

ТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТЕСТ-СИСТЕМ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВЫХ РАН

Султанова К. Т., Крышень К. Л., Макарова М. Н.

Акционерное общество «Научно-производственное объединение
“Дом Фармации”», г. п. Кузьмоловский, Ленинградская область,
Россия

Контактная информация:

Султанова Кира Тимуровна,
АО «НПО «Дом Фармации»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, г. п.
Кузьмоловский, Всеволожский район,
Ленинградская обл., Россия, 188663.
E-mail: sultanova.kt@doclinika.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2024
и принята к печати 22.08.2024.

Резюме

В статье описаны преимущества и особенности экспериментальных моделей термических ожогов с использованием тест-систем *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. Дана объективная оценка применения каждого подхода в зависимости от вида исследования. Так, модели клеточных культур просты, но не в полной мере отражают структуру кожи человека, что ограничивает их трансляционную ценность. Модели *ex vivo*, например, эксплантаты кожи, обеспечивают необходимую архитектуру для изучения межклеточных взаимодействий, однако они также имеют свои недостатки, в первую очередь связанные с коротким сроком жизнеспособности. В целом, модели *in vitro* и *ex vivo* имеют ограничения в воспроизведении всех аспектов патогенеза и заживления ожоговых ран. В связи с этим для изучения патологии ожоговой раны, ее влияния на организм и эффективности терапии широко используются лабораторные животные, в первую очередь мыши, крысы и свиньи. Решение об использовании экспериментальных моделей на животных принимается с учетом их трансляционной значимости для человека. У грызунов заживление ран происходит в основном за счет сокращения, в отличие от реэпителизации и грануляции, которые наблюдаются у людей, что способствует более быстрому заживлению ран у грызунов. Значительные сходства между определенными свойствами кожи человека и свиньи делает последнюю релевантной тест-системой в фармакодинамических исследованиях термических ожоговых ран.

Ключевые слова: карликовые свиньи, крысы, мыши, ожоговая рана.

Для цитирования: Султанова К.Т., Крышень К.Л., Макарова М.Н. Трансляционный потенциал тест-систем при моделировании термических ожоговых ран. Трансляционная медицина. 2024; 11(4): 334-341. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-334-341. EDN: HRREWN

TRANSLATIONAL POTENTIAL OF TEST SYSTEMS IN MODELLING THERMAL BURN WOUNDS

Kira T. Sultanova, Kirill L. Kryshen', Marina N. Makarova

Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”,
Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia

Corresponding author:

Kira T. Sultanova,
RMC “Home of Pharmacy”,
Zavodskaya str., 3, room 245, Kuzmolovskiy
settlement, Vsevolzhskiy building,
Leningrad Region, Russia.
E-mail: sultanova.kt@doclinika.ru

Received 30 May 2024; accepted 22 August
2024.

Abstract

The article describes the advantages and features of experimental models of thermal burns using *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* test systems. An objective assessment of the application of each approach depending on the type of study is given. For example, cell culture models are simple but do not fully reflect the structure of human skin, which limits their translational value. *Ex vivo* models, such as skin explants, provide the necessary architectonics to study intercellular interactions, but they also have drawbacks, primarily related to short viability. In general, *in vitro* and *ex vivo* models have limitations in reproducing all aspects of burn wound pathogenesis and healing. In this regard, laboratory animals, primarily mice, rats, and pigs, are widely used to study burn wound pathology, its effects on the body, and the efficacy of therapy. The decision to use experimental animal models is made taking into account their translational relevance to humans. In rodents, wound healing occurs mainly by contraction, in contrast to the re-epithelialisation and granulation seen in humans, which contributes to faster wound healing in rodents. The significant similarities between certain properties of pig and human skin make the latter a relevant test system in pharmacodynamic studies of thermal burn wounds.

Key words: burn wound, mice, pigs, rats.

For citation: Sultanova KT, Kryshen' KL, Makarova MN. Translational potential of test systems in modelling thermal burn wounds. *Translational Medicine*. 2024; 11(4): 334-341. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-334-341. EDN: HRREWN

Введение

Ожоговая травма — это патофизиологическое состояние, при котором деструктивные повреждения, индуцированные термическим, химическим, электрическим, радиационным воздействием, вызывают структурные и функциональные нарушения в различных системах органов человека [1].

