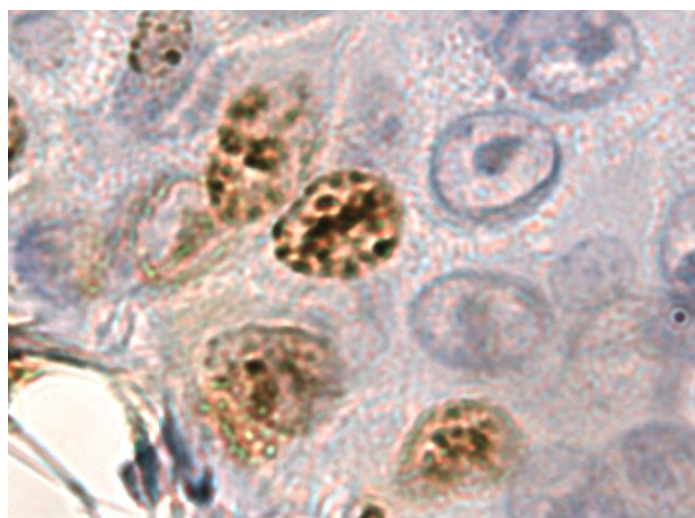
Воспалительная реакция дермального слоя сопровождалась альтеративными и регенеративными проявлениями, трансформацией в продуктивную стадию. Граница отторжения эпидермиса формировалась за счет воспалительного экссудата, локализовалась в зоне зернистого слоя. В состав детрита вовлекались компоненты волосяных воронок внутреннего корневого эпителиального влагалища, секрет сальных желёз. В волосяных фолликулах истончались эпителиальные оболочки корня, снижалась секреторная активность себоцитов, уменьшался диаметр луковицы. В перифокальной зоне корней выявлялись локальные очаги отека, изоляции сумки волоса от прилегающей соединительной ткани.

Седьмые сутки опыта характеризовались проявлениями органотипической дифференцировки и образованием эпителиальных тяжей погружного роста. В составе эпидермального пласта при применении геля «Эйковит» выявлялись CD1-альфа-позитивные клетки и эпидермально-пролиферативные единицы (рис. 2).



**Рис. 1.** Контактный дерматит, 3-и сут опыта. Формирование детрита (1), зона отторжения. Воспалительный экссудат (2), витальные слои эпидермиса (3). Фиксация 10 % нейтральным формалином. Визуализация при помощи пероксидазы. Содержание Ki-67-позитивных клеток. 100×10

**Fig. 1.** Contact dermatitis. Experiment, Day 3. Detritus formation (1), rejection zone. Inflammatory exudate (2), vital layers of the epidermis (3). Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. Ki-67 positive cells. 100×10



**Рис. 2.** Контактный дерматит, 7-е сут опыта. CD1-альфа-позитивные клетки в составе регенерата. Формирование эпидермальных пролиферативных единиц. Фиксация 10 % нейтральным формалином. Визуализация при помощи пероксидазы. 100×10

**Fig. 2.** Contact dermatitis. Experiment, Day 7. CD1-alpha positive cells in regenerate. Formation of epidermal proliferative units. Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. 100×10

Выявление в составе эпидермального пласта CD3-клеток свидетельствовало о вступлении регенерата в стадию органотипической дифференцировки и полидифференционного состояния. Кожный вариант регенерации сопровождался поддержанием в составе эпителиальных компонентов высокого содержания

CD1-альфа и CD3 на всех последующих стадиях регенерации (табл. 1, 2).

Содержание Ki-67-позитивных клеток в эпидермальном пласте регенерата при воздействии температурного фактора представлено на рис. 3.

Таблица 1

Table 1

**Содержание CD1-альфа / CD3-позитивных клеток  
в эпидермальном пласте регенерата, % (M±m)**

**CD1-alpha / CD3-positive cells in the epidermal layer of regenerate, % (M±m)**

Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
3-и Day 3	0	0	0	0
7-е Day 7	9,1±0,4 / 0,0	6,2±0,3 / 3,8±0,2	9,5±0,4 / 0	5,3±0,5 / 4,1±0,3
10-е Day 10	12,3±0,5 / 2,1±0,2	10,2±0,4 / 6,2±0,3*	10,3±0,5 / 4,3±0,2	8,4±0,1 / 9,2±0,3*
14-е Day 14	14,2±0,6 / 10,3±0,4	12,1±0,4 / 9,4±0,5	14,3±0,5 / 9,6±0,4	12,1±0,4 / 15,1±0,5*
20-е Day 20	12,3±1,1 / 16,4±0,4	10,2±0,3 / 17,3±0,6	15,4±0,4 / 15,2±0,3	12,4±0,5 / 19,2±0,7
30-е Day 30	11,6±0,4 / 19,1±0,3	11,7±0,3 / 18,6±0,4	12,4±0,4 / 18,3±0,6	12,7±0,6 / 20,2±0,4

**Примечания:** 1. \* – статистически значимые отличия при сравнении с соответствующей группой, в которой не использовался «Эйковит», при  $p < 0,046$  (выполнена поправка Бонферрони в связи с попарным множественным сравнением).

2. Содержание CD1-альфа в коже интактного животного составляло  $9,4 \pm 0,3$ .

**Note:** 1. \* – the differences are statistically significant when compared with the corresponding group without Eikovit ( $p < 0.046$ ) (Bonferroni correction).

