

ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

INFORMATION TECHNOLOGY IN MEDICINE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>

УДК 617-089.844:004.942

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, А.В. Сунгурова, Д.В. Морозов, М.А. Беляк, А.С. Домрачева

Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Резюме. Актуальность. Компьютерное моделирование – это процесс математического моделирования, выполняемый на компьютере, который предназначен для прогнозирования поведения или результатов работы реальной или физической системы. Компьютерное моделирование имеет ряд преимуществ по отношению к классическим моделям эксперимента над животными: дешевизна метода (необходимость приобретать и содержать животных отпадает сама собой), быстрота получения результатов, отсутствие биоэтических проблем, возможность менять условия эксперимента и т.д. **Целью** данного исследования является обзор способов компьютерного моделирования раневого процесса, выявление недостатков моделей и предложение путей их решения, а также выбор наилучшей существующей модели для описания регенерации раны. **Материал и методы.** В ходе настоящей работы был произведен анализ зарубежной и отечественной литературы по проблеме компьютерного моделирования раневого процесса. **Результаты.** Проведя анализ соответствующей литературы по данной теме, проблема заключается именно в малоизученности процесса регенерации раны, так как в нём принимают участие множество различных клеток, цитокинов, факторов роста, ферментов, фибриллярных белков и т.д. Модели, существующие на данный момент, описывают регенерацию раны лишь крайне обобщённо, что не позволяет их применять в клинических условиях. Анализируя источники литературы, можно прийти к выводу, что оба численных подхода, как клеточно-биохимический (первый тип моделей), так и феноменологический (второй тип), применимы в случае моделирования ран и могут быть использованы весьма успешно. Проблема заключается в том, что на основании одного подхода нельзя отобразить целостную картину регенерации раны, а можно спрогнозировать лишь отдельные параметры регенерации, необходимые для тех или иных целей в связи со сложностью и многогранностью данного типичного патофизиологического процесса. **Заключение.** Компьютерное моделирование ран до сих пор является спорной и сложной темой. Существующие модели не призваны описать все процессы, происходящие при регенерации раны, продуктивнее описывать различные явления при заживлении по-отдельности. Это связано с тем, что в регенерации кожи участвует множество элементов, учесть которые в полном объёме практически невозможно. Имеющиеся модели имеют исключительно научное значение, заключающееся в попытках познания всех сложных процессов и взаимодействий. Практическое применение затруднено, так как для существующих моделей нужны специфические входные данные, требующие высокоспециализированного оборудования. Если же абстрагироваться от всего этого, то наилучшей существующей моделью первого типа является модель Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu, в дополнение к ней подойдёт любая из описанных феноменологических моделей.

Ключевые слова: рана, раневой процесс, регенерация раны, математические модели, компьютерное моделирование.

Для цитирования: Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сунгурова А.В., Морозов Д.В., Беляк М.А., Домрачева А.С. Компьютерное моделирование раневого процесса (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):144–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>



COMPUTER SIMULATION OF THE WOUND PROCESS (REVIEW OF LITERATURE)

A.M. Morozov, A.N. Sergeev, A.V. Sungurova, D.V. Morozov, M.A. Belyak, A.S. Domracheva

Tver State Medical University, Tver

Abstract. Relevance. Computer simulation is a mathematical modeling process performed on a computer that is designed to predict the behavior or results of a real or physical system. Computer simulation has a number of advantages over classical models of animal experiments: the cheapness of the method (the need to acquire and maintain animals disappears by itself), the speed of obtaining results, the absence of bioethical problems, the ability to change the conditions of the experiment, etc. **The purpose of** this study is to review the methods of computer simulation of the wound process, to identify the shortcomings of the models and propose ways to solve them, as well as to select the best existing model for describing wound regeneration. **Material and methods.** In the course of this work, an analysis was made of foreign and domestic literature on the problem of computer modeling of the wound process. **Results.** After analyzing the relevant literature on this topic, the problem is seen precisely in the insufficiently studied process of wound regeneration, since many different cells, cytokines, growth factors, enzymes, fibrillar proteins, etc. take part in it. The models that currently exist describe wound regeneration only in an extremely generalized way, which does not allow us to apply them in clinical situations. Analyzing literature sources, we came to the conclusion that both numerical approaches, both cellular-biochemical (the first type of models) and phenomenological (the second type) are applicable in the case of wound modeling and can be used very successfully. The problem is that on the basis of one approach it is impossible to display a complete picture of wound healing, in this way it is possible to predict only individual regeneration parameters necessary for certain purposes due to the complexity and versatility of this typical pathophysiological process. **Conclusion.** Computer modeling of wounds is still a controversial and complex topic. Existing models are not intended to describe all the processes occurring in a healing wound. It is much more productive to describe the various phenomena during healing separately. This is due to the fact that many elements are involved in the regeneration of the skin, which are almost impossible to take into account in full. The available models are of exclusively scientific value, consisting in attempts to understand all complex processes and interactions. Practical application is difficult, since existing models require specific input data that require highly specialized equipment. If we abstract from all this, then the best existing model of the first type is the model of the authors Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu and co-authors, in addition to it, any of the described phenomenological models will do.