Экспериментальные модели ожогов являются важным инструментом для изучения последствий ожогов или создания новых стратегий лечения. В отличие от клинических исследований, экспериментальные модели позволяют сравнивать различные проявления ожогов в контролируемых условиях и тем самым предоставляют соответ-

ствующую информацию о молекулярных механизмах повреждения, а также потенциальных терапевтических мишенях [2, 3].

Разработан ряд моделей *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* для изучения патогенеза и лечения ожоговых травм. Каждая из них имеет ряд преимуществ и ограничений, и выбор конкретной модели обычно представляет собой компромисс между доступностью, этическими соображениями и целью исследования [3–6]. Этот обзор посвящен основным тест-системам, используемым в доклинических исследованиях для моделирования термических ожоговых ран, выявлению их преимуществ и недостатков.

В обзор включены публикации, доступные для поиска в базах данных PubMed и Google Scholar на 10 декабря 2023 года. В приоритете были научные статьи, опубликованные за последние 5 лет. Ключевыми словами для поиска необходимой информации являлись: ожоговая рана, мыши, крысы, карликовые свиньи, и их английские варианты: burn wound, mice, rats, pigs. Особое внимание в статьях уделялось используемым тест-системам, способам индукции ожоговой травмы, полученным результатам и выводам.

Двумерные и трехмерные культуры

Культивирование клеток — одна из основных технологий *in vitro*, используемая для изучения физиологии клеток и тканей и патофизиологии ожоговых ран вне организма. Культуры клеток млекопитающих (как лабораторных животных, так и человека) позволяют изучать архитектуру и метаболизм кожи, механизмы патогенеза термических ран на клеточном и субклеточном уровнях, а также проводить оценку эффективности и безопасности потенциальных терапевтических агентов [5, 7].

Модели *in vitro* на основе культур монослойных клеток являются простой системой для характеристики клеточных сигнальных событий в ответ на термическую травму. Достаточно простой тест-системой *in vitro* является монослой фибробластов или эпителиальных клеток [8]. При двумерном культивировании клеток клетки выращивают на плоских чашках, оптимизированных для прикрепления клеток и их роста, при этом кинетика роста и прикрепление клеток не соответствуют таковым *in vivo*, естественное микроокружение клеток также представлено не полностью, что лишает их физиологического контекста. Несмотря на это, данные двумерные модели могут быть использованы для изучения цитотоксичности или пролиферативных процессов [9].

Более сложные модели и более надежные — трехмерные, позволяют учесть физиологический контекст, обеспечивая некоторую структурную и физиологическую эквивалентность модели и процессов, протекающих *in vivo* [10]. Для того чтобы воспроизвести клеточную архитектуру, человеческие кератиноциты культивируют на депидермизированной коже. Это позволяет изучать взаимодействие клеток с матриксом, а также их миграцию при ожоговых поражениях [11]. Данная техника культивирования позволяет изучать процессы, протекающие в ожоговой ране, на клеточном и даже молекулярном уровнях, однако, в полной мере такая тест-система не отображает всей сложной архитектуры человеческой кожи,

хотя в некоторых случаях это является ее преимуществом. Так, в экспериментальных моделях *in vivo* трудно охарактеризовать молекулярные изменения при термических ожогах на клеточном уровне, так как в этом процессе задействовано множество переменных, например, компоненты воспалительного и коагуляционного каскадов, что затрудняет дискретную оценку клеточного эффекта, если стоит такая задача. Таким образом, технологии трехмерного культивирования могут быть использованы для изучения заживления ожоговых ран, протекания процессов воспаления и метаболизма во время регенерации и реэпителизации, а также при оценке эффективности и токсичности потенциальных терапевтических противоожоговых агентов на скрининговом этапе их разработки.

Существенным недостатком современных моделей *in vitro* является то, что они все еще не позволяют воспроизвести всю сущность биологических систем в одной модели [12]. В то же время такие тест-системы дают возможность проводить дискретное наблюдение за различными структурами, такими как эпидермис и дерма, без вмешательства других типов клеток. Кроме того, модели *in vitro* характеризуются существенными преимуществами, такими как высокая стандартизация, высокая пропускная способность и простота реализации в стандартных лабораториях.

Эксплантаты кожи

Моделирование ожогов кожи *ex vivo* представляет собой еще один подход к изучению ожоговых ран и противоожоговой терапии, устраняющий некоторые недостатки других типов моделей. При использовании эксплантатов (в том числе и эксплантатов, полученных от лабораторных животных) сохраняется неповрежденная структура кожи. Человеческая кожа как тест-система позволяет исключить межвидовые различия в ее структуре и иммунных реакциях. Данные технологии являются связующим звеном между клеточными моделями *in vitro* и *in vivo*.