2. The number of CD1-alpha cells in the skin of intact animals was  $9.4 \pm 0.3$ .

Таблица 2

Table 2

**Содержание CD3-позитивных клеток в сосочковом слое регенерата**

**CD3-positive cells in the papillary layer of regenerate**

Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
3-и Day 3	0	0	0	6,1±0,
7-е Day 7	21,2±0,6	40,3±1,2*	26,3±0,7	41,4±1,1*
10-е Day 10	23,3±0,7	40,2±2,1*	29,4±0,8	43,4±0,9*
14-е Day 14	27,4±0,6	42,1±1,1*	33,4±1,2	45,1±1,1*

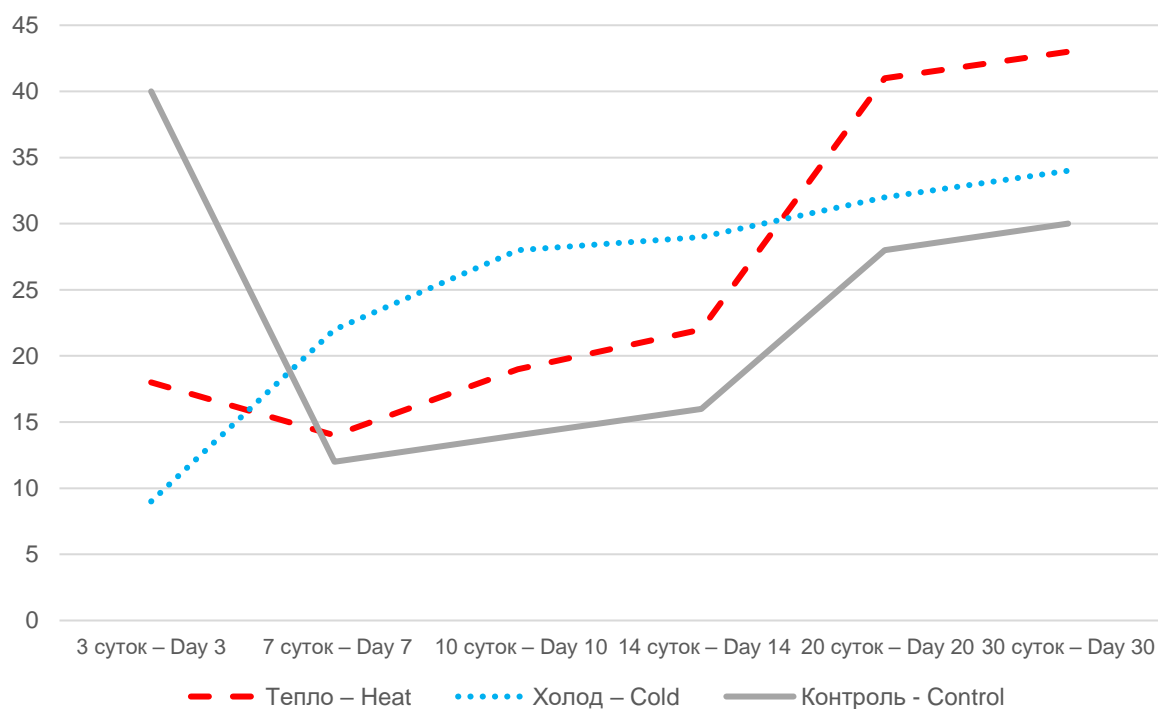
Сутки опыта Day of experiment	«Контактный дерматит» Contact dermatitis		«Термический ожог» Thermal burn	
	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18	Без «Эйковита», Without Eikovit n=18	С «Эйковитом», With Eikovit n=18
20-е Day 20	28,1±0,4	41,1±0,6*	35,7±1,1	45,2±1,3*
30-е Day 30	31,2±0,6	44,4±0,8*	36,2±0,8	48,3±0,9*

**Примечания:** 1. \* – статистически значимые отличия при сравнении с соответствующей группой, в которой не использовался «Эйковит», при  $p < 0,034$  (выполнена поправка Бонферрони в связи с попарным множественным сравнением).

2. Содержание CD3-позитивных клеток в коже интактного животного составляло  $36,7 \pm 0,4$ .

**Note:** 1. \* – the differences are statistically significant when compared with the corresponding group without Eikovit ( $p < 0.034$ ) (Bonferroni correction).

2. The number of CD3-positive cells in the skin of intact animals was  $36.7 \pm 0.4$ .



**Рис. 3.** Содержание Ki-67-позитивных клеток в эпидермальном пласте регенерата при воздействии температурного фактора малой интенсивности

**Fig. 3.** The number of Ki-67 positive cells in the epidermal layer of regenerate under various temperatures

Согласно сведениям литературы у мышей экспрессия генов приводит к генерации белков в течение 20 мин [23–25]. Посттрансляционные модификации белка могут быть обратимы. Процессы расщепления и деградации

белка необратимы. Это важно учитывать при анализе состояния биологии клетки. Во многих типах клеток эффекторное действие стимуляторов характеризуется пульсирующей формой с периодом смены в несколько минут,

что может отразиться на финальном этапе транскрипционно-ретрансляционного конвейера [26].