Key words: wound, wound process, wound regenerative process, mathematical models, computer modelling.

Cite as: Morozov A.M., Sergeev A.N., Sungurova A.V., Morozov D.V., Belyak M.A., Domracheva A.S. Computer simulation of the wound process (review of literature). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):144–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>

Актуальность

Компьютерное моделирование – это процесс математического моделирования, выполняемый на компьютере, который предназначен для прогнозирования поведения или результатов работы реальной или физической системы. В связи с бурным развитием неинвазивных методов исследования в последние десятилетия у учёных появилась возможность воссоздавать и проводить эксперименты различной сложности *in silico* [1, 2]. В особенности это важно в медицине и биологии, когда живые модели можно создать на компьютере, что позволяет избежать таких биоэтических проблем, связанных с моделированием *in vivo*, как:

1. Жестокость по отношению к животным. Данная проблема решена лишь частично. С одной стороны, животным никак не вредит то, что модель реализуется на компьютере. Но, с другой стороны, для каждой модели нужны входные данные, которые можно получить только в эксперименте на лабораторных животных. Лишь в редких

случаях удаётся найти нужную информацию в различных статьях, полностью решив данную проблему.

2. Данные, полученные на животных моделях не всегда можно применить к человеку. В некоторых случаях, часть информации, полученной в результате эксперимента на крысах, не может быть экстраполирована на соответствующие процессы в человеческом организме – факторы, воздействующие на крыс без вреда для их организма, могут оказывать крайне негативное воздействие на человека. Изучение патологического процесса на животном позволяет понять фундаментальные типические патологические процессы, которые, подвергнув должной обработке, можно переложить на человека.

3. Вивисекция. Данный способ является основным при моделировании ран различного происхождения. Компьютерная модель не требует проведения каких-либо хирургических операций

на животных, и, следовательно, нет необходимости в вивисекции [3].

Стоит сказать, что компьютерное моделирование имеет ряд преимуществ по отношению к классическим моделям эксперимента над животными: дешевизна метода (необходимость приобретать и содержать животных отпадает сама собой), быстрота получения результатов, отсутствие биоэтических проблем, возможность менять условия эксперимента и т.д.

Так как в мире компьютерное моделирование начали применять с конца 60-х годов прошлого века, существует множество способов создания моделей. Это не обошло стороной и изучение ран и раневого процесса. На данный момент известно довольно много моделей *in silico*, и далее пойдёт речь о некоторых из них.

Подходы к регенерации кожных ран можно разделить на два типа. Одни фокусируются на основных клеточных и биохимических механизмах (взаимодействие клеток друг с другом физически и с помощью химических веществ [4–6]), включая моделирование растяжения раны и ангиогенеза, воспаления и пролиферации с использованием различных подходов [6–8]. Другие имеют более феноменологический подход (общий подход, не учитывающий микроскопическое строение кожи и сложное взаимодействие её отдельных элементов), фокусирующийся на изменении свойств материала во время фазы ремоделирования [9, 10] (описывают изменения материала, в данном случае кожи, а именно её упругость, жёсткость, эластичность и т.д.) [11, 12].

