

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-092.9

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

Влияние полилактидных раневых покрытий на редокс-статус при механической травме кожи у крыс

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

Введение. Свободнорадикальные процессы являются неотъемлемой частью заживления ран, с одной стороны оказывая альтерирующее действие на собственные ткани, и с другой являясь важными регуляторами репаративных процессов. Использование адресной доставки прооксидантов и антиоксидантов в лечении ран открывает новые перспективы для улучшения исходов регенерации. В этой связи **целью** настоящего исследования явилось изучение влияния микрокамерных полилактидных раневых покрытий, обеспечивающих адресную доставку про- и антиоксидантных компонентов, на состояние ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты у крыс с послойным эксцизионным дефектом кожи.

Методика. Исследование проведено на 81 белой крысе, разделенных на пять групп: контрольную ($n=9$), сравнительную ($n=18$), три опытные (по $n=18$). У животных сравнительной и опытных групп оперативным путем создавалась модель кожной раны размером 10×10 мм. Животным опытной группы № 1 дефект закрывался полилактидным микрокамерным раневым покрытием без активных компонентов. Крысам опытных групп №2 и 3 накладывалось аналогичное покрытие, микрокамеры которого были загружены таниновой кислотой и перкарбонатом натрия соответственно. Оценивались активность супероксиддисмутазы и каталазы, а так же концентрация тиоловых групп в сыворотке крови.

Результаты. Повреждение кожи вызывает изменения ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты, что проявляется увеличением активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также снижением тиолового статуса у крыс группы сравнения. Применение микрокамерного раневого покрытия, загруженного таниновой кислотой, частично восстанавливает концентрацию тиоловых групп и активность супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови. Применение микрокамерного раневого покрытия с перкарбонатом натрия способствует частичному снижению активности супероксиддисмутазы, относительно группы сравнения, а так же повышению концентрации тиоловых групп в сыворотке крови на поздних этапах репаративного процесса, но при этом практически не оказывает влияние на активность каталазы.

Выводы: Таким образом, загрузка про- и антиоксидантных компонентов в микрокамерное полилактидное покрытие позволяет корректировать изменения тиолового статуса, активности супероксиддисмутазы и каталазы у крыс послойным дефектом кожи.

Ключевые слова: раневые покрытия; послойный дефект кожи; таниновая кислота; перкарбонат натрия; антиоксиданты; полилактид

Для цитирования: Иванов А.Н., Сахань М.А., Ермаков А.В., Савкина А.А., Степанова Т.В., Никитина В.В., Ленгерт Е.В., Кириязи Т.С. Влияние полилактидных раневых покрытий на редокс-статус при механической травме кожи у крыс.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2024; 68(2): 57-67.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.2.57-67

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Иванов А.Н., Ермаков А.В.; сбор и обработка материала – Савкина А.А., Никитина В.В., Ленгерт Е.В., Степанова Т.В.; статистическая обработка материала – Кириязи Т.С., Сахань М.А.; написание текста – Сахань М.А., Иванов А.Н.; редактирование – Иванов А.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей 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» (№ 122031600259-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.02.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Ivanov A.N., Sahan M.A., Ermakov A.V., Savkina A.A., Stepanova T.V., Nikitina V.V., Lengert E.V., Kiriyaži T.S.
The effect of polylactide wound dressings on redox status during mechanical trauma to the skin of rats

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
112 Bolshaya Kazachya str., 410012, Saratov, Russian Federation

Introduction. Free-radical processes are an integral part of wound healing. On one hand, they have an altering effect on tissues, and on the other hand, they are important regulators of reparative processes. The targeted delivery of pro- and antioxidants in wound treatment opens new prospects for improving regeneration outcomes. Thus, **the aim** of this study was to investigate the effect of microchamber polylactide wound dressings that provide targeted delivery of pro- and antioxidant components on enzymatic and non-enzymatic elements of antioxidant protection in rats with full-thickness skin surgical wounds.