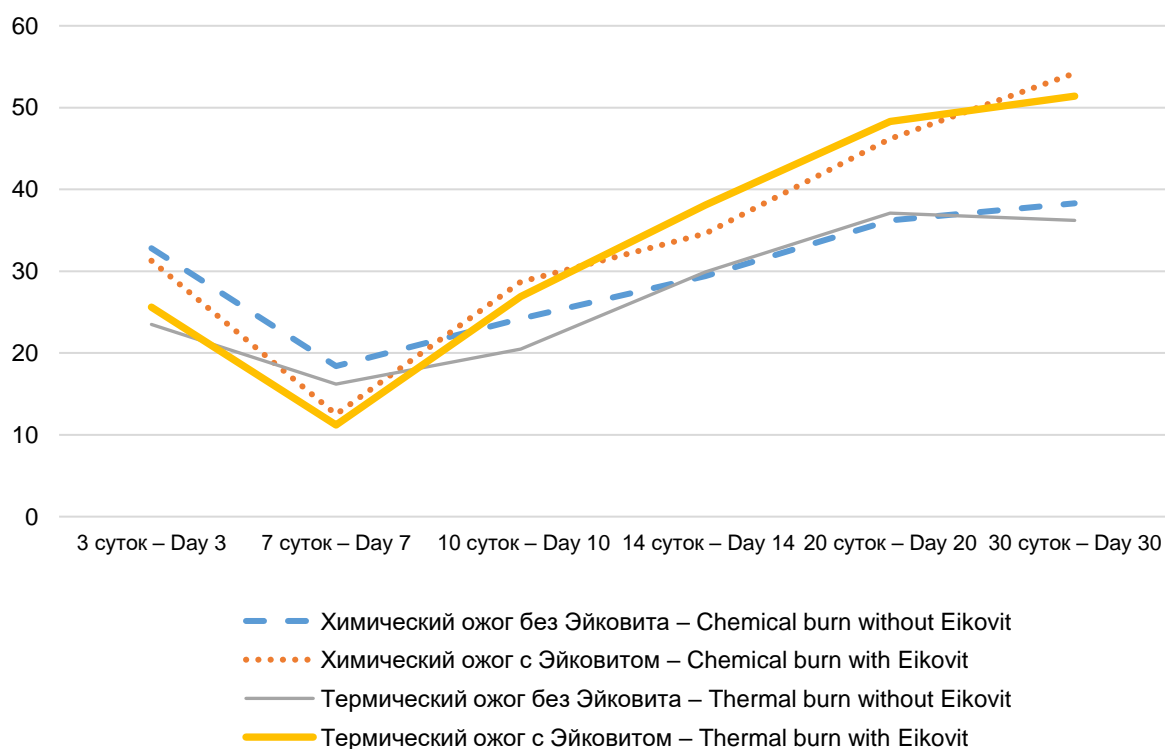
Длительная стимуляция слабой интенсивности на уровне субстратов межклеточного обмена может привести к адаптации либо к ответу слабой интенсивности, не исключается также колебательный ответ, т.е. индуцированная колебательная активность. К сожалению, выявление динамических процессов в многоклеточном организме ограничено из-за технологических условий на механическом уровне. Поэтому использование различных модельных систем, позволяющих приблизиться к расшифровке сигнальных активностей клеток, оправдано и широко используется при изучении процессов цито-, гисто- и эмбриогенезов [27, 28].

Внутриклеточные сигнальные каскады включают ферментативные реакции, посттрансляционные модификации, протеолитические деформации и осуществляются стремительно – в течение секунды-минуты [27, 28].

Чаще всего такие процессы приводят к активации факторов транскрипции, которые перемещаются в ядро и вызывают экспрессию генов. Передача сигналов часто пульсирует в течение нескольких минут из-за периодичности динамики фосфорилирования-дефосфорилирования. В клетках кожи мыши период импульса варьирует от 30 мин до 1,5 ч. Пульсирующая активность коррелирует с уровнем пролиферации клеток кожи [27, 28].

Во всех сериях реализовался генетически закрепленный механизм репаративной регенерации, прохождение провизорной и дефинитивной стадии тканево- и органотипической дифференцировки. Показателем прогрессивных восстановительных процессов стало наблюдение за уровнем пролиферативной активности клеток в эпидермальном компоненте регенерата (рис. 4).

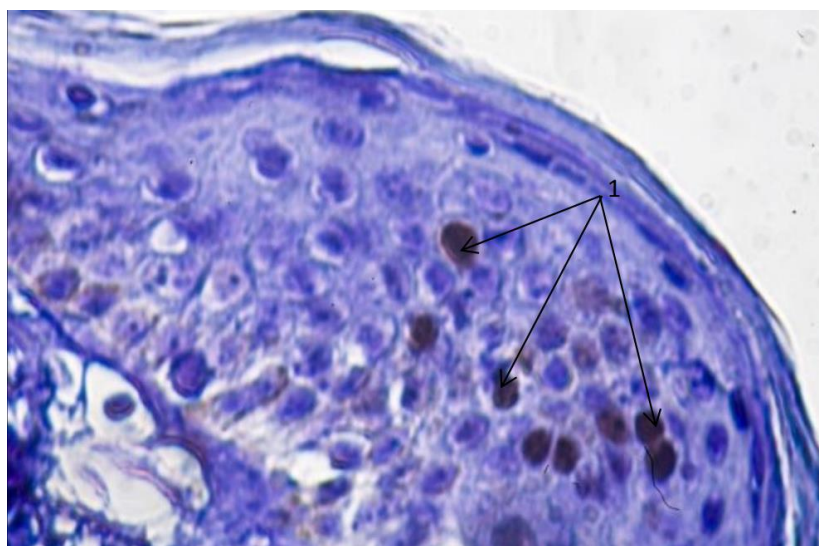
Основанием для оценки состояния пролиферации послужила визуализация топики Ki-67 (рис. 5).



**Рис. 4.** Демонстрация уровня пролиферативной активности клеток во всех сериях опыта (по уровню белка Ki-67) в эпидермальном пласте кожного регенерата при химическом и термическом факторах поражения

**Fig. 4.** The level of proliferative cell activity at all stages of the experiments (Ki-67 protein level) in the epidermal layer of the skin regenerate under chemical and thermal burns





**Рис. 5.** Термический ожог кожи, 20-е сут опыта, использование геля «Эйковит».

Ki67-позитивные клетки в составе регенерирующего эпидермиса (1).

Фиксация 10 % нейтральным формалином.