За последние 15 лет в сообществе биомехаников наметилась значительная тенденция углубляться в данную малоисследованную тему – биофизику кожи. Новые поколения хирургов и дерматологов постепенно признают и принимают потенциал и ключевую роль, которую компьютерное моделирование может сыграть в улучшении и оптимизации процедур лечения. Привлекательной особенностью вычислительных моделей является возможность количественного определения физических параметров, необходимых для получения конкретного результата. Например, группа профессора Кула из Стэнфордского университета стала пионером в разработке механо-биологических моделей адаптации кожи для оп-

тимизации результатов реконструктивных хирургических вмешательств у детей [13].

Целью данного исследования является обзор способов компьютерного моделирования раневого процесса, выявление недостатков моделей и предложение путей их решения, а также выбор наилучшей существующей модели для описания регенерации раны.

Материалы и методы

В ходе настоящей работы был произведен анализ зарубежной и отечественной литературы по проблеме компьютерного моделирования раневого процесса.

Результаты

Кожа – это сложный орган, состоящий из эпидермиса и дермы. В свою очередь эпидермис подразделяется на пять слоёв: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой, а дерма – на сосочковый и сетчатый слои. Волокна, проходящие в составе разных слоёв кожи, имеют свои особенности. Так, волокна, находящиеся ближе к базальной мембране, имеют диаметр до 60 нм, а в самых глубоких слоях дермы – до 12 нм [14]. Для начала разберёмся с клеточным составом, а потом перейдём к фибриллярным белкам – коллагену и эластину.

Основными клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани являются: фиброциты, фибробласты, зрелые фибробласты, стволовые клетки, органоспецифические клетки-предшественники (префибробласты) и т.д. Все эти клетки выполняют множество различных функций в коже. Так, стволовые клетки являются источником регенерации кожи при повреждении. Зрелые фибробласты – самые активные, и поэтому выполняют синтетическую (синтезируют фибриллярные белки коллаген и эластин, гликозаминогликаны и разнообразные БАВ), регуляторную и резорбционную функции [14].

В связи с важностью клеточного состава кожи и различных биохимических процессов, происходящих в ней, рассмотрим модели первого типа. К ним можно отнести модель, предложенную Е.В. Гублером [15] и успешно реализованную А.А. Супильниковым, В.Н. Шабалиным и Л.В. Лимановой [16]. Было проведено исследование на

297 беспородных крысах самцах, им была нанесена рана путём рассечения передней брюшной стенки по средней линии. Далее крыс разделили на три группы в зависимости от способа ушивания раны. В послеоперационном периоде проводилось взятие крови для определения различных гематологических индексов и т.д. Для построения модели использовался метод Гублера Е.В. по расчёту «патов». На их основе составлялась шкала по отклонению от нормы и производился прогноз. Данный метод основан на вероятностной математической базе, поэтому нуждается в большом количестве экспериментальных данных.

Следующая модель, реализованная Lewis E. Scott, Lauren A. Griggs, Vani Narayanan с соавторами, тоже относится к первому типу [17]. В ней использовалась клеточная модель Поттса, расширенная методом конечных элементов. Это вычислительная модель, которая может моделировать коллективное поведение клеточных структур, такое как миграция, кластеризация и рост клеток, с учётом восприятия окружающей среды, а также ограничений объёма и площади поверхности), [18]. Данная работа описывает в основном межклеточное натяжение и взаимодействие клетка–клетка, клетка–субстрат в монослое.

«Многомасштабная гибридная математическая модель эпидермально-кожных взаимодействий во время заживления кожных ран», предложенная Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами [19] описывает межклеточные взаимодействия между клетками внутри эпидермиса и дермы, а также между данными слоями в общем. Двумерная многомасштабная гибридная математическая модель состоит из двух подмоделей, распределённых по двум отдельным однородным областям – дермальной (D) и эпидермальной (E). Каждая область отличается друг от друга и была смоделирована с использованием динамического интерфейса между ними, называемого Ω . Эпидермальные клетки в E-области были смоделированы индивидуально для оценки их сигнальной продукции, а также способности к пролиферации и миграции. Напротив, фибробласты кожи, иммунные клетки, внеклеточный матрикс (включая коллагеновые пучки), а также сигналы, продуцируемые типами клеток, которые явно не учитывались (такими как сосудистые клетки), моделировались в непрерывном ре-

жиме. Моделирование клеток в эпидермисе проводилось на основе их прошлого исследования [20], а клеток дермы – с использованием модели Келлера – Сегеля [21], которая включает уравнения, управляющие их диффузией, хемотаксическим движением, самообновлением и распадом. Данная модель намного лучше способна описать поведение различных клеток в таком сложном органе как кожа, так как учитывает множество параметров.