Methods. The study was carried out on 81 male white rats divided into five groups: normal, control group ($n=9$), comparison group with untreated wound ($n=18$), and three experimental, treated groups ($n=18$ each). In animals of the comparison and experimental groups, a skin wound 10×10 mm was surgically created. In experimental group 1, a polylactide microchamber wound dressing without active components was applied to the formed skin defect. In experimental groups 2 and 3, a similar dressing was applied, in which the microchambers were loaded with tannic acid and sodium percarbonate, respectively. The activities of superoxide dismutase and catalase and the serum concentration of total thiol groups were assessed.

Results. In rats of the comparison group, skin damage caused changes in the enzymatic and non-enzymatic components of antioxidant protection that are manifested by an increase in the activity of superoxide dismutase and catalase and a decrease in thiol status. The use of a microchamber wound dressing saturated with tannic acid partially restored the concentration of thiol groups and the activity of superoxide dismutase and catalase in the blood serum. The use of microchamber wound dressing with sodium percarbonate produced a partial decrease in the activity of superoxide dismutase compared to the comparison group and an increase in thiol groups at the later stages of the reparative process, but had virtually no effect on the activity of catalase.

Conclusion: Thus, loading pro- and antioxidant components into a microchamber polylactide coating makes it possible to correct changes in thiol status and superoxide dismutase and catalase activities in a full-thickness skin wound.

Keywords: wound dressings; wound defect of the skin; tannic acid; sodium percarbonate; antioxidants; polylactic acid

For citation: Ivanov A.N., Sahan M.A., Ermakov A.V., Savkina A.A., Stepanova T.V., Nikitina V.V., Lengert E.V., Kiriyaži T.S. The effect of polylactide wound dressings on redox status during mechanical trauma to the skin of rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 57-67. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.57-67

Author's contribution: The concept and design of the study – Ivanov A.N., Ermakov A.V.; collection and processing of material – Savkina A.A., Nikitina V.V., Lengert E.V., Stepanova T.V.; statistical processing of the material – Kiriyaži T.S., Sahan M.A.; writing the text – Sahan M.A., Ivanov A.N.; editing the text – 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 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>
Savkina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>
Stepanova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>
Nikitina V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8893-8612>
Lengert E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>
Kiriyaži T.S., <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>

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 № 122031600259-9).

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

Received 13.02.2024
Accepted 25.04.2024
Published 14.06.2024

Введение

Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики за 2022 г. зарегистрировано 230 428 случаев травм, связанных с повреждением

кожного покрова. На лечение ран различного характера приходится в среднем от 3 до 6% от бюджета здравоохранения [1]. В связи с этим остро стоит проблема

поиска эффективных средств лечения кожных ран. В настоящее время, в рамках комплексного подхода к лечению ран активно используются различные раневые покрытия. Эволюция раневых покрытий включала несколько этапов. Изначально применялись традиционные материалы (вата, марля, пластыри). Их применение позволяло ограничить рану от внешней среды, способствовало остановке кровотечения. Но в то же время имелся ряд недостатков их использования: травматизация при смене повязок, местное раздражение, развитие иммунного ответа с отторжением материала. Следующий этап развития технологии создания раневых покрытий позволил обойти указанные недостатки. Разработан ряд биodeградируемых материалов на основе полигликолида, полиэтиленгликоля, поликапролактона полилактида и др., они не требовали смены повязки, а физико-химические свойства позволили резко снизить риск иммунного ответа [2].

Дальнейшее развитие технологий привело к появлению многообразия раневых покрытий, в связи с этим в настоящее время требования к ним резко возросли. Основные требования к современным раневым покрытиям: пластичность (возможность моделирования структуры для плотного прилегания к ране), атравматичность во время ношения и перевязках, биосовместимость (низкая токсичность, низкая антигенная активность), газопроницаемость, защита (механическая и противомикробная), дешевизна производства, удобство применения (легкость наложения, биоразлагаемость) [2].

