

© Коллектив авторов, 2023

УДК 612.092

Иванов А.Н., Сахань М.А., Ермаков А.В., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Степанова Т.В., Кириязи Т.С., Лойко Д.Д.

Влияние полилактидного микрокамерного раневого покрытия, нагруженного таниновой кислотой, на состояние микроциркуляции в области экспериментальной острой эксцизионной кожной раны

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия, Большая Казачья ул., д. 112

Введение. Широкая распространенность открытых повреждений кожи вынуждает искать новые подходы к лечению кожных ран. Перспективным, с точки зрения эффективности и экономической целесообразности, является применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия, нагруженного таниновой кислотой. Динамика заживления кожных ран тесно коррелирует с изменениями в системе микроциркуляции. **Цель исследования** – оценка состояния микроциркуляции при применении полилактидного микрокамерного раневого покрытия, нагруженного таниновой кислотой.

Методика. Исследование проведено на 55 белых крысах самцах, разделенных на 4 группы: интактные животные ($n=10$), группа сравнения ($n=15$), группа «плацебо» ($n=15$) и опытная группа ($n=15$). У животных группы сравнения оперативным путем моделировали острую эксцизионную кожную рану размером 10×10 мм, которая не подвергалась в дальнейшем лечению. Животным группы «плацебо» на рану однократно укладывалось полилактидное микрокамерное раневое покрытие без активных компонентов, крысам опытной группы на сформированный кожный дефект однократно укладывалось полилактидное раневое покрытие идентичного размера, микрокамеры которого были нагружены таниновой кислотой. Состояние микроциркуляции во всех группах оценивалось методом лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивался средний показатель перфузии, а также эндотелиальные, вазомоторные, нейрогенные, пульсовые и дыхательные колебания на 7-е и 14-е сут эксперимента. Сравнение результатов проводилось попарно между группами с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для сравнений внутри группы, на основании которых рассчитывали показатель статистической значимости p с критическим уровнем равным 0,05.

Результаты. Повреждение кожного покрова крыс вызывает стойкие изменения микроциркуляции на периферии раневого дефекта, сопровождается перераспределением роли активных и пассивных механизмов модуляции микрокровотока, а также увеличением показателя перфузии на 27-28% на 7-е и 14-е сут исследования. Закрытие дефекта кожи раневым покрытием без активных компонентов вызывает снижение повышенного показателя перфузии относительно группы сравнения на 5,3% к 7-м и на 13% к 14-м сут. Загрузка камер покрытия таниновой кислотой повышает эффективность нормализации перфузионного показателя к 7-м сут на 11,3%, а уже на 14-е сут данный показатель статистически значимо не отличим от группы контроля. Так же в данной группе к 14-м сут происходит полная нормализация эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний.

Заключение. Применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия, нагруженного таниновой кислотой, повышает его эффективность в нормализации показателей микроциркуляции кожи краев раневого дефекта и позволяет ускорить темпы заживления раны.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия; полилактид; раневые покрытия; микроциркуляция; таниновая кислота; раневой дефект кожи

Для цитирования: Иванов А.Н., Сахань М.А., Ермаков А.В., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Степанова Т.В., Кириязи Т.С., Лойко Д.Д. Влияние полилактидного микрокамерного раневого покрытия, нагруженного таниновой кислотой, на состояние микроциркуляции в области экспериментальной острой эксцизионной кожной раны. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(3): 97-108.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.97-108

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Иванов А.Н., Ермаков А.В.; сбор и обработка материала – Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Степанова Т.В.; статистическая обработка материала – Кириязи Т.С., Лойко Д.Д.; написание текста – Сахань М.А., Кириязи Т.С.; редактирование – Иванов А.Н. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Сахань Максим Алексеевич, e-mail: maksimsahan425@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка микрокамерных раневых покрытий, обеспечивающих локальную модуляцию оксидативного гомеостаза тканей» (регистрационный номер 122031600259-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.03.2023

Принята к печати 12.07.2023

Опубликована 20.09.2023

Ivanov A.N., Sahan M.A., Ermakov A.V., Lengert E.V., Savkina A.A., Stepanova T.V., Kiriyaži T.S., Loiko D.D.

The effect of polylactide microchamber wound dressing loaded with tannic acid on the microcirculation in the area of acute experimental excision skin wound defect

Razumovsky Saratov State Medical University,
Bolshaya Kazachya St. 112, Saratov, 410012, Russian Federation

Introduction. The high prevalence of open skin lesions calls for new approaches to treatment of skin wounds. Considering therapeutic and cost efficiency, a polylactide microchamber wound dressing loaded with tannic acid is promising. The dynamics of skin wound healing closely correlates with changes in the microcirculatory system.

Aim. To evaluate microcirculatory changes during the application of a polylactide microchamber wound dressing loaded with tannic acid.

Methods. The study was performed on 55 white male rats divided into four groups: intact animals ($n=10$), comparison group ($n=15$), placebo group ($n=15$), and experimental group ($n=15$). An acute, 10×10 mm, excisional skin wound was created in the animals, and it was not subjected to any treatment. Animals of the placebo group were subjected to one application of a microchamber polylactide biodegradable coating without active components on the full-thickness experimental skin defect. Rats of the experimental group were subjected to one application of polylactide biodegradable coating of the same size with microchambers loaded with tannic acid. The state of microcirculation in all experimental groups was assessed by laser Doppler flowmetry. The mean perfusion rate was determined along with the amplitudes of endothelial, neurogenic, myogenic, pulse, and respiratory oscillations on the 7th and 14th days of the experiment. Results were compared using non-parametric Mann-Whitney test for independent samples and Wilcoxon test for dependent variables. A critical p-value of 0.05 was used.

Results. The skin damage caused persistent microcirculatory changes at the wound defect periphery. These changes were accompanied by redistribution of the roles of active and passive mechanisms that modulate the microcirculation and by an increase in the perfusion rate by 27–28% by the 7th and 14th days of the study. Closure of a skin defect with a wound dressing without active ingredients caused a decrease in the increased perfusion rate by 5.3% by the 7th day and by 13% by the 14th day vs. comparison group. Loading the coating chambers with tannic acid increased the effectiveness of perfusion rate normalization by 11.3% by the 7th day and caused complete normalization by the 14th day. Also, in this group by the 14th day, there was complete normalization of endothelial, neurogenic, and myogenic fluctuations.