В исследовании «Вычислительная модель заживления ран: эпидермальный фактор роста (ЭФР), секретлируемый фибробластами, способствует отсроченной реэпителизации эпителиальных кератиноцитов» Vivi Andasari, Dongyuan Lü, Maciej Swat с соавторами [22] доказывается, что миграция кератиноцитов к фибробластам осуществляется с помощью выработки последними эпидермального фактора роста [23, 24] (миграции и пролиферации также способствуют и другие цитокины с факторами роста: трансформирующий фактор роста-бета [25], фактор роста фибробластов [26, 27], фактор роста кератиноцитов [28, 29]), что является ведущим процессом во время реэпителизации раны. Для моделирования данного процесса была взята клеточная модель Поттса с некоторыми модификациями. Она основана на эффективной энергии адгезии для регуляции миграции за счёт экспрессии интегрина, регулируемой диффузией и ЭФР, а также аффинностью связывания интегрина с лигандом.

Следующая модель, реализованная Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad [30], которая основана на local meshless method (LMM) – это локальный бессеточный метод моделирования, который не требует связи между узлами области моделирования, т.е. сетки, а основан на взаимодействии каждого узла со всеми его соседями. Как следствие, исходные экстенсивные свойства, такие как масса или кинетическая энергия, больше не назначаются элементам сетки, а скорее отдельным узлам. Методы без сетки позволяют моделировать некоторые другие сложные типы задач за счёт дополнительного времени вычислений и усилий по программированию. В данном случае авторы используют локальный бессеточный метод для одномерного уравнения плотности эндотелиальных клеток [31], одномерную трёхкомпонентную модель заживления ран. Она включает в себя концентрацию кис-

лорода, плотность капилляров и других кровеносных сосудов [32], уравнение двумерной плотности эндотелиальных клеток [33] и двумерную модель закрытия раны [34].

Обращаясь к биомеханическим свойствам кожи стоит сказать о её натяжении, анизотропии, растяжимости и вязкоупругости.

Натяжение зависит от эластических волокон, различающихся в зависимости от локализации и биологического возраста организма. Проявляется сокращением краёв раны после её нанесения. Анизотропия – это свойство волокон коллагена растягиваться в определённом направлении (вдоль линий Лангера). Растяжимость – ответ на действие механического характера, а также и причина сокращения площади исследуемого образца кожи в результате препаровки. Вязкоупругость состоит из ползучести – постепенного удлинения под действием силы (в течение определённого периода) при постоянном напряжении и релаксации напряжения – проявляется при постоянной деформации. Вязкоупругость кожи наблюдается только в экспериментальных условиях, при действии на неё очень большой силы [35]. В связи с этим обозначается сложность моделирования мягких тканей и кожи.

Рассмотрим второй тип моделей, описывающих ремоделирование повреждённой ткани и её физические свойства. К ним относится «Вычислительная модель роста, вызванного повреждением, в мягких биологических тканях с учётом механо-биологии заживления», авторами которой являются Meike Gierig, Peter Wriggers and Michele Marino [36]. В данной модели коллаген рассматривается как главная повреждённая структура. Считается, что механические свойства кожи по большей части определяются богатой коллагеном дермой. Зияние раны после линейного разреза объясняется сокращением соединительнотканного слоя кожи (клетчатка и эпителиальный слой самостоятельно и не сокращаются). Волокна коллагена закручиваются вокруг стержня из эластиновых волокон, поэтому возможно их выпрямление после растяжения под действием внешних сил [35]. Так как в результате действия сверхфизиологического фактора на ткань происходит размягчение коллагена, его межклеточное расслоение, наблюдается изменение биомеханических свойств (упругость, растяжимость, жёсткость, плотность и т.д.)