Для воспроизведения ожоговых ран разработано несколько моделей *ex vivo*, которые позволяют охарактеризовать реакцию клеток и внеклеточного матрикса на термическую травму и ранние стадии процессов заживления. В экспериментальной работе используют как кожу человека, так и кожу лабораторных животных [4, 13, 14]. Например, значительные сходства между определенными свойствами кожи свиньи и человека (в частности, толщина эпидермиса и липидный состав) делают кожу свиньи подходящей и легкодоступной тест-системой для моделирования термической

травмы. Однако, несмотря на сходства кожи сви- ньи и человека, присутствуют также анатомиче- ские и физиологические ограничения.

В качестве альтернативы, в исследованиях *ex vivo*, возможно использование образцов кожи че- ловека и моделирование специфичных и легко воспроизводимых ожоговых повреждений, пато- генез которых сопоставим с клиническим. Для ожоговых ран разработано несколько моделей кожи человека *ex vivo*, позволяющих охарактери- зовать реакцию клеток и внеклеточного матрикса на термическое повреждение и ранние стадии про- цессов заживления [15, 16]. Однако при моделиро- вании ожоговых травм с использованием кожных эксплантатов необходимо учитывать межиндиви- дуальную изменчивость термически поврежден- ной кожи человека.

Стоит отметить, что при использовании дан- ных технологий необходимо учитывать качество донорской кожи, которое зависит от правильности оперативного вмешательства и участка отбора об- разца. К тому же воспалительные реакции в усло- виях *ex vivo* отражают исключительно местные реакции иммунных клеток, поскольку тромбоци- ты, нейтрофилы и моноциты не могут инфильтри- ровать в место ожоговой травмы. Другим ограни- чением, также характерным для использования эксплантатов, является короткий период экспери- ментального наблюдения.

Лабораторные животные

Выбор экспериментальной модели на живот- ных определяется с учетом их максимальной трансляционной значимости для человека. По- мимо того, что каждая модель *in vivo* уникальна и имеет преимущества и ограничения, только ис- пользование животных позволяет воспроизвести патогенез патологии на организменном уровне.

Грызуны. Ожоговые раны могут быть различ- ных форм и размеров, и модели грызунов доста- точно универсальны для изучения большинства из них. Кожа мышей и крыс не имеет выражен- ного сцепления с основной структурой по сравне- нию с кожей человека, за счет наличия у грызунов *Panniculus carnosus* (тонкий слой скелетных мышц) [17]. Тем не менее, они вносят значительный вклад в исследование патогенеза и регенерации ожого- вых ран, создание противоожоговых препаратов. На грызунах можно воссоздать термические раны от пламени, горячей жидкости, химические ожоги и радиационные ожоги любой степени. Грызуны также являются адаптируемой моделью для изу- чения вторичной инфекции ожоговых ран чело- века с использованием различных возбудителей,

включая грамположительные и грамотрицатель- ные, анаэробные и аэробные бактерии и грибы. Ожоговый дефект обычно проводится на большом участке кожи (шерсть предварительно удаляется), а животных перед процедурой анестезируют. По- сле формирования термической травмы, инфици- рование проводят путем местного нанесения куль- туры или путем инъекции под поверхность ожога.

Мышь является одной из наиболее часто ис- пользуемых моделей животных в доклинических исследованиях [18] и, в частности, связанных с за- живлением ожогов и ран [19]. В качестве экспери- ментальной модели это животное предоставило исследователям ключевую информацию о сигналь- ных путях, участвующих в процессе заживления, во многом благодаря разнообразию специфичных для мышцы реагентов и возможности использо- вания трансгенных линий. Хотя использование мышей в качестве тест-системы имеет свои пре- имущества, их основным недостатком является неспособность полностью имитировать процесс заживления ран у людей. Заживление ран у мышей происходит в основном за счет сокращения раны (первичное натяжение), что делает время заживле- ния довольно быстрым по сравнению с человеком. Заживление ран у человека происходит в основном за счет реэпителизации и грануляции (вторичное натяжение). Другим потенциальным ограниче- нием для использования мышей является то, что, в отличие от людей, мыши не подвержены образо- ванию гипертрофических или келоидных рубцов. Более того, кожа мыши покрыта густой шерстью. Волосные фолликулы богаты прогениторными клетками, что способствует быстрому заживлению и кератинизации кожи. Стоит отметить, что мыши сравнительно устойчивы к действию патогенов, что делает данных животных плохо адаптируемой моделью при изучении инфицированных ожогов. Таким образом, процесс заживления ран (сокраще- ние раны) и различия в иммунном статусе следует учитывать при попытке экстраполировать любые результаты исследований с мышей на людей [20].