Conclusion. Loading a polylactide microchamber wound dressing with tannic acid increases its effectiveness in normalizing the skin microcirculation at the edges of a wound defect and facilitates wound healing.

Keywords: laser Doppler flowmetry; polylactic acid; wound coverings; microcirculation; tannic acid; skin wound defect

For citation: Ivanov A.N., Sahan M.A., Ermakov A.V., Lengert E.V., Savkina A.A., Stepanova T.V., Kiriyaži T.S., Loiko D.D. The effect of polylactide microchamber wound dressing loaded with tannic acid on the microcirculation in the area of acute experimental excision skin wound defect. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(3): 97–108. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.97-108

Author's contribution: The concept and design of the study – Ivanov A.N., Ermakov A.V.; collection and processing of material – Savkina A.A., Lengert E.V., Stepanova T.V.; statistical processing of the material – Kiriyaži T.S., Loiko D.D.; text writing – Sahan M.A., Kiriyaži T.S.; editing – Ivanov A.N. Approval of the final version of the article – all authors.

For correspondence: Maksim A. Sahan, Assistant of the Department of Physiology named after I.A. Chuevsky of the SSMU named after V.I. Razumovsky, e-mail: maksimsahan425@gmail.com

Information about the authors:

Ivanov A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>
Sahan M.A., <https://orcid.org/0009-0004-3909-657X>
Ermakov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>
Lengert E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>
Stepanova T.V., <https://orcid.org/0009-0002-3203-4021>
Savkina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>
Kiriyaži T.S., <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>
Loiko D.D., <https://orcid.org/0000-0003-4299-1108>

Financing. The study was performed within the framework of the state assignment of the Saratov State Medical University named after Razumovsky of the Ministry of Health of Russia (Grant No. 122031600259-9).

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

Received 18.03.2023

Accepted 12.07.2023

Published 20.09.2023

Введение

Травматизм в России является одной из ведущих проблем здравоохранения. В структуре травматизма на долю поверхностных повреждений и открытых ран приходится 18.4 % [1]. С возросшим количеством вооруженных конфликтов в мире ожидается кратное увеличение как травматизма, в целом, так и открытых поверхностных повреждений, в частности. Поэтому проблема поиска новых методов лечения раневых дефектов кожи стоит особо остро. Очевидно, что современные средства лечения должны соответствовать определенным критериям: эффективность (скорость заживления раны, отсутствие осложнений), экономическая целесообразность (стоимость производства средств лечения.), удобство применения.

Общим трендом при создании современных раневых покрытий является использование биodeградируемых полимеров, что препятствует дополнительному повреждению тканей при смене повязок и способствует ускорению репаративных процессов. В настоящее время продемонстрирована эффективность применения покрытий из природных и синтетических полимеров. Синтетические полимеры по сравнению с природными обладают рядом преимуществ, включая простоту изменения механических характеристик и структуры, отсутствие набухания и низкую антигенную нагрузку [2]. В полной мере этим критериям соответствуют раневые покрытия на основе синтетического полимера молочной кислоты (полилактида). С одной стороны, в экспериментальных исследованиях показано, что применение полилактида в качестве раневого покрытия позволяет ускорять процесс заживления ран при минимальном количестве осложнений, с другой стороны отмечена невысокая стоимость его производства, и, наконец, физико-химические свойства полимолочной кислоты **способствуют** удобству ее использования. Дальнейшее развитие данного направления безусловно имеет перспективы практического применения.

На сегодняшний день отечественными и зарубежными авторами была убедительно продемонстрирована эффективность применения покрытий из полилактида с фибриллярной структурой для стимуляции заживления ран [3, 4]. Вместе с тем, простые монокомпонентные покрытия в настоящее время эволюционно уступают

сложным системам адресной доставки, позволяющим активно влиять на все стадии течения репаративных процессов от остановки кровотечения -- до формирования рубца. Фибриллярная структура покрытия имеет ряд ограничений по загрузке в него активных компонентов за счет включения последних в состав фибрилл при формировании или их абсорбции на поверхности фибрилл. В частности, способы загрузки компонентов в покрытия существенно зависят от химической структуры, стабильности, устойчивости к нагреванию активного компонента и могут быть использованы не для всех классов веществ. Одним из возможных направлений развития технологий создания полилактидных покрытий представляется модификация микроархитектоники полимера, за счет изменения технологии формирования. Так, показана возможность модификации трехмерной структуры полилактида, с формированием в ней микрорезервуаров (микрокамер) [5, 12]. Наличие микрокамер позволяет использовать их в качестве емкостей для биологически активных веществ практически без ограничений по химическому строению активного компонента, и тем самым эффективнее влиять на течение раневого процесса.

Известно, что раневой процесс включает в себя 3 последовательные фазы (стадии): фаза воспаления, фаза пролиферации (регенерации) и фаза ремоделирования [6]. Очевидно, что срок заживления раны напрямую зависит от скорости сменяемости фаз. В этой связи подбор биологически активного вещества должен осуществляться с учетом его влияния на разные стадии раневого процесса. В качестве биологически активного вещества перспективным представляется использование таниновой кислоты. Из данных литературы известно, что таниновая кислота обладает выраженным противовоспалительным действием, способствует индукции репаративных процессов, а также задействована в процессах ремоделирования коллагена [7–9], т.е. эффекты таниновой кислоты осуществляются на всем протяжении заживления раны.

Динамика раневого процесса тесно связана с состоянием сосудистого русла в области раны [10]. Мониторинг реакций в системе микроциркуляции позволяет комплексно оценивать механизмы репаративной регенерации на всех стадиях заживления.

Оценка влияния полилактидного микрокамерного раневого покрытия загруженного таниновой кислотой на функциональное состояние микроциркуляции в области раневого дефекта кожи явилось целью настоящего исследования.

Методика

Исследование проводилось на беспородных крысах — самцах (масса 180–240 г, возраст от 6 до 12 мес). Было сформировано 4 группы: 1-я группа — интактные животные (контроль, $n=10$); 2-я — группа сравнения (модель острой эксцизионной кожной раны без лечения, $n=15$); 3-я — группа «плацебо» (модель острой эксцизионной кожной раны + закрытие раны полилактидным микрокамерным раневым покрытием без активных компонентов, $n=15$); 4-я — опытная группа (модель острой эксцизионной кожной раны + закрытие раны полилактидным микрокамерным раневым покрытием загруженным таниновой кислотой).