Визуализация при помощи пероксидазы. Окраска гематоксилином Майера. 90×7

**Fig. 5.** Thermal burn. Experiment, Day 20. “Eukovit” gel. Ki67 positive cells in regenerating epidermis (1).

Fixation: 10 % neutral formalin. Visualization with peroxidase. Mayer's hematoxylin staining. 90×7

Стадия 7–10-х сут характеризовалась качественными преобразованиями регенерата, трансформацией из провизорного в дефинитивное состояние.

Выявление в составе эпидермального пласта CD31-позитивных клеток стало морфологическим показателем заживления дефекта по дермальному типу и формирования рубца. Реализация биологических компетенций клеток в сериях с применением геля «Эйковит» осуществлялась раньше, чему способствовала активизация липофильного варианта трансмембранного поступления в клетки полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в препарате. Эти кислоты, включаясь в систему межклеточного обмена, ингибируют фосфолипазы, встраиваются в билипидный слой мембран, участвуют в регенерации биомембран, выполняя роль липидных сшивок, инициируют прерывание свободнорадикального окисления.

Органогенез сальных желёз осуществлялся в виде двух хроноэтапов, первый из которых (10–14 сут) сопровождался формированием свободно открывающихся на поверхность восстановленного эпидермиса желёз. Выделенное кожное сало saniровало регене-

рирующую поверхность, обеспечивало эластичность и предотвращало формирование трещин. Второй этап формирования сальных желёз совпал по времени с формированием зачатков волос и начался после 20 сут регенерации.

К 14-м сут эпидермальный пласт находился в состоянии тканево-типической дифференцировки, ороговевшие кератиноциты были представлены отдельными участками и не формировали непрерывного защитного слоя. Зачатки сальных желёз в опытах с применением геля «Эйковит» вступали в стадию железистой дифференцировки: в них образовались секреторные отделы и выводные протоки.

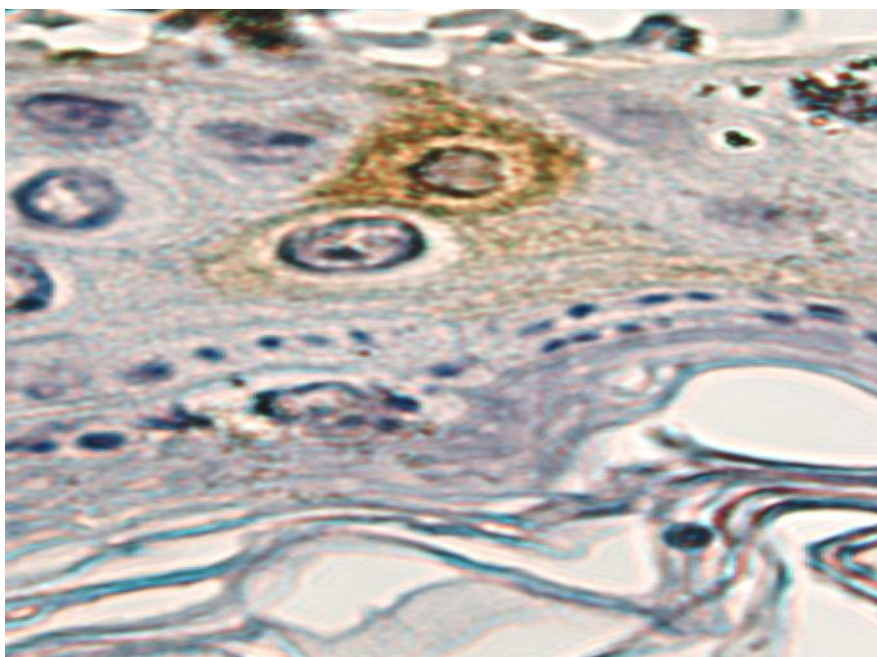
К 20-м сут эпидермальный пласт характеризовался наличием камбиальных и дифференцированных слоёв. При контактном дерматите хроновектор процесса репарации запаздывал по сравнению с термическим ожогом и кожной раной, отсутствовали зачатки дериватов, заживление дефекта происходило по дермальному типу.

К 30-м сут обеспечивалась реституция поражённого участка кожи в зоне раневого дефекта и после термического ожога. Следует отметить, что активность процессов репара-



тивной регенерации кожи и её дериватов контролировалась состоянием локальных регуляторных факторов. Одним из объективных показателей морфогенеза кожного регенерата являлся хроновектор конвергенции и плотность иммунокомпетентных клеток в составе эпителиального и мезенхимального компонентов на стадиях регенерации. Хроновектор

вовлечения в состав эпидермального компонента клеток CD1-альфа и CD3 декларировал стартовое состояние кожного типа регенерации и реституции пораженного участка. Выявление в составе эпидермального пласта регенерата CD31-позитивных клеток может рассматриваться как предиктор субституции (рис. 6).



*Рис. 6.* Содержание CD31-позитивных клеток в эпителиальном компоненте формирующегося кожного регенерата

*Fig. 6.* CD31-positive cells in the epithelium component of skin regenerate

#### **Выводы:**

1. Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при заживлении дефектов кожи является критерием реституции эпидермального и соединительнотканного компонентов регенерата и дериватов кожи – сальных желёз и волос. Соблюдение отмеченного хроновектора обеспечивает становление провизорного регенерата и его дальнейшую трансформацию в дефинитивное состояние.

2. Одним из итогов десинхроноза конвергенции может быть заживление по дермальному варианту и субституция.

3. Полемика по поводу провизорного / дефинитивного состояния кожного регенерата продолжает страницу обсуждения «об интерференции детерминаций» и «презумпции провизорности» [14, 29].

*Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (номер контракта МК-2804.2022.3).*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Матусевич С.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Матвиенко В.В., Нургалиева А.Р., Соловьёва О.Г., Спирина Ю.С., Стеблюк А.Н.

Статистическая обработка данных: Ахматов А.В., Леднева Д.С., Спирина Ю.С.