живой ткани [37]. Во время же регенерации механические параметры кожи постепенно восстанавливаются или изменяются в процессе ремоделирования (образование рубца). На изменении биомеханики кожи и основана эта модель.

Di Zuo, Stéphane Avril, Haitian Yang и соавт. [11] предложили континуальную модель заживления с градиентным усилением для трёхмерных анизотропных тканей, основой для которой явилась анизотропная конститутивная модель Хольцапфеля – Гассера – Огдена в модифицированном виде [28]. Применён подход к моделированию заживления мягких тканей в связи с отложением коллагеновых волокон, причём установлено, что вновь откладываемые волокна коллагена, а также чувствительность к собственной шкале длины оказывают значительное влияние на ход регенерации повреждённого участка кожных покровов. Исследователи утверждают, что большую значимость имеет распределение напряжения за счёт изменения направления роста коллагеновых волокон, но не изменение уже сформированных волокон. Показано, что данный процесс отложения новых волокон в разных направлениях, а не изменение направления существующих волокон, может быть существенным в распределении напряжения. Также к параметрам, использованным при моделировании, отнесли: скорость заживления, значения гомеостатического напряжения и шкалы внутренней длины и др., т.е. были использованы такие параметры, которые необходимы для формирования трёхмерной модели. Трёхмерная модель, по сравнению с двумерной, имеет большее практическое значение – возможно визуализировать трёхмерную эволюцию и анизотропные эффекты, зависящие от коллагеновых волокон.

Проведя анализ соответствующей литературы по данной теме, проблема видится именно в малоизученности процесса регенерации раны, так как в нём принимают участие множество различных клеток, цитокинов, факторов роста, ферментов, фибриллярных белков и т.д. Модели, существующие на данный момент, описывают регенерацию раны лишь крайне обобщённо, что не позволяет нам применять их в клинических ситуациях.

Анализируя источники литературы, мы пришли к выводу, что оба численных подхода, как клеточно-биохимический (первый тип моделей), так и феноменологический (второй тип), примени-

мы в случае моделирования ран и могут быть использованы весьма успешно. Проблема заключается в том, что на основании одного подхода нельзя отобразить целостную картину ранозаживления, таким способом можно спрогнозировать лишь отдельные параметры регенерации, необходимые для тех или иных целей в связи со сложностью и многогранностью данного типического патологического процесса.

Как выяснилось, модели первого типа наиболее распространены в современной литературе, хотя по количеству статей феноменологические подходы всё-таки не сильно отстают. Они наиболее полно могут отразить картину регенерации раны, так как сконцентрированы на поведении клеток различного происхождения (клетки эпидермиса, дермы, иммунные и т.д.) и влияющих на них факторов (паракринная регуляция посредством БАВ, воздействие цитокинов и факторов роста). Обращаясь к минусам моделей следует описать их по отдельности. Патометрическая модель Гублера Е.В. основывается на строгой вероятностной математической базе [15]. Она не даёт глубокого понимания о взаимодействии клеточных структур, а только лишь анализирует вероятности исходов двух событий в зависимости от введённых показателей (гематологические индексы). Это самый главный минус модели, однако имеет место быть её применение в клинической практике, так как она может прогнозировать течение и исход раневого процесса.

Модель, представленная Lewis E. Scott, Lauren A. Griggs, Vani Narayanan с соавторами, описывает межклеточное натяжение как часть гомеостаза, который нарушается при нанесении раны [17]. Однако здесь описана лишь малая часть того, что происходит в повреждённой коже, и данный процесс не может рассматриваться отдельно. Для моделирования была взята клеточная модель Поттса, которая хорошо описывает поведение клеток в некой виртуальной культуре, но их взаимодействие рассматривалось только в моно-слое, что является существенным минусом.

Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами смогли смоделировать клетки эпидермиса и дермы и создать эпидермально-дермальный интерфейс, который позволяет изучать отдельные пролиферирующие и мигрирующие кератиноциты с использованием

дискретной одноклеточной модели и функции дермальных фибробластов с использованием континуальной модели [19]. Здесь описаны основные клетки, участвующие в регенерации раны, хорошо сделана визуализация виртуального эксперимента и как таковых явных минусов нет.

Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad пробуют использовать LMM для создания модели ранозаживления [30]. Это тоже весьма хорошая модель. Она позволяет сделать более индивидуальный подход ко всем элементам системы, а также описать их взаимодействия между собой, что очень хорошо подходит для нелинейного процесса регенерации кожи.

Что касается феноменологических моделей, то они описывают картину регенерации целиком, без учёта клеточных элементов. Существующие модели имеют в большинстве своём смешанный подход – сочетание феноменологического и структурного (учёт волокон и некоторых других параметров в формировании физических свойств материала) методов моделирования. Meike Gierig, Peter Wriggers and Michele Marino описали как влияет повреждение коллагена на изменение гиперэластичности кожи [35]. Биомеханика ткани несомненно будет изменяться во время регенерации раны, но такой глобальный подход не сможет описать более детально весь процесс.

Минусами же другой смешанной модели авторов Di Zuo, Stéphane Avril, Haitian Yang и соавт. [11] является изучение течения ранозаживления только в связи с действием механических раздражителей, важно также учитывать действие химических и биологических раздражителей для получения целостной картины. При этом модель нуждается в экспериментальных данных для определения значения специфических параметров, например, внутренних масштабов длин (градиент, порог повреждения и параметр штрафа), которых нет в данных научной литературы. Поэтому феноменологические и смешанные модели нужно рассматривать как дополнение к другим, более обширным клеточно-биохимическим моделям.

Заключение

Компьютерное моделирование ран до сих пор является спорной и сложной темой. Существующие модели не призваны описать все процессы, происходящие в заживающей ране. Гораздо про-

дуктивнее описывать различные явления при заживлении по-отдельности. Это связано с тем, что в регенерации кожи участвует множество элементов, учесть которые в полном объёме практически невозможно.

Существующие модели имеют исключительно научное значение, заключающееся в попытках познания всех сложных процессов и взаимодействий. Практическое применение затруднено, так как для существующих моделей нужны специфические входные данные, требующие высокоспециализированного оборудования. Если же абстрагироваться от всего этого, то наилучшей существующей моделью первого типа является модель авторов Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами, в дополнение к ней подойдёт любая из описанных феноменологических моделей.

В будущем модели регенерации раны позволят учёным и специалистам в области хирургии предсказывать течение и исход заживления раны, а также повышать эффективность работы с пациентами в послеоперационный период. Однако возникают вопросы о возможности применения на практике таких методик. Следует сказать, что они не рассчитаны на широкое применение в условиях стационара и амбулатории, а также требуют дополнительных исследований для оценки стадии заживления раны на практике у конкретного пациента – в таком случае следует учитывать индивидуальность организма каждого человека. Также важно учитывать, что данные методики при применении на практике будут дорогостоящими. В связи с этим применение компьютерного моделирования в условиях большого потока людей не представляет интереса для отечественной хирургии.