Все лабораторные животные содержались в условиях вивария в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» вместе с ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

Эксперименты проводились в соответствии с регламентом декларации ЕС от 22 сентября 2010 г. об использовании лабораторных животных в научных целях и с Федеральным законом от 27.12.2018 N 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол №12 от 30.06.2022 года).

Все хирургические манипуляции проводились под общей анестезией (раствор тилетамина и золазепам 10 мг/кг (0,1 мл/кг массы тела животного) и ксилазина гидрохлорида — 1 мг/кг (0,05 мл/кг) массы тела.

Животным группы сравнения, опытной группы и группы «плацебо» моделировалась острая эксцизионная кожная рана [11]. Манипуляция проводилась в условиях операционной вивария с соблюдений всех правил асептики и антисептики. Крысу фиксировали в положении на животе. После депиляции, кожу трёхкратно обрабатывали растворами антисептиков. При помощи квадратного трафарета 10 x 10 мм и 5% раствора йода в межлопаточной области наносилась разметка будущей раны. Проводилось иссечение всей толщины эпидермиса и дермы по разметке. Гемостаз осуществлялся путем аппликации сухим сте-

рильным марлевым тампоном. Крысам 3-й и 4-й групп на кожный дефект накладывалось раневое покрытие идентичного размера.

Раневые покрытия из полилактида (полимолочная кислота) в виде массивов полимерных микрорезервуаров (микрокамер) были изготовлены с применением специально изготовленного шаблона с рельефом в виде лунок микрокамерного размера [5].

Оценку системы микроциркуляции крови проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [13]. Использовали лазерный анализатор микроциркуляции «ЛАКК-02» (ООО НПП «ЛАЗМА») с программным обеспечением LDF 3.0.2.395. Зондировался участок ткани, расположенный на 1 мм выше кожного дефекта по сагиттальной линии. Регистрацию показателей микроциркуляции производили на 7-е и 14-е сут эксперимента. Регистрация параметров в указанные сроки обусловлена необходимостью оценки в условиях эксперимента биосовместимости покрытия, целью оценки возможности его практического применения. Интервал времени между 7-ми и 14-ми сут соответствует развитию полноценной иммунной реакции на антигены. В более ранние сроки оценка микроциркуляция не целесообразна, поскольку в большей степени зависит от альтерации при формировании раны, чем от параметров раневого покрытия.

Длительность записи одного исследования составляла 8 мин. На первом этапе анализировался показатель средней перфузии в микроциркуляторном русле (М). Затем на основе записанных ЛДФ-грамм исследовали ритмы колебаний перфузии. Для этих целей проводили вейвлет-преобразование записанного амплитудно-частотного спектра. Данное преобразование позволяло изолированно оценивать вклад каждого звена, принимающего участие в модуляции микрокровотока. Оценивались активные (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные (дыхательные, пульсовые) механизмы модуляции кровотока.

Так же на 7-е и 14-е сут эксперимента оценивалась динамика регенерации раневой поверхности. Для этого на раневой дефект накладывалась стерильная полимерная пленка, затем маркером на пленку наносилась линия по краю раневого дефекта, после данной манипуляции пленка накладывалась на миллиметровую бумагу, по которой проводилось вычисление площади раневого дефекта на момент исследования

Для статистической обработки полученных результатов использовали программный пакет «Statistica 10» (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний

квартили. Сравнение результатов проводилось попарно между группами с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для сравнений внутри группы, на основании которых рассчитывали показатель статистической значимости p с критическим уровнем равным 0,05.

Результаты

В ходе проводимого исследования, на основании анализа ЛДФ-грамм установлено, что к 7-м сут эксперимента у животных, которым выполнена модель острой эксцизионной кожной раны (группа сравнения), происходит повышение показателя средней перфузии в микроциркуляторном русле на 27,8%, по сравнению с группой контроля (таблица 1). При анализе

амплитудно-частотного спектра выявлено, что рост перфузии на границе раневого дефекта связан с вкладом как активных, так и пассивных механизмов модуляции кровотока. Так, отмечен статистически значимый рост амплитуд миогенных (на 57%), дыхательных (на 45%) и пульсовых колебаний (в 4,3 раза). В то же время, произошло падение амплитуд в эндотелиальном спектре частотного диапазона на 56%. Обращает на себя внимание тот факт, что вклад в модуляцию нейрогенных флуксуций минимален, и не имеет значимых изменений относительно контроля.

Следует отметить, что на 7-е сут эксперимента у крыс группы сравнения отмечалось сокращение площади раневого дефекта, которая в среднем составила 32,3 (28; 46) мм² (рисунок).

Таблица 1/Table 1

Показатели микроциркуляции в области раневого дефекта кожи у крыс разных групп на 7-е сут

Indicators of microcirculation in the area of the wound defect of the skin in rats of different groups on the 7th day

Параметры Indicates	Контроль Control (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=15)	Группа «плацебо» «Placebo» group (n=15)	Опытная группа Experimental group (n=15)
Показатель перфузии, перф. ед. Perfusion index perf. unit.	10,4 (9,6; 12,3)	13,3 (12,8; 14,1) $p_1 < 0,001$	12,6 (12,4; 13,5) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,022$	11,8 (10,7; 12,6) $p_1 = 0,080$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,009$
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед. Amplitude of endothelial oscillations, units	15,2 (11,5; 17,7)	6,6 (5,3; 6,9) $p_1 < 0,001$	5,2 (4,2; 6,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,051$	5,9 (4,1; 13,2) $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,678$ $p_3 = 0,534$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед. Amplitude of neurogenic oscillations, units.	6,8 (6,7; 8,2)	6,1 (5,8; 7,5) $p_1 = 0,063$	6,7 (5,9; 10,7) $p_1 = 0,802$ $p_2 = 0,184$	6,7 (5,1; 15,1) $p_1 = 0,718$ $p_2 = 0,648$ $p_3 = 0,772$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед. Amplitude of myogenic oscillations, units	6,7 (5,9; 7,9)	10,5 (8,7; 11,2) $p_1 < 0,001$	8,4 (7,4; 9,5) $p_1 = 0,024$ $p_2 < 0,001$	8,4 (8,1; 9,7) $p_1 = 0,080$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,648$
Амплитуда дыхательных колебаний, усл. ед. Amplitude of respiratory oscillations, units	9,1 (7,9; 11,6)	13,2 (11,4; 16,2) $p_1 = 0,002$	14,5 (13,1; 18,7) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,105$	12,0 (11,3; 12,8) $p_1 = 0,037$ $p_2 = 0,097$ $p_3 < 0,001$
Амплитуда пульсовых колебаний, усл. ед. Amplitude of pulse oscillations, units	3,8 (3,3; 4,7)	16,5 (13,1; 28,6) $p_1 < 0,001$	19,7 (16,3; 21,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,455$	20,7 (14,0; 27,8) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,868$ $p_3 = 0,709$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – уровень значимости относительно значений группы сравнения на 7-е сут эксперимента; p_3 – уровень значимости относительно значений группы «плацебо» на 7-е сут эксперимента.