Крысы наряду с мышами широко используют- ся в качестве тест-системы при моделировании ожогов. По сравнению с мышью крыса обладает большим размером тела, с ней легче обращаться, а также она менее подвержена стрессу при контак- те с человеком. Как и у людей, кожа крысы состо- ит из основных слоев эпидермиса и дермы. У крыс кожа отличается эластичностью и отсутствием сильного сцепления с нижележащими структу- рами по сравнению с кожей человека, у них, так же как у мышей, присутствует *Panniculus carnosus* [21, 22]. Различия, присущие коже человека и кры-

сы, следует учитывать при определении того, подходят ли крысы для моделей заживления ран.

Таким образом, как и все модели *in vivo*, модели с использованием грызунов имеют свои ограничения. Заживление раны происходит путем ее сокращения, в отличие от реэпителизации и грануляции, наблюдаемых у человека. Это ускоряет заживление, поскольку грызуны менее подвержены сепсису и иммуносупрессии, связанным с ожоговой раной. Это может создать трудности при изучении инфицированных ожогов, однако их можно преодолеть, искусственно поддерживая рану открытой.

Свиньи. Давно установлено сходство между физиологией и анатомией кожи человека и свиньи, что делает ее релевантной тест-системой в фармакодинамических исследованиях ожоговых ран. Кожа свиньи похожа на человеческую по своей архитектуре — дерма и эпидермис толстые и по глубине схожи с человеческими, кожа плотно прикреплена к нижележащим структурам. Как и у людей, дерма свиньи состоит из двух зон — четко выраженной сосочковой дермы с тонкими коллагеновыми волокнами и богатой мукополисахаридами матрицей, перемешанной с клетками соединительной ткани, а также плотной ретикулярной дермы, где сплетенные коллагеновые пучки и эластичные волокна обеспечивают прочность и эластичность кожи [23, 24].

Кожа свиньи отличается от кожи человека двумя основными аспектами — отсутствием пото-

вых желез и меньшим количеством эластичных волокон в дерме. Подкожно-жировая клетчатка свиней немного отличается от подкожно-жировой клетчатки человека тем, что имеется один или два слоя коллагеновых фасций, соединенных с дермой фиброзными перегородками подкожного жира. Волосяной покров свиньи расположен группами по два-три отдельных волоска. Сальные железы присутствуют в поверхностной части ретикулярной дермы, выходящей в волосяной канал, как и у других млекопитающих. Трубочатые апокринные железы прилегают к волосяным фолликулам, и их больше, чем у людей. Субэпидермальная сосудистая сеть менее плотная, чем у человека. Процесс заживления у свиней происходит через воспаление, пролиферацию, реэпителизацию и ремоделирование, аналогично человеку [14, 25].

Кроме того, свиньи имеют достаточно большой размер, что позволяет создать множественные ожоги у каждой отдельной свиньи, не вызывая системной стрессовой реакции. Обычно общее количество ожогов ограничено до < 5–10 % от общей площади поверхности тела. Выполнение нескольких ожогов у одной и той же свиньи также позволяет одновременно изучать несколько методов лечения [14].

Молодые свиньи обладают высокой устойчивостью к заражению и инфекции. Это можно рассматривать как эволюционное преимущество, учитывая условия окружающей среды, в которых они живут. Однако это качество может быть как преи-

Таблица 1. Сравнительная характеристика архитектоники кожи лабораторных животных и человека

Table 1. Comparative characteristics of the architectonics of the skin of laboratory animals and humans

| Признак | Человек | Свинья | Крыса | Мышь |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| Волосяной покров | Редкий | Редкий | Плотный | Плотный |
| Эпидермис | Толстый | Толстый | Тонкий | Тонкий |
| Дерма | Толстая | Толстая | Тонкая | Тонкая |
| Ranniculus carnosus | Нет | Нет | Присутствует | Присутствует |
| Архитектура кожи | Кожа плотно прикреплена к нижележащим структурам | Кожа плотно прикреплена к нижележащим структурам | Кожа слабо прикреплена к нижележащим структурам | Кожа слабо прикреплена к нижележащим структурам |
| Основной механизм заживления ран | Реэпителизация | Реэпителизация | Сокращение | Сокращение |

муществом, так и недостатком использования свиньи, особенно при изучении инфицированных ожоговых ран. Стоит также учитывать экономическую составляющую использования свиней в качестве тест-системы — они относительно дороги [26, 27].