Анализ и интерпретация данных: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Марков А.А.

Написание и редактирование текста: Соловьёв Г.С., Шидин В.А., Матвиенко В.В.

### Литература

1. Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015; 4 (1): 26–38.
2. Безносик В.Н., Безносик Р.В., Стадников А.А., Шевлюк Н.Н. О влиянии окситоцина на репаративные гистогенезы в периодонте и слизистой оболочке воздухоносных путей (экспериментальное исследование). Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8 (3): 18–25.
3. Abdo J., Ortman H. Biologic and synthetic cellular and/or tissue-based products and smart wound dressings. Surgical Clinics of North America. 2020; 100 (4): 741–756.
4. Pandey A., Sharma N.K., Dhiman N.K. Comparative evaluation of buccal pad of fat with and without bovine collagen membrane in the management of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. National journal of maxillofacial surgery. 2020; 11: 57–63.
5. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signaling dynamics in embryonic development. Biochem J. 2021; 478 (23): 4045–4070.
6. Русакова С.Э., Бирин В.В., Камардин Е.В. Мезенхима, эпителии и «эпителиально-мезенхимальные переходы». В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 5. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2018: 40–46.
7. Koniaeva A.D., Badaraev A.D., Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Tverdokhlebov S.I., Koniaeva A.D., Krikova S.A., Varakuta E.Y., Shesterikov E.V., Nemoykina A.L., Bouzrik V.M., Zhukov Y.M., Mishin I.P. Piezoelectric polymer membranes with thin antibacterial coating for the regeneration of oral. Applied Surface Science. 2020; 504: 144068.
8. Koniaeva A.D., Varakuta E.Yu., Leiman A.E., Bolbasov E.N., Stankevich K.S. Changes in the cellular composition of the inflammatory infiltrate and connective tissue of the oral mucosa in rats during wound healing using a protective piezoelectric coating. Clinical and Experimental Morphology. 2022; 1 (11): 50–61.
9. Lee K., Kim E.H., Shin D., Roh J.L. Accelerated oral wound healing using a pre-vascularized mucosal cell sheet. Scientific reports. 2017; 7 (1): 10677.
10. Xu X., Cui N., Wang E. Application of an acellular dermal matrix to a rabbit model of oral mucosal defects. Experimental and therapeutic medicine. 2018; 15 (3): 2450–2456.
11. Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9 (1): 86–93.
12. Билялов А.И., Абызов М.С., Титова А. Комбинированное применение плазмидного препарата pCMV-VEGFA и аутодермопластики для стимуляции заживления кожных дефектов в эксперименте. Гены и клетки. 2018; 13 (1): 90–94.
13. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мавликеев М.О. Индукция репаративного рабдомиогистогенеза ген-активированным гидрогелем на основе гиалуроновой кислоты в эксперименте. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 94–98.
14. Соловьёв Г.С., Янин В.Л., Пантелеев С.М., Баженов Д.В., Вихарева Л.В., Шидин В.А., Молокова О.А., Соловьёва О.Г., Маргарян А.В., Иванов И.В., Иванова Е.В., Истомина О.Ф., Морозова Е.В., Мкртычева К.К., Мухамедьяров Д.А., Гарчук И.В., Вотинцев А.А., Хадиева Е.Д., Алексеева Ю.В., Сазонова Н.А., Анищенко О.А., Карпова Я.А., Соловьёв В.Г., Аптекарь И.А., Бондаренко О.М., Шидин А.В., Спирина Ю.С., Гузенкова Д.В. Дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н.Г. Хлопина и дивергенция органогенеза при формировании провизорных структур. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 53–64.
15. Савостьянов Г.А. Пути построения трехмерной гистологии. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Санкт-Петербург: ДЕАН; 2021: 53–61.

16. *Сергеев Т.Н., Новожилов К.А., Николенко В.Н.* Математическая модель сопряжения клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022; 23 (1 (109)): 145–148.
17. *Шестакова В.Г., Банин В.В., Баженов Д.В.* Морфометрия и математическое моделирование регенераторного процесса полнослойной раны кожи при стимулированном ангиогенезе. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022; 23 (1 (109)): 200–203.
18. *Kartasalo K., Latonen L., Vihinen J., Visakorpi T., Nykter M., Ruusuvoori P.* Comparative analysis of tissue reconstruction algorithms for 3D histology. *Bioinformatics.* 2018; 34 (17): 3013–3021.
19. *Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Зуевский В.П.* Методология выявления инициаторных и промоторных факторов в процессе онкогенеза при суперинвазивном описторхозе. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022; 23 (1 (109)): 47–50.
20. *Семченко В.В., Барашикова С.А., Ноздрин В.Н., Артемьев В.Н.* Гистологическая техника: учебное пособие. 3-е изд., доп. и перераб. Омск; Орёл: Омская областная типография; 2006. 290.
21. *Гаршин В.Г.* Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. Москва; 1939. 140.
22. *Дунаев П.В.* Органоспецифическая детерминация и дифференцировка генетически родственных тканей в онтогенезе и регуляция тканевых процессов. Закономерности морфогенеза и регуляции тканевых процессов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: материалы Всероссийской научной конференции анатомов, гистологов и эмбриологов. Тюмень: Вектор-Бук; 1998: 5–6.
23. *Narima Y., Takashima Y., Ueda Y., Ohtsuka T., Kageyama R.* Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the *Hes7* gene. *Cell Rep.* 2013; 3 (1): 1–7.
24. *Shamir M., Bar-On Y., Phillips R., Milo R.* SnapShot: Timescales in Cell Biology. *Cell.* 2016; 164 (6): 1302–1302.
25. *Matsuda M., Hayashi H., Garcia-Ojalvo J., Yoshioka-Kobayashi K., Kageyama R., Yamanaka Y., Ikeya M., Toguchida J., Alev C., Ebisuya M.* Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds. *Science.* 2020; 369 (6510): 1450–1455.
26. *Albeck J.G., Mills G.B., Brugge J.S.* Frequency-modulated pulses of ERK activity transmit quantitative proliferation signals. *Mol Cell.* 2013; 49 (2): 249–261.
27. *Nelson D.E., Ihekweaba A.E., Elliott M., Johnson J.R., Gibney C.A., Foreman B.E., Nelson G., See V., Horton C.A., Spiller D.G., Edwards S.W., McDowell H.P., Unitt J.F., Sullivan E., Grimley R., Benson N., Broomhead D., Kell D.B., White M.R.* Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. *Science.* 2004; 306 (5696): 704–708.
28. *Tsiairis C., Großhans H.* Gene expression oscillations in *C. elegans* underlie a new developmental clock. *Curr Top Dev Biol.* 2021; 144: 19–43.
29. *Соловьев Г.С., Янин В.Л., Бажанов А.Н.* Проявление интерференции детерминаций в механизмах эмбрио-, гисто- и органогенезов. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2010: 34.