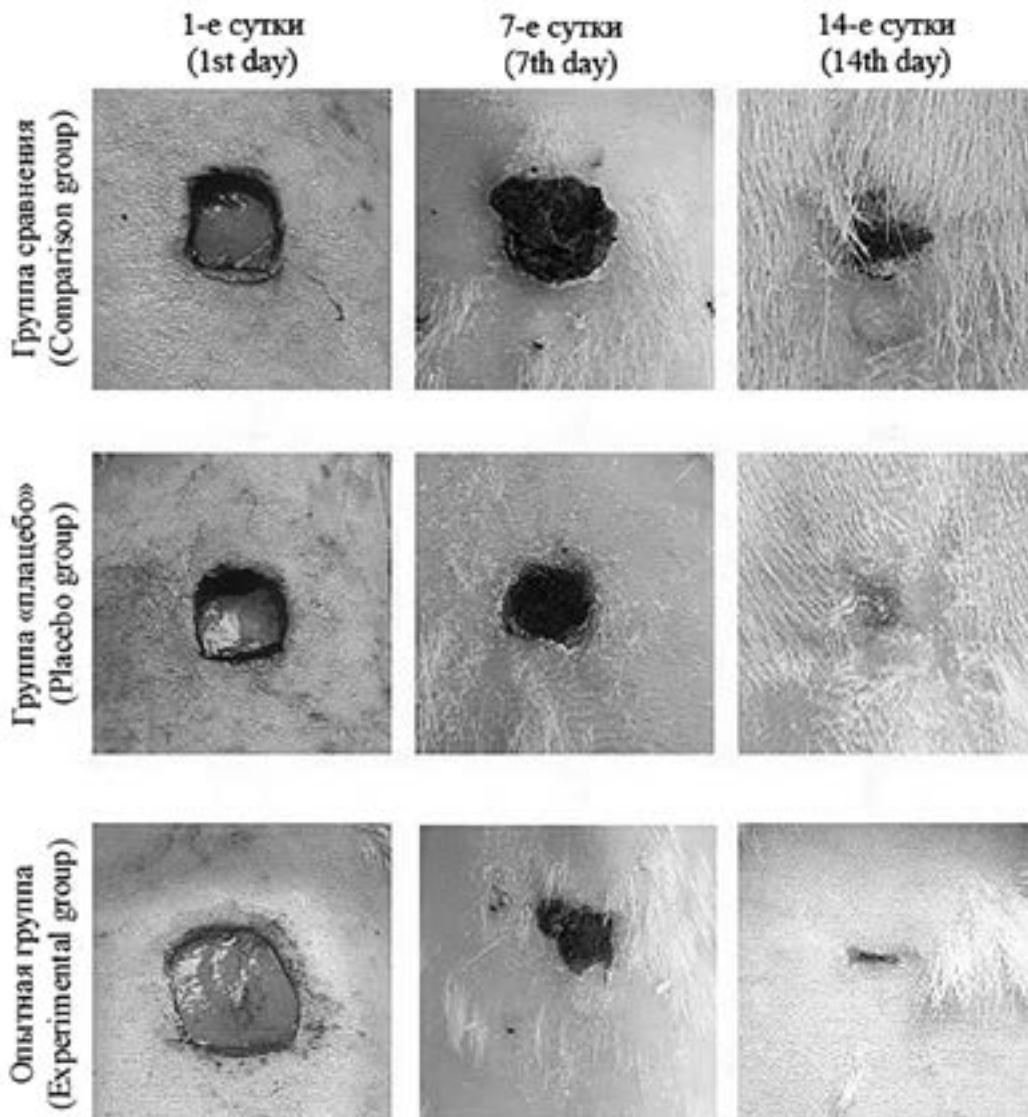
Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles.

p_1 – significance level compared to control; p_2 – significance level relative to the values of the comparison group on the 7th day of the experiment; p_3 – significance level relative to the values of the “placebo” group on the 7th day of the experiment.

К 14-м сут исследования площадь раны у животных группы сравнения значимо ($p < 0,001$) уменьшалась по сравнению с 7-ми сут и составляла 6,3 (5;16) мм². При анализе ЛДФ-грамм установлено, что 14-м сут эксперимента в группе сравнения не происходит принципиальной смены тенденций в механизмах регуляции микрокровотока, относительно 7-х сут (таблица 1). По сравнению с группой контроля, по-прежнему сохраняется повышенный показатель средней перфузии (на 26,9%), по-прежнему наблюда-

ется рост амплитуд миогенных (на 58%) дыхательных (на 61%) и пульсовых (в 4,8 раза) колебаний при неизменном статусе нейрогенных влияний. При этом продолжается падение амплитуд эндотелиальных колебаний, статистически значимое как по отношению к контролю, так и по отношению к 7-м сут группы сравнения.

Таким образом, у животных, которым воспроизведена модель острой эксцизионной кожной раны происходят стойкие изменения функциональных харак-



Эпителлизация ран.
Epithelization of wounds.

теристик микроциркуляторного русла на периферии кожного дефекта. Отмеченные изменения, происходят за счет перераспределения активных и пассивных механизмов модуляции кровотока и сохраняются, вплоть до 14-х сут.