В таблице 1 представлена обобщенная информация об архитектонике кожи лабораторных животных и человека.

Таким образом, моделирование термической травмы *in vivo* предоставляет ценные сведения, которые можно сопоставить с заживлением ран у человека. Однако на этапе планирования исследователь должен оценить достоинства и ограничения каждой модели в соответствии с целями эксперимента (табл. 2).

Индукция термической ожоговой раны у лабораторных животных. Для нанесения термической травмы у животных удаляется шерстяной покров для обеспечения равномерного ожогового ранения. Выбор места ожога важен, чтобы гарантировать одинаковые ожоговые травмы. Для грызунов спина (область холки) является идеальным местом для нанесения термического повреждения,

потому что животному трудно до нее добраться, что предотвращает дальнейшее повреждение области раны [17]. На свиньях удачным местом нанесения ожоговой раны является грудная паравerteбральная зона. При формировании раны непосредственно над остистыми отростками позвонков или слишком далеко по бокам от ребер ожог будет неоднородный — степень повреждения кожи будет различаться. Кроме того, по мере приближения к нижней поверхности брюшной стенки, ожоги не заживают так же хорошо, как ожоги, прилегающие к паравerteбральной области [3].

Для создания ожогов можно использовать два типа термических повреждений. Первый — использовать для создания травмы горячую или кипящую воду, циркулирующую по поврежденной области. Основным преимуществом этого метода является возможность равномерного покрытия всей площади кожи независимо от ее однородности и подлежащей поверхности. Главный недостаток состоит в том, что эта модель технически более сложна, чем модель контакта, и подвергает исследовательскую группу риску получения

Таблица 2. Преимущества и недостатки лабораторных животных при моделировании ожоговых ран

Table 2. Advantages and disadvantages of laboratory animals in modeling burn wounds

| Вид | Преимущества | Недостатки |
|--------|--|---|
| Мыши | <ul style="list-style-type: none"> – Оптимальны для моделирования асептических ран – Низкие эксплуатационные расходы – Простота в обращении | <ul style="list-style-type: none"> – Более рыхлая кожа по сравнению с кожей человека – Густой волосяной покров – Отличный от человека механизм заживления раны – Быстрое заживление раны – Сложно воспроизводить инфицированные раны |
| Крысы | <ul style="list-style-type: none"> – Большие размеры тела по сравнению с мышью, что позволяет наносить более крупные или многочисленные раны у одного животного – Успешное моделирование инфицированных ран – Низкие эксплуатационные расходы – Простота в обращении | <ul style="list-style-type: none"> – Более рыхлая кожа по сравнению с кожей человека – Густой волосяной покров – Отличный от человека механизм заживления раны – Быстрое заживление раны |
| Свиньи | <ul style="list-style-type: none"> – Анатомическое и физиологическое сходство кожи с кожей человека – Механизм заживления раны сопоставим с таковым у человека – Большие размеры тела, что позволяет наносить более крупные или многочисленные раны у одного животного | <ul style="list-style-type: none"> – Дерма крупных и старых животных часто значительно толще, чем у людей – Высокие эксплуатационные расходы – Все хирургические процедуры обычно требуют навыков и опыта |

ожогов [28]. Второй — контактный ожог — модель, в которой для формирования термического повреждения используется предварительно нагретый алюминиевый (или латунный) стержень. Эта модель не требует высокоспецифичного оборудования и имеет минимальный риск травмирования исследователей при контактных ожогах [29].

В тех случаях, когда стоит задача изучения инфекционного компонента патогенеза ожогов, возможно дополнительное инфицирование сформированной раны. Стоит учитывать, что бактериальные инфекции ожоговых ран наиболее часто ассоциированы с *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus*, в связи с чем выбор одного из этих микроорганизмов в качестве индуктора является наиболее целесообразным [30–32].