Поступила в редакцию 06.09.2023; принята 09.10.2023.

#### Авторский коллектив

**Шидин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: shidinv@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

**Аптекарь Игорь Александрович** – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: aptekar72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>.

**Ахматов Александр Владимирович** – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: ska-87@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>.

**Леднева Дарья Сергеевна** – ассистент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: lednyova2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>.

**Марков Александр Анатольевич** – кандидат медицинских наук, директор НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: markova@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>.

**Матвиенко Виктор Васильевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

**Матусевич Сергей Львович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>.

**Нурғалиева Алия Рамазановна** – заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ ЯНАО «Мужевская ЦРБ». 629640, Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ, с. Мужы, ул. Архангельского, 7; e-mail: aar-0402@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>.

**Соловьёв Георгий Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

**Соловьёва Ольга Георгиевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: solog.fedor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>.

**Спирина Юлия Сергеевна** – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>.

**Стеблюк Алексей Николаевич** – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог КФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. 350000, Россия, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6; e-mail: steblyuk@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>.

#### Образец цитирования

*Шидин В.А., Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Марков А.А., Матвиенко В.В., Матусевич С.Л., Нурғалиева А.Р., Соловьёв Г.С., Соловьёва О.Г., Спирина Ю.С., Стеблюк А.Н.* Морфогенез кожного регенерата и локальные факторы его регуляции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 153–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168.

### MORPHOGENESIS OF SKIN REGENERATE AND LOCAL FACTORS OF ITS REGULATION

**V.A. Shidin<sup>1</sup>, I.A. Aptekar<sup>1</sup>, A.V. Akhmatov<sup>1</sup>, D.S. Ledneva<sup>1</sup>, A.A. Markov<sup>1</sup>,  
V.V. Matvienko<sup>1</sup>, S.L. Matusevich<sup>1</sup>, A.R. Nurgalieva<sup>2</sup>, G.S. Solov'ev<sup>1</sup>,  
O.G. Solov'eva<sup>1</sup>, Yu.S. Spirina<sup>1</sup>, A.N. Steblyuk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Muzhi Central Regional Hospital, Muzhi, Russia;

<sup>3</sup> National Medical Research Center, Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" named after academician S.N. Fedorov, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Regeneration of the skin and its derivatives after injuries occurs in one of two ways: cutaneous (restitution) or dermal (substitution). However, there are three healing mechanisms: primary intention, secondary intention and healing by a scab. Regeneration activity correlates with environmental factors, stimulants, compliance with the chronovector of involvement in the cell regenerate of all different derivatives, involved in histo- and organogenesis in the affected area.

The aim of the study is to identify the importance of promoter cells, temperature and Eikovit gel at different stages of thermal burn wound healing, contact dermatitis and wound skin defects and to determine the stage of provisional regenerate transformation into the definitive state.

**Materials and Methods.** The formation of reparative skin regenerate was studied on outbred male mice weighing  $25 \pm 5$  g ( $n=126$ ). Different injuries to the skin of the back were modelled. All mice were divided into 4 groups: Full-thickness wound, Thermal burn, Contact dermatitis, and Control. Thermal damage was carried out with Tertsik RS232C device (Russia), module area – 1 cm<sup>2</sup>, exposure time – 3 minutes, and temperature – 80 °C. Contact dermatitis was modeled by rubbing a 0.5 % alcohol-acetone solution of 2,4-dinitrochlorobenzene (2,4-DNCB) into the skin. The skin wound was cut out using an oval stencil (3×4 mm). We used three temperature modes to influence the developing regenerate: +8 °C (cold), +42 °C (heat), and +33 °C (control). Sampling was conducted on days 3, 7, 10, 14, 20, 30 of the experiment, fixed in 10 % neutral formalin, and embedded in paraffin. Sections were stained with Mayer's hematoxylin and eosin. Immunohistochemistry detected CD1-alpha, CD3, and CD31. Proliferative activity was monitored by Ki-67-positive cells.

**Results.** The convergence chronovector of immunocompetent cells during skin wound healing ensures the restitution of skin components and its derivatives. One of the signs of the correct chronovector direction is the formation of a provisional level substrate and its further transformation into a definitive state. Convergence desynchronization can lead to dermal healing and substitution.

**Key words:** skin, experiment, male mice, full-thickness wound, thermal burn, contact dermatitis, regeneration.

The work is carried out with financial support from the Council on Grants of the President of the Russian Federation within the framework of the Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (contract number MK-2804.2022.3).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Matusевич S.L.

Literature search, participation in the research study, data processing: Aptekar' I.A., Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Matvienko V.V., Nurgalieva A.R., Solov'eva O.G., Spirina Yu.S., Steblyuk A.N.