Данные, представленные в **таблице 1**, свидетельствуют, что наложение полилактидного раневого покрытия без активных компонентов у крыс группы

«плацебо» приводит к статистически значимому снижению перфузии кожи краев раны относительно таковой у животных группы сравнения на 5,3%. Вместе с тем, у крыс опытной группы «плацебо» на 7-е сут эксперимента перфузионный показатель кожи краев раны превышает уровень значений группы контроля на 21,1%. У крыс данной группы через 7 сут после наложения раневого покрытия без активных компо-

Таблица 2/ Table 2

Показатели микроциркуляции в области раневого дефекта кожи у крыс разных групп на 14-е сут**Indicators of microcirculation in the area of the wound defect of the skin in rats of different groups on the 14th day**

Параметры Indication	Контроль Control (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=15)	Группа «плацебо» «Placebo» group (n=15)	Опытная группа Experimental group (n=15)
Показатель перфузии, перф. ед. Perfusion index perf. unit.	10,4 (9,6; 12,3)	13,2(11,3; 14,1) $p_1 = 0,015$	11,4 (11,1; 11,7) $p_1 = 0,304$ $p_2 = 0,022$ $p_3 < 0,001$	11,5 (10,7; 12,0) $p_1 = 0,375$ $p_2 = 0,022$ $p_4 = 1$ $p_5 = 0,351$
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед. Amplitude of endothelial oscillations, units	15,2 (11,5; 17,7)	5,3 (4,04; 6,1) $p_1 < 0,001$	4,9 (3,3; 5,3) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,299$ $p_3 = 0,340$	8,1 (5,0; 18,0) $p_1 = 0,157$ $p_2 = 0,020$ $p_4 = 0,006$ $p_5 = 0,184$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед. Amplitude of neurogenic oscillations, units.	6,8 (6,7; 8,2)	6,7 (5,4; 7,5) $p_1 = 0,157$	7,5 (6,9; 12,1) $p_1 = 0,212$ $p_2 = 0,034$ $p_3 = 0,198$	9,3 (6,8; 11,6) $p_1 = 0,174$ $p_2 = 0,031$ $p_4 = 0,913$ $p_5 = 0,678$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед. Amplitude of myogenic oscillations, units	6,7 (5,9; 7,9)	10,6 (7,3; 11,6) $p_1 < 0,001$	9 (8,2; 12,1) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,740$ $p_3 = 0,105$	8,2 (7,2; 9,4) $p_1 = 0,157$ $p_2 = 0,022$ $p_4 = 0,047$ $p_5 = 0,281$
Амплитуда дыхательных колебаний, усл. ед. Amplitude of respiratory oscillations, units	9,1 (7,9; 11,6)	14,7 (12,5; 18,8) $p_1 < 0,001$	11,8 (11,1; 15,1) $p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,012$ $p_3 < 0,001$	13,3 (10,0; 14,3) $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,062$ $p_4 = 0,982$ $p_5 = 0,147$
Амплитуда пульсовых колебаний, усл. ед. Amplitude of pulse oscillations, units	3,8 (3,3; 4,7)	18,6 (16,4; 20,1) $p_1 < 0,001$	19,6 (17,9; 20,7) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,361$ $p_3 = 0,740$	18,2 (15,7; 19,8) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,709$ $p_4 = 0,284$ $p_5 = 0,320$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем. p_2 – уровень значимости относительно значений группы сравнения на 14-е сут эксперимента. p_3 – уровень значимости относительно значений группы «плацебо» на 7-е сут эксперимента. p_4 – уровень значимости различий по сравнению с группой «плацебо» на 14-е сут эксперимента. p_5 – уровень значимости различий по сравнению с опытной группой через 7 суток после формирования раневого дефекта и наложения раневого покрытия, содержащего таниновую кислоту.

Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles. p_1 – significance level compared to control. p_2 – significance level relative to the values of the comparison group on the 14th day of the experiment. p_3 – level of significance relative to the values of the “placebo” group on the 7th day of the experiment. p_4 – significance level of differences compared with the placebo group on the 14th day of the experiment. p_5 – level of significance of differences compared to the experimental group 7 days after the formation of the wound defect and the application of a wound dressing containing tannic acid.

нентов так же, как и в группе сравнения отмечается перераспределение вклада активных и пассивных механизмов модуляции кровотока, что проявляется значимым повышением нормированных амплитуд сердечных колебаний в 5,2 раза, дыхательных колебаний на 59,3%, миогенных колебаний на 25% и снижением нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний на 65,7% относительно значений группы контроля. При сопоставлении характеристик амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у крыс с раневым дефектом кожи на 7-е сут эксперимента обнаружено, что наложение полилактидного покрытия, не содержащего активных компонентов, вызывает значимое снижение величины нормированной амплитуды миогенных колебаний у животных опытной группы на 20% относительно таковой в группе сравнения. Различия параметров амплитуд колебаний в других регуляторных диапазонах у животных группы «плацебо» и группы сравнения не выявлены.

Данные, представленные в **таблице 2**, свидетельствуют, что у крыс группы «плацебо» на 14-е сут отмечается снижение перфузионного показателя кожи краев раны на 9,5% по сравнению со значениями, зарегистрированными на 7-е сут эксперимента. Это сопровождается статистически значимым снижением нормированной амплитуды дыхательных колебаний на 18,6%.

Результаты, представленные в **таблице 2** отражают, что значимой динамики величины нормированных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и сердечных колебаний в спектре ЛДФ-грамм у крыс группы «плацебо» в период с 7-х по 14-е сут эксперимента не обнаружено. Следует отметить, что на 14-е сут показатель перфузии кожи краев раны у животных группы «плацебо» находится в пределах вариабельности значений группы контроля. Вместе с тем, на 14-е сут эксперимента у животных группы «плацебо» отмечается увеличение нормированных амплитуд сердечных колебаний в 5,2 раза, дыхательных на 29,6%, миогенных на 34,3 %, а также снижение величины нормированных колебаний в эндотелиальном диапазоне на 67,7% относительно значений группы контроля. В ходе сравнительного анализа установлено, что на 14-е сут показатель перфузии у крыс группы «плацебо» статистически значимо ниже на 13,6%, чем у животных группы сравнения. При сопоставлении параметров амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм обнаружено, что у крыс группы «плацебо» нормированные амплитуды дыхательных колебаний на 19,7% ниже, чем у крыс группы сравнения. Значимых различий величин нормирован-

ных амплитуд колебаний в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и сердечном диапазонах у крыс группы «плацебо» и группы сравнения на 14-е сут после формирования раневого дефекта кожи не обнаружено.

Макроскопически отмечается, что у животных группы «плацебо» на 7-е сут эксперимента площадь раны сокращалась в среднем до 23,4 (20; 36) мм², что статистически значимо меньше ($p = 0,008$), чем у крыс группы сравнения. Через 2 недели у 40% животных группы «плацебо» кожная рана эпителизировалась полностью, площадь раны в группе в среднем составила 4,4 (0;10) мм² (**рисунок**).

Таким образом, у крыс группы «плацебо» использование полилактидного покрытия без активных компонентов на 14-е сутки эксперимента снижает повышенную перфузию кожи краев раневого дефекта относительно значений группы сравнения, что сопровождается уменьшением значений нормированной амплитуды дыхательных колебаний.