Заключение

Релевантная модель на животных, которая точно воспроизводит последовательные фазы тяжелой ожоговой раны, позволяет исследователям изучать потенциал новых методов лечения, а также расширяет понимание патогенеза ожоговой раны в целом и каждой ее фазы в частности. Модельные системы *in vitro* на основе культур клеток являются простыми с методологической точки зрения, однако не отражают строение кожи в целом, что снижает их трансляционную ценность. Модели *ex vivo* — кожные эксплантаты универсальны и позволяют повторять различные типы ожогов, в том числе и инфицированные. Они также обеспечивают архитектуру кожи, необходимую для изучения межклеточных взаимодействий. Основным ограничением эксплантатов является то, что жизнеспособность ткани может поддерживаться только в течение короткого периода времени из-за использования искусственных сред, не позволяющих в полной мере обеспечить необходимые условия культивирования. Кроме того, стандартизированные эксплантаты человеческой кожи могут быть получены только в результате сложной операции и в соответствии с нормами этики. В целом, модели *in vitro* и *ex vivo* ограничены в силу их способности воспроизводить только некоторые аспекты патогенеза ожоговых ран и их заживления. По этим причинам для изучения послеожоговых патологических механизмов и тестирования новых терапевтических подходов необходимы модели ожогов на животных. Мыши, крысы и свиньи широко применяются в качестве тест-систем для изучения патологии ожоговой раны, ее влияния на организм, а также эффективности терапии. У каждой из них есть преимущества и ограничения, что следует принимать во внимание при планировании

исследования для более успешного переноса результатов доклинических исследований в клиническую практику.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Jeschke MG, van Baar ME, et al. Burn injury // Nature Reviews Disease Primers. 2020; 6:1: 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
2. Hao D, Nourbakhsh M. Recent advances in experimental burn models // Biology. 2021;10:6: 526. DOI: 10.3390/biology10060526.
3. Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG. Animal models in burn research // Cellular and molecular life sciences. 2014;71:3241–3255. DOI:10.1007/s00018-014-1612-5.
4. Alves DR, Booth SP, Scavone P, et al. Development of a high-throughput ex-vivo burn wound model using porcine skin, and its application to evaluate new approaches to control wound infection // Frontiers in cellular and infection microbiology. 2018;8: 196. DOI:10.3389/fcimb.2018.00196.
5. Coolen NA, Vlig M, Van Den Bogaerd AJ, et al. Development of an in vitro burn wound model // Wound repair and regeneration. 2008; 16:4: 559–567. DOI:10.1111/j.1524-475X.2008.00403.x.
6. Traber DL, Barrow RE, Herndon DN, et al. Animal models of burn injury // Surgical research. Academic Press, San Diego, Calif. 2001: 367–377.
7. Lukomskyj AO, Rao N, Yan L, et al. Stem cell-based tissue engineering for the treatment of burn wounds: A systematic review of preclinical studies // Stem Cell Reviews and Reports. 2022; 18:6: 1926–1955. DOI: 10.1007/s12015-022-10341-z.
8. Teimouri A, Yeung P, Agu R. 2D vs. 3D cell culture models for in vitro topical (dermatological) medication testing // Cell Culture. — IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79868.
9. Brocklehurst S, Ghousifam N, Zuniga K, et al. Multilayer In Vitro Human Skin Tissue Platforms for Quantitative Burn Injury Investigation Bioengineering. 2023; 10:2: 265. DOI: 10.3390/bioengineering10020265.
10. Choudhury S, Das A. Advances in generation of three-dimensional skin equivalents: pre-clinical studies to clinical therapies // Cytotherapy. 2021; 23:1: 1–9. DOI:10.1016/j.jcyt.2020.10.001.
11. Pianigiani E, Ierardi F, Mazzanti B, et al. Human de-epidermized dermis as a stem cell carrier // Transplantation proceeding. 2010; 42:6: 2244–2246. DOI:10.1016/j.transproceed.2010.05.040.
12. Schneider V, Kruse D, de Mattos IB, et al. A 3D in vitro model for burn wounds: monitoring of regeneration on