Принимая во внимание сказанное, выгодно отличаются среди прочих биodeградируемые раневые покрытия на основе полимера молочной кислоты (полилактида), которые в полной мере соответствуют указанным требованиям Отечественными и зарубежными авторами показано, что применение полилактидных раневых покрытий способствует значительному ускорению заживления ран [3, 4]. Следующий этап эволюции технологий создания раневых покрытий открыли методы микро- и наноструктурирования перевязочных материалов. Так показана возможность изменения структурной организации биodeградируемых покрытий на основе полилактида с включением в его микроархитектонику микрокамер. Микрокамеры могут быть использованы в качестве ёмкостей для адресной доставки различных биологически активных веществ, влияющих на течение раневого процесса [5].

Выделяют три фазы течения раневого процесса (фаза воспаления, фаза пролиферации и фаза ремоделирования), длительность которых и определяет общий срок заживления раны [6]. Скорость сменяемости фаз

напрямую зависит от силы и продолжительности действия альтерирующих факторов, как первичных, так и вторичных. Среди факторов вторичной альтерации особую роль занимают свободные радикалы, которые образуются на протяжении всего раневого процесса. Чрезмерное образование свободных радикалов способно значительно замедлять заживление раны [7]. В этой связи перспективным видится использование антиоксидантов в качестве наполнителя микрокамер в полилактидном раневом покрытии. Из множества веществ, обладающих антиоксидантной активностью, особого внимания заслуживают таниновая кислота, потому что помимо указанного свойства, она также обладает противовоспалительным действием, способствует индукции репаративных процессов, участвует в процессах ремоделирования [8].

В то же время, данные литературы указывают, что для улучшения исходов репаративных процессов при заживлении кожных ран могут быть применены компоненты, обладающие прооксидантным эффектом. Так, широко используемый в качестве антисептического средства пероксид водорода (H_2O_2) является важной регуляторной молекулой, которая обеспечивает остановку кровотечения, индукцию воспалительного процесса, стимулирует миграцию кератиноцитов, пролиферацию фибробластов, а также ангиогенез, необходимый для восстановления адекватной трофики в зоне раневого дефекта. Пиковое увеличение концентрации активных форм кислорода в тканях при обработке раны растворами H_2O_2 , оказывает бактерицидный эффект за счет его окислительных свойств, но может оказывать альтерирующее действие на собственные клетки организма, что неблагоприятно для протекания репаративных процессов [9]. Вместе с тем H_2O_2 является нестабильным соединением, что позволяет применять его только в пиковых концентрациях. В этой связи актуальны исследования возможностей использования в ране пролонгируемого контролируемого релиза H_2O_2 из более стабильных соединений, таких как перкарбонат натрия.

Совокупность данных литературы свидетельствует, что применение про- и антиоксидантных веществ в составе покрытия может оказывать значительное влияние на течение раневого процесса за счет модуляции локального оксидативного гомеостаза и изменения концентрации продукции активных форм кислорода (АФК). Одним из показателей уровня продукции АФК является напряжение антиоксидантной защиты организма, как ее неферментативного звена, так и ряда ферментов, включая супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу. В литературе имеется множество [10-12]

данных, свидетельствующих, что течение раневого процесса сопряжено со сдвигами тиолового гомеостаза и активности СОД и каталазы. В этой связи, значительный интерес представляет изучение влияния покрытий с про- и антиоксидантными свойствами на динамику изменений параметров антиоксидантной системы организма при заживлении ран представляет значительный интерес.

Цель исследования — оценить концентрацию маркеров тиолового гомеостаза, а также активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови крыс на фоне острой экспериментальной эксцизионной кожной раны закрытой полилактидным микрокамерным раневым покрытием, загруженным таниновой кислотой или перкарбонатом натрия.

Методика

Эксперименты проведены на беспородных крысах самцах в возрасте от 6 до 12 мес, массой 180–240 г, разделенных на 5 групп.

В первую группу вошли 9 крыс и составили контроль.