Statistical data processing: Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Spirina Yu.S.

Data analysis and interpretation: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Markov A.A.

Text writing and editing: Solov'ev G.S., Shidin V.A., Matvienko V.V.

### References

1. Alekseeva N.T., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. Analiticheskaya morfologiya reparativnoy regeneratsii v kozhe pod deystviem razlichnykh regional'nykh faktorov [Analytical morphology of skin reparative regeneration under various regional factors]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4 (1): 26–38 (in Russian).
2. Beznosik V.N., Beznosik R.V., Stadnikov A.A., Shevlyuk N.N. O vliyaniy oksitotsina na reparativnye gistogenezy v periodonte i slizistoy obolochke vozdukhonosnykh putey (eksperimental'noe issledovanie) [The effect of oxytocin on reparative histogenesis in the periodontium and mucous membrane of the airways (Experimental study)]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019; 8 (3): 18–25 (in Russian).
3. Abdo J., Ortman H. Biologic and synthetic cellular and/or tissue-based products and smart wound dressings. *Surgical Clinics of North America*. 2020; 100 (4): 741–756.
4. Pandey A., Sharma N.K., Dhiman N.K. Comparative evaluation of buccal pad of fat with and without bovine collagen membrane in the management of oral submucous fibrosis: A prospective clinical study. *National journal of maxillofacial surgery*. 2020; 11: 57–63.
5. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signaling dynamics in embryonic development. *Biochem J*. 2021; 478 (23): 4045–4070.

6. Rusakova S.E., Birina V.V., Kamardin E.V. Mezenkhima, epiteliy i «epitelial'no-mezenkhimal'nye perekhody» [Mesenchyme, epithelia and “epithelial-mesenchymal transitions”]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21<sup>st</sup> century]. Vyp. 5. St. Petersburg: DEAN; 2018: 40–46 (in Russian).
7. Koniaeva A.D., Badaraev A.D., Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Tverdokhlebov S.I., Koniaeva A.D., Krikova S.A., Varakuta E.Y., Shesterikov E.V., Nemyokina A.L., Bouznic V.M., Zhukov Y.M., Mishin I.P. Piezoelectric polymer membranes with thin antibacterial coating for the regeneration of oral. *Applied Surface Science*. 2020; 504: 144068.
8. Koniaeva A.D., Varakuta E.Yu., Leiman A.E., Bolbasov E.N., Stankevich K.S. Changes in the cellular composition of the inflammatory infiltrate and connective tissue of the oral mucosa in rats during wound healing using a protective piezoelectric coating. *Clinical and Experimental Morphology*. 2022; 1 (11): 50–61.
9. Lee K., Kim E.H., Shin D., Roh J.L. Accelerated oral wound healing using a pre-vascularized mucosal cell sheet. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 10677.
10. Xu X., Cui N., Wang E. Application of an acellular dermal matrix to a rabbit model of oral mucosal defects. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018; 15 (3): 2450–2456.
11. Shevlyuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Osobennosti reparativnykh gistogenezov pri ispol'zovanii bioplasticheskikh materialov [Features of reparative histogenesis in bioplastic material application]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020; 9 (1): 86–93 (in Russian).
12. Bilyalov A.I., Abyzov M.S., Titova A. Kombinirovannoe primeneniye plazmidnogo preparata pCMV-VEGFA i autodermoplastiki dlya stimulyatsii zazhivleniya kozhnykh defektov v eksperimente [Combined use of plasmid drug pCMV-VEGFA and autodermoplasty for stimulation of skin defect healing in the experiment]. *Geny i kletki*. 2018; 13 (1): 90–94 (in Russian).
13. Deev R.V., Bozo I.Ya., Mavlikeev M.O. Induktsiya reparativnogo rabdomyogistogeneza gen-aktivirovannyim gidrogelem na osnove gialuronovoy kisloty v eksperimente [Induction of reparative rhabdomyohistogenesis by a gene-activated hydrogel based on hyaluronic acid in an experiment]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21<sup>st</sup> century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 94–98 (in Russian).
14. Solov'ev G.S., Yanin V.L., Panteleev S.M., Bazhenov D.V., Vikhareva L.V., Shidin V.A., Molokova O.A., Solov'eva O.G., Margaryan A.V., Ivanov I.V., Ivanova E.V., Istomina O.F., Morozova E.V., Mkrtycheva K.K., Mukhamed'yarov D.A., Garchuk I.V., Votintsev A.A., Khadieva E.D., Alekseeva Yu.V., Sazonova N.A., Anishchenko O.A., Karpova Ya.A., Solov'ev V.G., Aptekar' I.A., Bondarenko O.M., Shidin A.V., Spirina Yu.S., Guzenkova D.V. Divergentnaya teoriya evolyutsionirovaniya tkaney akademika N.G. Khlopina i divergentsiya organogeneza pri formirovaniy provizornykh struktur [Khlopin and organogenesis divergence during provisional structure formation]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21<sup>st</sup> century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 53–64 (in Russian).
15. Savost'yanov G.A. Puti postroeniya trekhmernoy gistologii [Ways to construct three-dimensional histology]. V kn.: *Voprosy morfologii XXI veka* [Questions on morphology, 21<sup>st</sup> century]. Vyp. 6. St. Petersburg: DEAN; 2021: 53–61 (in Russian).
16. Sergeev T.N., Novozhilov K.A., Nikolenko V.N. Matematicheskaya model' sopryazheniya kletochnykh mekhanizmov neyrovospaleniya i neyrodegeneratsii [Mathematical model of inflammation and neurodegeneration in cellular mechanism linking]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 145–148 (in Russian).
17. Shestakova V.G., Banin V.V., Bazhenov D.V. Morfometriya i matematicheskoe modelirovaniye regeneratornogo protsessa polnosloynnoy rany kozhi pri stimulirovannom angiogeneze [Morphometry and mathematical modeling of the regenerative process of a full-thickness skin wound during stimulated angiogenesis]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 200–203 (in Russian).
18. Kartasalo K., Latonen L., Vihinen J., Visakorpi T., Nykter M., Ruusuvoori P. Comparative analysis of tissue reconstruction algorithms for 3D histology. *Bioinformatics*. 2018; 34 (17): 3013–3021.
19. Bychkov V.G., Vikhareva L.V., Zuevskiy V.P. Metodologiya vyyavleniya initsiatornykh i promotornykh faktorov v protsesse onkogeneza pri superinvazionnom opistorkhoze [Methodology for detecting initiator and promoter factors in the process of oncogenesis in superinvasive opisthorchiasis]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2022; 23 (1 (109)): 47–50 (in Russian).