- the epidermal level // *Biomedicines*. 2021; 9:9: 1153. DOI: 10.3390/biomedicines9091153.
13. Liu A, Ocotl E, Karim A, et al. Modeling early thermal injury using an ex vivo human skin model of contact burns // *Burns*. 2021; 47:3: 611–620. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.011.
 14. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, et al. Swine as models in biomedical research and toxicology testing // *Veterinary pathology*. 2012; 49:2: 344–356. DOI: 10.1177/0300985811402846.
 15. Labouchère A, Haselbach D, Michetti M, et al. A New Ex Vivo Human Skin Burn Model // *Journal of Burn Care & Research*. 2023; 45:2: 308–317. DOI:10.1093/jbcr/irad071.
 16. Hofmann E, Fink J, Eberl A, et al. A novel human ex vivo skin model to study early local responses to burn injuries // *Scientific reports*. 2021; 11:1: 364. DOI:10.1038/s41598-020-79683-3.
 17. Vinaik R, Aijaz A, Jeschke MG. Small animal models of thermal injury // *Methods Cell Biol*. 2022;168:161–189. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.12.014.
 18. Miroshnikov MV, Makarova MN. Variability of blood biochemical parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Part 4: Mice. *Laboratory Animals for Science*. 2021; 03: 63–69. In Russian [Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021; 3:63–69]. DOI: 10.29296/2618723X-2021-03-08.
 19. Zomer HD, Trentin AG. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci*. 2018; 90:1: 3–12. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.009.
 20. Burmeister DM, Supp DM, Clark RA, et al. Advantages and disadvantages of using small and large animals in burn research: proceedings of the 2021 Research Special Interest Group. *J Burn Care Res*. 2022; 43:5: 1032–1041. DOI:10.1093/jbcr/irac091.
 21. Abdeldjelil M, Messai A, Boudebza A, et al. Practical aspects to generate cutaneous experimental burns in a rat model. *Pharm Lett*. 2017; 9:1: 70–84.
 22. Campelo APBS, Campelo MWS, Britto GADC, et al. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies. *Acta Cir Bras*. 2011; 26:1: 38–42. DOI: 10.1590/s0102-86502011000700008.
 23. Moniz T, Costa Lima SA, Reis S. Human skin models: From healthy to disease-mimetic systems; characteristics and applications. *Br J Pharmacol*. 2020; 177:19: 4314–4329. DOI:10.1111/bph.15184.
 24. Wardhana A, Lumbuun RFM, Kurniasari D. How to create burn porcine models: a systematic review. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018; 31:1: 65–72.
 25. Wang X, Kimble RM. A review on porcine burn and scar models and their relevance to humans. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2010; 18:1:41–49.
 26. Summerfield A, Meurens F, Ricklin ME. The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. *Mol Immunol*. 2015; 66:1: 14–21. DOI:10.1016/j.molimm.2014.10.023.
 27. Pabst R. The pig as a model for immunology research. *Cell and tissue research*. 2020; 380: 287–304. DOI: 10.1007/s00441-020-03206-9.
 28. Menegat TA, Oliveira AFD, Majewski MGC, et al. Experimental models of scald burns. A scope review. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2019; 34:10: e201901007. DOI:org/10.1590/s0102-865020190100000007.
 29. Gaines C, Poranki D, Du W, et al. Development of a porcine deep partial thickness burn model. *Burns*. 2013; 39:2:311–319. DOI: org/10.1016/j.burns.2012.06.011.
 30. Maslova E, Eisaiankhongji L, Sjöberg F, et al. Burns and biofilms: priority pathogens and in vivo models. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021; 7:1: 73. DOI: 10.1038/s41522-021-00243-2.
 31. Dai T, Kharkwal GB, Tanaka M, et al. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence*. 2011; 2:4:296–315. DOI: 10.4161/viru.2.4.16840.
 32. Dobrejkin EA. Eksperimental'noe obosnovanie sposoba modelirovaniya inficirovannoj ozhogovoj rany kozhi u laboratornyh zhivotnyh. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2013; 9:2: 204–208. In Russian [Добрейкин Е.А. Экспериментальное обоснование способа моделирования инфицированной ожоговой раны кожи у лабораторных животных. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9:2: 204–208].

Информация об авторах:

Султанова Кира Тимуровна, к.м.н., руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «НПО «Дом Фармации»;

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н., руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии АО «НПО «Дом Фармации»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор АО «НПО «Дом Фармации».

Authors information:

Kira T. Sultanova, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology of RMC “Home of Pharmacy”;

Kirill L. Kryshen', PhD, Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology of RMC “Home of Pharmacy”;

Marina N. Makarova, MD, Director of RMC “Home of Pharmacy”.