Вторая группа состояла из животных (18 крыс), которым выполнена модель острой эксцизионной кожной раны (группа сравнения).

Третью группу (опытная группа № 1) составили 18 крыс, которым выполнена острая эксцизионная кожная рана и закрыта «пустым» полилактидным микрокамерным раневым покрытием.

В четвертую и пятую группу (опытная группа № 2 и опытная группа № 3) вошло по 18 крыс, которым выполнена острая эксцизионная кожная рана и закрыта полилактидным микрокамерным раневым покрытием, загруженным таниновой кислотой (опытная группа № 2) или перкарбонатом натрия (опытная группа № 3).

Животные содержались в одинаковых условиях. Содержание и уход за животными осуществлялись в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», а так же с ГОСТом 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09). Все экспериментальные животные прошли процедуру хендлинга.

Эксперименты над животными проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сен-

тября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, 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».

Проведение экспериментов одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУВО «Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского» Минздрава России, что отмечено в протоколе № 12 от 30.06.2022 г.

При проведении хирургических манипуляций, а также при заборе крови животным выполнялась общая анестезия: внутримышечное введение раствора тилетамина и золазепам (Телазол 100 мг®, производитель «Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.» из расчета 10 мг/кг (0,1 мл/кг) массы тела и ксилазина гидрохлорида (Ксиланит®, производитель ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг (0,05 мл/кг) массы тела.

Острая эксцизионная кожная рана формировалась по стандартной методике. Для этого, после выполнения общей анестезии крысу фиксировали вязками на операционном столике в положении на животе. После удаления шерсти в межлопаточной области, кожа обрабатывалась растворами антисептиков. Нанесение разметки будущей раны выполнялось при помощи квадратного трафарета 10×10 мм, края которого обводились 5% раствором йода. По разметке, при помощи скальпеля, пинцета и ножниц, производилось иссечение всей толщи эпидермиса и дермы. Остановка кровотечения выполнялась аппликацией сухим стерильным марлевым тампоном. Затем, непосредственно после операции, на кожный дефект укладывалось раневое покрытие идентичного размера (кроме крыс группы сравнения). Наложение раневого покрытия осуществлялось однократно, непосредственно после формирования кожной раны.

Раневые покрытия представляют собой пластинки, толщиной до 1 мм. В микроархитектонику покрытий включены массивы полимерных микрорезервуаров (микрокамер), которые формировались с применением специально изготовленного шаблона с рельефом в виде лунок микронного размера. Заполнение микрокамер биологически активными веществами производилось на этапе изготовления. Методика производства микрокамерных раневых покрытий подробно описана по ссылке [5].

В качестве биологически активных веществ использовались таниновая кислота или перкарбонат натрия (Sigma Aldrich, США).

Забор крови у животных осуществлялся на 7-е и 14-е сут исследования под общей анестезией. Для этого жи-

вотное укладывали на стол брюшной стороной вверх, иглу вводили в проекции правых отделов сердца. Глубина введения иглы 1-2 см.

Изучение динамики показателей антиоксидантной защиты на ранних стадиях репаративных процессов (в фазу альтерации) не анализировалось, так как в этот момент процессы, связанные с образованием свободных радикалов в большей степени зависят от параметров травматизации тканей, чем от свойств покрытия.

В полученной сыворотке крови оценивали: суммарную активность изоформ фермента супероксиддисмутазы (СОД), активности каталазы, а также концентрацию общих тиоловых групп (SH-групп). С этой целью использовали наборов реагентов CaymanChemicalCompany (США). Анализ оптической плотности выполнен на микропланшетном спектрофотометре StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

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. Для множественных сравнений между группами использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для детализации изменений проводилось сравнение результатов попарно между группами с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для сравнений внутри группы, на основании которых рассчитывали показатель достоверности p с критическим уровнем равным 0,05.