Литература/References

- 1 Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Жуков С.В. Роль неинвазивных методов исследования в современной клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2:137. <https://doi.org/10.17513/spno.31502> [Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V. The role of noninvasive research methods in modern clinical practice. *Modern problems of science and education*. 2022;2:137. (In Russ). <https://doi.org/10.17513/spno.31502>]
- 2 Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А. Новое устройство для воспроизведения перитонита у крыс. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;1:99-102. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(1\).99-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102) [Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A. A new device for reproducing peritonitis in rats. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2019;1:99-102. (In Russ). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(1\).99-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102)]
- 3 Ловчикова С.А. Биоэтические проблемы экспериментирования на животных в исследовательской деятельности. *Научный журнал молодых ученых*. 2020;3(20). [Lovchikova S.A. Bioethical problems of animal experimentation in research activities. *Scientific journal of young scientists*. 2020;3(20). (In Russ)]
- 4 Murphy KE, Hall CL, Maini PK, McCue SW, McElwain DL. A fibrocontractive mechanochemical model of dermal wound closure incorporating realistic growth factor kinetics. *Bull Math Biol*. 2012 May;74(5):1143-70. <https://doi.org/10.1007/s11538-011-9712-y>.
- 5 Valero C, Javierre E, García-Aznar JM, Gómez-Benito MJ. A cell-regulatory mechanism involving feedback between contraction and tissue formation guides wound healing progression. *PLoS One*. 2014 Mar 28;9(3):e92774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092774>
- 6 Schugart RC, Friedman A, Zhao R, Sen CK. Wound angiogenesis as a function of tissue oxygen tension: a mathematical model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(7):2628-33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711642105>
- 7 Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А. Оценка воспалительной реакции у крыс (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;3:56-62. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-56-62> [Morozov A.M., Zhukov S.V., Belyak M.A. Evaluation of the inflammatory reaction in rats (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2022;3:56-62. (In Russ). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-56-62>]
- 8 Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3(123):7. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3> [Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A. Modern methods of stimulation of the regeneration process of postoperative wounds. *Siberian Medical Review*. 2020;3(123):7. (In Russ). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3>]
- 9 Ateshian GA, Humphrey JD. Continuum mixture models of biological growth and remodeling: past successes and future opportunities. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:97-111. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124726>
- 10 Menzel A, Kuhl E. Frontiers in growth and remodeling. *Mech Res Commun*. 2012;42:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2012.02.007>
- 11 Zuo D, Avril S, Yang H, Mousavi SJ, Hackl K, He Y. Three-dimensional numerical simulation of soft-tissue wound healing using constrained-mixture anisotropic hyperelasticity and gradient-enhanced damage mechanics. *J R Soc Interface*. 2020;17(162):20190708. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0708>