20. Semchenko V.V., Barashkova S.A., Nozdrin V.N., Artem'ev V.N. *Gistologicheskaya tekhnika: uchebnoe posobie* [Histological technique: Textbook.]. 3-e izd., dop. i pererab. Omsk; Orel: Omskaya oblastnaya tipografiya; 2006. 290 (in Russian).
21. Garshin V.G. *Vospalitel'nye razrastaniya epiteliya, ikh biologicheskoe znachenie i odnoshenie k probleme raka* [Inflammatory epithelium growth, iological significance and correlation with cancer]. Moscow; 1939. 140 (in Russian).
22. Dunaev P.V. Organospetsificheskaya determinatsiya i differentsirovka geneticheskii rodstvennykh tkaney v ontogeneze i regulatsiya tkanevykh protsessov [Organ-specific determination and differentiation of genetically related tissues in ontogenesis and regulation of tissue processes]. *Zakonomernosti morfogeneza i regulatsii tkanevykh protsessov v normal'nykh, eksperimental'nykh i patologicheskikh usloviyakh: materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii anatomov, gistologov i embriologov* [Patterns of morphogenesis and regulation of tissue processes in norm, experiment and pathology: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference of Anatomists, Histologists and Embryologists]. Tyumen': Vektor-Buk; 1998: 5–6 (in Russian).
23. Harima Y., Takashima Y., Ueda Y., Ohtsuka T., Kageyama R. Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the *Hes7* gene. *Cell Rep.* 2013; 3 (1): 1–7.
24. Shamir M., Bar-On Y., Phillips R., Milo R. SnapShot: Timescales in Cell Biology. *Cell.* 2016; 164 (6): 1302–1302.
25. Matsuda M., Hayashi H., Garcia-Ojalvo J., Yoshioka-Kobayashi K., Kageyama R., Yamanaka Y., Ikeya M., Toguchida J., Alev C., Ebisuya M. Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds. *Science.* 2020; 369 (6510): 1450–1455.
26. Albeck J.G., Mills G.B., Brugge J.S. Frequency-modulated pulses of ERK activity transmit quantitative proliferation signals. *Mol Cell.* 2013; 49 (2): 249–261.
27. Nelson D.E., Ihekweba A.E., Elliott M., Johnson J.R., Gibney C.A., Foreman B.E., Nelson G., See V., Horton C.A., Spiller D.G., Edwards S.W., McDowell H.P., Unitt J.F., Sullivan E., Grimley R., Benson N., Broomhead D., Kell D.B., White M.R. Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. *Science.* 2004; 306 (5696): 704–708.
28. Tsiairis C., Großhans H. Gene expression oscillations in *C. elegans* underlie a new developmental clock. *Curr Top Dev Biol.* 2021; 144: 19–43.
29. Solov'ev G.S., Yanin V.L., Bazhanov A.N. Proyavlenie interferentsii determinatsiy v mekhanizmaxh embrio-, gisto- i organogenezov [Manifestation of determination interference in embryo-, histo- and organogenesis]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2010: 34 (in Russian).

Received September 06, 2023; accepted October 09, 2023.

### Information about the authors

**Shidin Vladimir Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: shidin@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

**Aptekar' Igor' Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: aptekar72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6977-676X>.

**Akhmatov Aleksandr Vladimirovich**, Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: ska-87@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8508-7915>.

**Ledneva Dar'ya Sergeevna**, Teaching Assistant, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: lednyova2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0361-135X>.

**Markov Aleksandr Anatol'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Director of the Research Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: markova@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7471-4792>.



**Matvienko Viktor Vasil'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

**Matusevich Sergey L'vovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>.

**Nurgalieva Aliya Ramazanovna**, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Muzhi Central Regional Hospital. 629640, Russia, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Muzhi, Arkhangelskiy St., 7; e-mail: aar-0402@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9380-0499>.

**Solov'ev Georgiy Sergeevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Acting Head of the Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

**Solov'eva Olga Georgievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: solog.fedor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3447-6755>.

**Spirina Yuliya Sergeevna**, Postgraduate Degree Seeker, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matusevichsl@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0393-5983>.

**Steblyuk Aleksey Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Ophthalmologist, National Medical Research Center, Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" named after academician S.N. Fedorov, Ministry of Health of the Russian Federation. 350000, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan St., 6; e-mail: steblyuk@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>.

#### For citation

Shidin V.A., Aptekar' I.A., Akhmatov A.V., Ledneva D.S., Markov A.A., Matvienko V.V., Matusevich S.L., Nurgalieva A.R., Solov'ev G.S., Solov'eva O.G., Spirina Yu.S., Steblyuk A.N. Morfogenez kozhnogo regenerata i lokal'nye faktory ego regulyatsii [Morphogenesis of skin regenerate and local factors of its regulation]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 153–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-153-168 (in Russian).