Анализ ЛДФ-грамм крыс опытной группы показал, что на 7-е сут у животных, рана которых была закрыта полилактидным микрокамерным раневым покрытием, загруженным таниновой кислотой, не отмечается повышения показателя средней перфузии по отношению к группе контроля, что характерно для группы сравнения (**табл. 1**). Но при анализе амплитудно-частотного спектра отмечается перераспределение ролей в звеньях модуляции микрокровотока. При сравнении показателей микроциркуляции в контрольной и опытной группах, в последней происходит резкий рост вклада пассивных механизмов (дыхательных колебаний на 31,8%, пульсовых колебаний в 5,4 раза). В общей структуре микрокровотока данный рост компенсируется резким снижением амплитуд эндотелиальных колебаний (на 61,2%).

При сопоставлении показателей микроциркуляции в области раневого дефекта у крыс опытной группы, с показателями группы сравнения, отмечается статистически значимое снижение показателя средней перфузии (на 11,3%) и нормированной амплитуды миогенных колебаний (на 20%). В других диапазонах амплитудно-частотного спектра статистически значимых изменений не выявлено (**табл. 1**).

При сравнении показателей микрокровотока на 7-е сут эксперимента у животных опытной группы и группы «плацебо» установлено, что загрузка таниновой кислоты в микрокамеры покрытия приводит к уменьшению перфузии кожи краев раневого дефекта на 6,3% и уменьшению нормированных амплитуд дыхательных колебаний на 17,2% (**табл. 1**).

На 14-е сут исследования у животных опытной группы показатель средней перфузии статистически значимо ниже, относительно крыс группы сравнения в те же сроки, и находится в пределах вариации показателя средней перфузии контрольной группы (**табл. 2**). Анализ амплитудно-частотного спектра показал, что у крыс рана которых была покрыта полилактидом с микрокамерами заполненными таниновой кислотой происходит повышение амплитуд эндотелиальных (на 52,8%) и нейрогенных колебаний (на 38,8%), при этом снижается роль вазомодии (на 22,6%), по сравнению с животными без раневого покрытия. Данные показатели статистически значимых отличий от контрольных значений не имеют (**табл. 2**). Пульсовые и дыхательные флуксуации у опытной группы остались в тех же значениях, что и группы сравнения, значительно превышая аналогичные показатели контрольной группы (**табл. 2**).

При сравнении параметров амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у животных опытной группы и группы «плацебо» выявлено, что загрузка таниновой кислоты в микрокамеры раневого покрытия вызывает увеличение амплитуд эндотелиальных колебаний на 65,3% и снижение на 8,8% амплитуд миогенных колебаний перфузии кожи краев раневого дефекта на 14-е сут эксперимента (**табл. 2**).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у животных опытной группы, которым выполнялось закрытие раневого дефекта полилактидным покрытием с таниновой кислотой, на 7-е сут эксперимента площадь раны сокращалась (**рисунок**) в среднем до 15,6 (10,8; 21,2) мм². Площадь раны у животных опытной группы была значимо меньше ($p = 0,008$), чем у крыс группы сравнения и крыс группы «плацебо» ($p = 0,032$). Через 2 нед у 60% животных опытной группы кожная рана эпителизировалась полностью (**рисунок**), площадь раны в группе в среднем составила 5,1 (0;8) мм². Значимых различий площади раны через 14 сут после наложения покрытий без активных компонентов и покрытий с микрокамерами, загруженными таниновой кислотой, не выявлено ($p=0,927$).

Таким образом, результаты исследования показывают, что полилактидные раневые покрытия с микрокамерами заполненными таниновой кислотой оказывают значительное влияние на активные механизмы модуляции кровотока, нормализуя перфузионный показатель. Нормализация микроциркуляции кожи краев раневого дефекта сопровождается ускорением темпов эпителизации раны на первой неделе эксперимента.

Обсуждение

Изменения в системе микроциркуляции в области острых эксцизионных кожных ран широко представлены в доступной литературе и тесно связаны с развитием воспалительного процесса [14–17]. При повреждении клеточных элементов ткани происходит высвобождение фосфолипидов мембран, в частности арахидоновой кислоты. Под действием ферментов (фосфолипаза A2), запускается каскад реакций с образованием метаболитов арахидоновой кислоты (PGE2, PGI2, PAF, LTВ4 и др.) [18]. Диффузия вышеуказанных субстанций за пределы зоны первичной альтерации способствуют снижению базального тонуса в мелких артериях и крупных артериолах на входе в микроциркуляторное русло. Происходит усиление притока артериальной крови, что выражается *увеличением амплитуды пульсовых колебаний*. В то же время, PAF и LTВ4, являясь мощными хемоаттрактантами, стимулируют миграцию тканевых фагоцитов и форменных элементов крови к зоне поражения [19]. Мигрирующие клетки начинают активно продуцировать множество вазоактивных соединений (гистамин, NO, IL-1 β , TNF- α и др.). Под действием указанных соединений меняется сосудистая проницаемость, что ведет к выходу жидкой части крови через сосудистую стенку микроциркуляторного русла [19]. Скопление жидкости в интерстиции вызывает сдавление мелких вен и лимфатических сосудов, что обуславливает ухудшение венозного оттока. Ухудшение венозного оттока закономерно приводит к увеличению объема крови в веноулярном звене микроциркуляции, а соответственно и к *росту амплитуды дыхательной волны*. Нарушения микроциркуляторного кровообращения в зоне повреждения (смешанная гиперемия), приводят к локальному дефициту кислорода, что в свою очередь, вызывает тканевую гипоксию с накоплением недоокисленных метаболитов – метаболический ацидоз [20]. В условиях метаболического ацидоза меняется базальный тонус сосудов прекапиллярного звена микроциркуляции, что отражается в *увеличении амплитуды миогенных колебаний или вазомодий*.

Следует отметить, что при анализе амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм крыс, которым выполнена модель острой эксцизионной кожной раны, выявлено снижение амплитуды эндотелиальных колебаний, что отражает снижение синтеза NO эндотелием сосудов. Данный феномен может иметь под собой несколько причин. Во-первых, происходит снижение активности эндотелиальной NOS за счет обратной связи по конечному продукту. Это обусловлено

усиленным синтезом NO кератиноцитами эпидермиса (NOS-1 изоформа), а также мигрировавшими в область воспаления макрофагами (mNOS изоформа), фибробластами (NOS-3 изоформа) [21]. Во-вторых метаболический ацидоз, который сформировался в зоне раневого дефекта, приводит к поражению эндотелиальных клеток с нарушением их функций, за счет прямого цитотоксического действия (набухание эндотелия) [22].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что наличие эксцизионной кожной раны способствует перераспределению активных и пассивных факторов контроля микроциркуляции в области раневого дефекта, что в конечном итоге выражается *ростом средней перфузии* при ЛДФ.