- 12 He Y, Zuo D, Hackl K, Yang H, Mousavi SJ, Avril S. Gradient-enhanced continuum models of healing in damaged soft tissues. *Bio-mech Model Mechanobiol*. 2019;18(5):1443-1460. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01155-z>
- 13 Limbert G. Mathematical and computational modelling of skin biophysics: a review. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2017;473(2203):20170257. <https://doi.org/10.1098/rspa.2017.0257>
- 14 Целуйко С.С., Малюк Е.А., Корнеева Л.С., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и её изменения при старении (обзор литературы). *Бюл. физ. и пат. дых.* 2016;60. [Tseluiko S.S., Malyuk E.A., Korneeva L.S., Krasavina N.P. Morphofunctional characteristics of the dermis of the skin and its changes during aging (literature review). *Byul. phys. and pat. dyh.* 2016;60. (In Russ)]
- 15 Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. СПб.: Медицина. 1990:176. [Gubler E.V. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics. Saint Petersburg : Medicine. 1990:176. (In Russ)]
- 16 Супильников А.А., Шабалин В.Н., Лиманова Л.В. Особенности математического моделирования заживления послеоперационной раны в эксперименте. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;3(39). [Supilnikov A.A., Shabalin V.N., Limanova L.V. Features of mathematical modeling of postoperative wound healing in an experiment. *Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health*. 2019;3(39). (In Russ)]
- 17 Scott LE, Griggs LA, Narayanan V, Conway DE, Lemmon CA, Weinberg SH. A hybrid model of intercellular tension and cell-matrix mechanical interactions in a multicellular geometry. *Biomech Model Mechanobiol*. 2020;19(6):1997-2013. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01321-8>
- 18 Van Oers RF, Rens EG, LaValley DJ, Reinhart-King CA, Merks RM. Mechanical cell-matrix feedback explains pairwise and collective endothelial cell behavior in vitro. *PLoS Comput Biol*. 2014 Aug 14;10(8):e1003774. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003774>
- 19 Wang Y, Guerrero-Juarez CF, Qiu Y, Du H, Chen W, Figueroa S, Plikus MV, Nie Q. A multiscale hybrid mathematical model of epidermal-dermal interactions during skin wound healing. *Exp Dermatol*. 2019;28(4):493-502. <https://doi.org/10.1111/exd.13909>
- 20 Du H, Wang Y, Haensel D, Lee B, Dai X, Nie Q (2018) Multiscale modeling of layer formation in epidermis. *PLoS Comput Biol*. 14(2): e1006006. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006006>
- 21 Hillen T, Painter KJ. A user's guide to PDE models for chemotaxis. *J Math Biol*. 2009;58(1-2):183-217. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0201-3>
- 22 Andasari V, Lü D, Swat M, Feng S, Spill F, Chen L, Luo X, Zaman M, Long M. Computational model of wound healing: EGF secreted by fibroblasts promotes delayed re-epithelialization of epithelial keratinocytes. *Integr Biol (Camb)*. 2018;10(10):605-634. <https://doi.org/10.1039/c8ib00048d>
- 23 Laato M, Niinikoski J, Lebel L, Gerdin B. Stimulation of wound healing by epidermal growth factor. A dose-dependent effect. *Ann Surg*. 1986;203(4):379-81. <https://doi.org/10.1097/0000658-198604000-00007>
- 24 Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013;14:85. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-85>
- 25 Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):215-224. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0406>
- 26 Werner S. A novel enhancer of the wound healing process: the fibroblast growth factor-binding protein. *Am J Pathol*. 2011;179(5):2144-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.001>
- 27 Meyer M, Müller AK, Yang J, Moik D, Ponzio G, Ornitz DM, Grose R, Werner S. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 23):5690-701. <https://doi.org/10.1242/jcs.108167>
- 28 Werner S, Smola H, Liao X, Longaker MT, Krieg T, Hofschneider PH, Williams LT. The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science*. 1994;266(5186):819-22. <https://doi.org/10.1126/science.7973639>
- 29 Xia YP, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, Khan F, Mustoe TA. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol*. 1999;188(4):431-8.
- 30 Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad, Local meshless method for PDEs arising from models of wound healing. *Applied Mathematical Modelling*. 2017; 48 688-710, <https://doi.org/10.1016/j.apm.2017.04.015>
- 31 Thackham JA, McElwain DL, Turner IW. Computational approaches to solving equations arising from wound healing. *Bull Math Biol*. 2009;71(1):211-46. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9360-z>
- 32 Flegg JA, McElwain DL, Byrne HM, Turner IW. A three species model to simulate application of Hyperbaric Oxygen Therapy to chronic wounds. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(7):e1000451. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000451>
- 33 Sherratt JA, Murray JD. Mathematical analysis of a basic model for epidermal wound healing. *J Math Biol*. 1991;29(5):389-404. <https://doi.org/10.1007/BF00160468>
- 34 Курек М.Ф., Аничкин В.В., Шилько С.В., Дорошенко Р.В. Механические свойства кожи: сократимость и растяжимость, их взаимосвязь, гистологическая основа и возможность прогнозирования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;3(21). [Kurik M.F., Anichkin V.V., Shilko S.V., Doroshenko R.V. Mechanical properties of the skin: contractility and extensibility, their relationship, histological basis and the possibility of prediction. *Problems of health and ecology*. 2009; 3 (21). (In Russ)]
- 35 Gierig M., Wriggers P., Marino, M. Computational model of damage-induced growth in soft biological tissues considering the mechanobiology of healing. *Biomech Model Mechanobiol*. 2021;20:1297-1315. <https://doi.org/10.1007/s10237-021-01445-5>

- 36 Marino M. Molecular and intermolecular effects in collagen fibril mechanics: a multiscale analytical model compared with atomistic and experimental studies. *Biomech Model Mechanobiol.* 2016;15(1):133–54. <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0707-8>
- 37 Nolan DR, Gower AL, Destrade M, Ogden RW, McGarry JP. A robust anisotropic hyperelastic formulation for the modelling of soft tissue. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014;39:48–60. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2014.06.016>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- Морозов Артём Михайлович** кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0003-4213-5379, SPIN-код 6815-9332
Вклад в статью 30 % – обобщение трендов, подготовка выводов
- Сергеев Алексей Николаевич** доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-9657-8063
Вклад в статью 30 % – постановка задач исследования
- Сунгурова Александра Владимировна** студентка 3 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-2406-6165
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Морозов Данила Владимирович** студент 3 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-9093-6931
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Беляк Мария Александровна** студентка 5 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0001-6125-7676, SPIN-код 5449-65802
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Домрачева Анастасия Сергеевна** студентка 6 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-1114-9324
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы

Статья поступила 25.12.2022

Одобрена после рецензирования 16.01.2023

Принята в печать 25.01.2023

Received December, 25th 2022

Approved after reviewing January, 16th 2023

Accepted for publication January, 25th 2023