Результаты

В результате проведенных исследований установлено, что формирование острой эксцизионной кожной раны сопровождается значимыми изменениями активности СОД ($H=16,8$; $p=0,0002$) и каталазы ($H=17,4$; $p=0,0002$), а также тиолового статуса ($H=20$; $p<0,0001$) относительно значений группы контроля.

К 7 дню эксперимента в крови животных, которым выполнена модель острой эксцизионной кожной раны (группа сравнения), происходит двукратное нарастание концентрации антиоксидантных ферментов СОД и каталазы по сравнению с группой контроля. В этот срок происходит статистически значимое снижение на 37,7% медианного значения концентрации общих сульфгидрильных (тиоловых) групп (таблица). Указанные изменения свидетельствуют об активации антиоксидантных систем в организме крыс.

К 14 суткам исследования у животных группы сравнения сохраняется повышенная активность ферментативного звена противooksидательной защиты, но при

этом происходит статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке крови общих SH-групп на 18,8% относительно значений 7-х сут эксперимента. Вместе с тем, тиоловый статус у животных группы сравнения на 14-е остается значимо сниженным относительно значений группы контроля на 23% (таблица). Следовательно, формирование острой эксцизионной кожной раны приводит к изменению окислительно-восстановительного гомеостаза, что выражается снижением концентрации SH-групп и стойким повышением активности ферментативного звена.

Результаты исследования, представленные в таблице, свидетельствуют, что, применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия без активных компонентов в опытной группе № 1 не оказывает значимого влияния на изменения окислительно-восстановительных процессов как на 7-е, так и на 14-е сут исследования относительно группы сравнения. Также как и в группе сравнения, у крыс опытной группы № 1 отмечаются значимые изменения активности СОД ($H=14,1$; $p=0,0009$) и каталазы ($H=15,7$; $p=0,0004$), а также тиолового статуса ($H=19,9$; $p<0,0001$) относительно значений группы контроля.

Таким образом, использование микрокамерного полилактидного раневого покрытия, сопровождающееся биодegradацией полилактида в ране, не оказывает альтерирующего воздействия на ткани и не вызывает усиления сдвигов параметров ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной защиты.

Данные таблицы показывают, что в группе крыс, у которых рана была закрыта полилактидным микрокамерным раневым покрытием, загруженным таниновой кислотой (опытная группа № 2) к 7-м суткам исследования происходит статистически значимое нарастание активности антиоксидантных ферментов в сыворотке крови, в частности, СОД на 36,6% и каталазы на 17,4 % по сравнению с группой контроля. Повышение активности СОД и каталазы в сыворотке крови у крыс опытной группы № 2 по сравнению с контролем без существенной динамики сохраняется до 14-х сут эксперимента.

В соответствии с данными таблицы динамика показателя тиолового статуса в опытной группе № 2 свидетельствует, что на 7-е сут эксперимента концентрация общих сульфгидрильных групп статистически значимо снижается относительно контрольной группы на 14,5 %, а к 14-м сут восстанавливается полностью до уровня значений интактных животных. Активность СОД в сыворотке крови у крыс опытной группы №2 на 7-е и 14-е сут эксперимента, ниже, чем в группе сравнения на 40% и 29% соответственно. Активность каталазы в сыворотке крови у крыс опытной груп-

пы №2 на 7-е и 14-е сут эксперимента, также ниже, чем в группе сравнения на 37% и 34% соответственно. При этом концентрация тиоловых соединений в крови у крыс опытной группы № 2 превышает таковую в группе сравнения на 36% на 7-е сут эксперимента и на 25% на 14-е сут после наложения покрытия.