Результаты исследования микроциркуляции кожи краев раневого дефекта свидетельствуют, что наложение микрокамерного полилактидного покрытия не провоцирует воспалительных изменений микроциркуляции. Так, перфузия краев раны у животных группы «плацебо» ниже таковой в группе сравнения на 7-е и на 14-е сут эксперимента. При этом нормированные амплитуды миогенных колебаний у крыс группы «плацебо» на 7-е сут эксперимента значимо ниже, а на 14-е сут имеют тенденцию к уменьшению среднего значения относительно таковых в группе сравнения. Отсутствие признаков увеличения перфузии и миогенных колебаний в тканях под влиянием полилактидного покрытия свидетельствует в пользу того, что оно биосовместимо и не вызывает дополнительной продукции цитокинов и/или альтерации тканей [23].

Представленные данные свидетельствуют, что применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия загруженного таниновой кислотой позволяет ускорить темпы заживления и эффективно нормализовать перфузию краев кожного дефекта. Согласно данным литературы, в условиях живого организма полилактид путем гидролиза сложноэфирных связей разлагается до мономеров молочной кислоты с последующим образованием H_2O и CO_2 [24]. Скорость гидролиза напрямую зависит от кислотности среды окружающей полимер (чем выше кислотность, тем ниже темпы биodeградации). Указанное свойство, с одной стороны препятствует накоплению молочной кислоты, а соответственно и образованию локального ацидоза, с другой стороны способствует контролируемому выделению таниновой кислоты из микрокамер. Последнее обстоятельство особенно важно, так как танины в больших концентрациях могут явиться причиной оксидативного стресса за счет автоокисления [25].

Выделившаяся в рану таниновая кислота обладает рядом эффектов, способных благотворно влиять на

течение раневого процесса. Танины обладают противовоспалительным действием за счет ЦОГ-1 ингибирующей активности, что способствует снижению синтеза PGE2, PGI2 [24]. Так же установлено, что таниновая кислота способствует усилению экспрессии транскрипционного фактора (KLF2) в эндотелиальных клетках. KLF2 вызывает индукцию eNOS, а также блокирует синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , снижая проницаемость сосудистой стенки [26]. Танинам присущи выраженные антиоксидантные свойства. За счет антиоксидантных эффектов угнетается влияние свободных радикалов, что предохраняет клетки, в частности эндотелия, от повреждения [25].

Описанные эффекты естественным образом оказывают влияние на состоянии микроциркуляции. Выявлено, что уже к 7-м сут у животных опытной группы *амплитуды вазогенных флуксуаций опускаются до интактных значений*, а к 14-м сут *полностью восстанавливаются амплитуды эндотелиальных колебаний*. К 14-м сут исследования выявлено *усиление амплитуды нейрогенных колебаний*, что отражает повышение уровня шунтирующего кровотока через артериоло-венулярные анастомозы [13]. Известно, что в интактной коже до 60% всех шунтов включено в работу. Следовательно, повышение амплитуд нейрогенных колебаний может косвенно свидетельствовать о восстановлении нормального физиологического состояния ткани на периферии раны.

Отдельно следует отметить что восстановление кровотока у животных опытной группы ассоциировано с ускорением темпов регенерации тканей кожного дефекта и сокращения площади раны, особенно выраженным на первой неделе эксперимента. Известно, что полилактидное микроокружение усиливает деятельность дермальных фибробластов за счет активации трансформирующего фактора роста (TGF- β) [27]. Это способствует усиленному синтезу коллагена. Коллаген необходим для формирования каркаса (межклеточного матрикса), в который встраиваются клетки для дальнейшей пролиферации. Очевидно, что для формирования такого каркаса, важен не только синтез коллагена, но и его правильное распределение в пространстве. Формированию правильной трехмерной структуры среды способствуют несколько факторов. Во-первых, само полимерное раневое покрытие выполняет опорную функцию, препятствуя механической деформации тканей. Во-вторых, таниновая кислота, обладая вяжущими свойствами, обуславливает связывание аминокрупп структурных белков (коллагеновых волокон) [25].

Таким образом, полилактидные микрокамерные раневые покрытия, загруженные таниновой кислотой, оказывают влияние на все фазы раневого процесса, обеспечивая их быструю сменяемость: от фазы воспаления к фазе пролиферации (регенерации), от фазы пролиферации к фазе ремоделирования.

Заключение

Эксцизионное повреждение кожи приводит к развитию стойких изменений в системе микроциркуляции на периферии раневого дефекта. Указанные изменения связаны с перераспределением роли активных и пассивных механизмов модуляции микрокровотока. Выраженность изменений прямо коррелирует с течением раневого процесса.

Применение полилактидных микрокамерных раневых покрытий, загруженных таниновой кислотой способствует более быстрому заживлению ран, что отражается в нормализации показателей микроциркуляции.

Литература

(п.п. 1-5; 7-10; 12; 14-20; 22- 24; 27 см. References)

6. Муромцева Е.В., Сергацкий К.И., Никольский В.И., Шабров А.В., Альджабр М., Захаров А.Д. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2022; 3(63): 93-109.
11. Тихвинская О.А., Волкова Н.А., Рогольская Е.Ю., Ревенко Е.Б., Мазур С.П. Заживление эксцизионных кожных ран у мышей в присутствии матриц из плазмы крови. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018; 2(4(147)): 307-12.
13. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13(1(49)): 83-99.
21. Смирнова И.Ю., Огородова Л.М., Деев И.А. Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8(4): 90-4.
25. Орлова А.А., Повывдыш М.Н. Обзор методов качественного и количественного анализа танинов в растительном сырье. *Химия растительного сырья.* 2019; 4: 29-45.
26. Турпаев К.Т. Транскрипционный фактор KLF2 и его роль в регуляции воспалительных процессов. *Биохимия.* 2020; 85(1): 64-79.

References

1. *Russian Statistical Yearbook 2022.* Stat. book/Rosstat. 2022.
2. Verdolino D.V., Thomason H.A., Fotticchia A., Cartmell S. Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. *Emerg Top Life Sci.* 2021 Oct 29; 5(4): 523-37.
3. Bi H., Feng T., Li B., Han Y. In vitro and in vivo comparison study of electrospun
4. PLA and PLA/PVA/SA fiber membranes for wound healing. *Polymers (Basel).* 2020; 12(4): 839.
4. Bogdanova A.S., Sokolova A.I., Pavlova E.R., Klinov D.V., Bagrov D.V. Investigation of cellular morphology and proliferation on patterned electrospun PLA-gelatin mats. *Journal of Biological Physics.* 2022; 47: 205-14.
5. Ermakov A.V., Kudryavtseva V.L. Demina P.A., Verkhovskii R.A., Zhang J., Lengert E.V., et al. Site-specific release of reactive oxygen species from ordered arrays of microchambers based on polylactic acid and carbon nanodots. *Journal of materials chemistry* 2020; 8: 7977-86.
6. Muromtseva E.V., Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Shabrov A.V., Al'dzhabr M., Zakharov A.D. Treatment of wounds depending on the phase of the wound process. *News of higher educational institutions. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2022; 3(63): 93-109. (In Russian)
7. Xu G., Xu N., Ren T., Chen C., Li J., Ding L., et al. Multifunctional chitosan/silver/tannic acid cryogels for hemostasis and wound healing. *International journal of biological macromolecules.* 2022; 208: 760–71.
8. Fang K., Gu Q., Zeng M., Huang Z., Qiu H., Miao J., et al. Tannic acid-reinforced zwitterionic hydrogels with multi-functionalities for diabetic wound treatment. *Journal of materials chemistry. B.* 2022; 10(22): 4142–52.
9. Kong W., Du Q., Qu Y., Shao C., Chen C., Sun J., et al. Tannic acid induces dentin biomineralization by crosslinking and surface modification. *RSC advances.* 2022; 12(6): 3454–64.
10. Ivanov A.N., Saveleva M.S., Kozadaev M.N., Matveeva O.V., Sal'kovskiy Yu E., Lyubun G.P., et al. New Approaches to Scaffold Biocompatibility Assessment. *BioNanoSci.* 2019; 9: 395–405.
11. Tikhvinskaya O.A., Volkova N.A., Rogul'skaya E.Yu., Revenko E.B., Mazur S.P. Healing of excisional skin wounds in mice in the presence of plasma matrices. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2018; 2(4 (147)): 307-12. (In Russian)
12. Mordovina E.A., Plastun V.O., Abdurashitov A.S., Proshin P.I., Raikova S.V., Bratashov D.N., et al. "Smart" Poly(lactic Acid) Films with Ceftriaxone Loaded Microchamber Arrays for Personalized Antibiotic Therapy. *Pharmaceutics.* 2021; 14(1): 42.
13. Krupatkin A.I. Fluctuations in blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2014; 13(1(49)): 83-99. (In Russian)
14. Grambow E., Sorg H., Sorg C.G.G., Strüder D. Experimental Models to Study Skin Wound Healing with a Focus on Angiogenesis. *Medical sciences (Basel, Switzerland).* 2021; 9(3): 55.
15. Held M., Medved F., Petersen W., Tolzmann D.S., Rahmanian-Schwarz A., Schaller H.E., et al. A Quantitative Analysis of Microcirculation in Skin Defects Covered with Topical Wound Dressings or a Newly Developed Collagen Matrix. *Advances in skin & wound care.* 2017; 30(11): 517–21.
16. Rousselle P., Montmasson M., Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology.* 2019; 75-76: 12–26.
17. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *International journal of molecular sciences.* 2016; 17(12): 2085.
18. Sugimoto M., Arai I., Futaki N., Hashimoto Y., Honma Y., Nakaike S. Role of COX-1 and COX-2 on skin PGs biosynthesis by mechanical scratching in mice. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids.* 2006; 75(1): 1–8.
19. Artuc M., Hermes B., Steckelings U.M., Grützkau A., Henz B.M. Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing-active participants or innocent bystanders. *Experimental dermatology.* 1999; 8(1): 1–16.

20. Haller H.L., Sander F., Popp D., Rapp M., Hartmann B., Demircan M., et al. Oxygen, pH, Lactate, and Metabolism-How Old Knowledge and New Insights Might Be Combined for New Wound Treatment. *Meditsina (Kaunas, Lithuania)*. 2021; 57(11): 1190.
21. Smirnova I.Yu., Ogorodova L.M., Deev I.A. The role of nitric oxide in the development of skin diseases. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2009; 8(4): 90-4. (In Russian)
22. Crimi E., Taccone F.S., Infante T., Scolletta S., Crudele V., Napoli C. Effects of intracellular acidosis on endothelial function: an overview. *Journal of critical care*. 2012; 27(2): 108–18.
23. Ivanov, A.N., Saveleva, M.S., Kozadaev, M.N., Matveeva O.V., Sal'kovskiy Yu E., Lyubun G. P., et al. New Approaches to Scaffold Biocompatibility Assessment. *BioNanoScience*. 2019; 9: 395–405.
24. Humberto V.C. Hydrolytic degradation and in vivo resorption of poly-l-lactic acid-chitosan biomedical devices in the parietal bones of Wistar rats. *The Journal of international medical research*. 2019; 47(4): 1705–16.
25. Orlova A.A., Povydysh M.N. Review of methods for qualitative and quantitative analysis of tannins in plant materials. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2019; 4: 29-45. (In Russian)
26. Turpaev K.T. Transcription factor KLF2 and its role in the regulation of inflammatory processes. *Biokhimiya*. 2020; 85(1): 64-79. (In Russian)
27. Min Q., Liu J., Li J., Wan Y., Wu J. Chitosan-Poly lactide/Hyaluronic Acid Complex Microspheres as Carriers for Controlled Release of Bioactive Transforming Growth Factor-β1. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4): 239.

Сведения об авторах:

Иванов Алексей Николаевич, доктор мед. наук, зав. отд.-нием лабораторной диагностики НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лаб., зав. каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Сахань Максим Алексеевич, ассистент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Ермаков Алексей Вадимович, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Ленгерт Екатерина Владимировна, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Савкина Ангелина Альбертовна, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru;

Степанова Татьяна Вячеславовна, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Кириязи Татьяна Святославовна, канд. мед. наук, доцент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Лойко Дарья Дмитриевна, ассистент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.