При сравнении показателей антиоксидантной защиты у крыс опытных групп № 1 и № 2 выявлены зна-

чимые отличия активности СОД ($H=11,2$; $p=0,0106$) и каталазы ($H=18,2$; $p=0,0004$), а также тиолового статуса ($H=17,1$; $p=0,0004$). Обнаружено, что наличие таниновой кислоты в составе покрытия на 7-е и 14-е сут снижает активность СОД на 21% и 16%, активность каталазы – на 27% и 24% соответственно. Вместе с тем, концентрация тиоловых соединений в сыворотке крови под влиянием таниновой кислоты в составе ране-

Показатели звеньев антиоксидантной защиты в области раневого дефекта кожи у крыс разных групп на 7-е и 14-е сут
Indicators of antioxidant defense units in the area of wound skin defect in rats of different groups on the 7th and 14th days

Параметры		СОД, Ед/мл	Каталаза, нмоль/мин/мл	Тиоловый статус, мкмоль/л
Контроль (n=9)		1,1 (0,9; 1,2)	21,3 (16; 21,9)	179 (177; 201)
Группа сравнения	7-е сут (n=9)	2,5 (2; 2,8) $p_1 < 0,001$	40,7 (35,7; 51) $p_1 < 0,001$	112 (75; 118) $p_1 < 0,001$
	14-е сут (n=9)	2,1 (1,9; 2,4) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,269$	36,9 (31,7; 45,8) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,757$	138 (124; 142) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,017$
Опытная группа № 1	14-е сут (n=9)	1,9 (1,6; 2,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,369$	34,6 (29,1; 43,6) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,270$	129 (106; 140) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,153$
	7-е сут (n=9)	1,8 (1,7; 2) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,540$ $p_3 = 0,133$	32,2 (29,1; 40,7) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,513$ $p_3 = 0,122$	145 (139; 148) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,034$ $p_3 = 0,102$
Опытная группа № 2	7-е сут (n=9)	1,5 (1,4; 1,7) $p_1 = 0,011$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,011$	25 (24,4; 28) $p_1 = 0,004$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,002$	153 (150; 175) $p_1 = 0,008$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,006$
	14-е сут (n=9)	1,5 (1,3; 1,7) $p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,791$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 0,042$	24,4 (21,5; 25,7) $p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,233$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,010$	173 (151; 178) $p_1 = 0,102$ $p_2 = 0,401$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 0,010$
Опытная группа № 3	7-е сут (n=9)	1,8 (1,4; 2) $p_1 = 0,004$ $p_3 = 0,013$ $p_4 = 0,253$	36,3 (34,5; 45,1) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,596$ $p_4 = 0,653$	106 (94; 117) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,658$ $p_4 = 0,307$
	14-е сут (n=9)	1,6 (1,3; 1,8) $p_1 = 0,010$ $p_2 = 0,223$ $p_3 = 0,009$ $p_4 = 0,185$	30,5 (29,1; 39,2) $p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,216$ $p_3 = 0,053$ $p_4 = 0,825$	153 (147; 160) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,027$ $p_4 = 0,233$

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

p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем.

p_2 – уровень значимости относительно 7-х сут в той же группе.

p_3 – уровень значимости относительно группы сравнения в тот же срок наблюдения.

p_4 – уровень значимости относительно раневого покрытия без активных компонентов в тот же срок наблюдения.

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

p_1 – level of significance compared to control.

p_2 – level of significance relative to day 7 in the same group.

p_3 – level of significance relative to the comparison group at the same observation period.

p_4 – level of significance relative to wound coverage without active components at the same observation period.

вого покрытия увеличивается на 19% как на 7-е, так и на 14-е сут эксперимента (см. табл.).

Таким образом, таниновая кислота в составе покрытия уменьшает сдвиги параметров антиоксидантной защиты, характерные для процесса заживления дефекта кожи, препятствуя снижению концентрации тиоловых групп и повышению активности антиоксидантных ферментов.

У животных, рана которых была закрыта раневым покрытием, загруженным перкарбонатом натрия (опытная группа № 3) эксперимента происходит статистически значимые изменения активности антиоксидантных ферментов СОД ($H=11,2$; $p=0,0037$) и каталазы ($H=15,2$; $p=0,0005$), а также тиолового статуса ($H=20,1$; $p<0,0001$) относительно группы контроля. В частности на 7-е сут эксперимента активность СОД увеличивается на 63,6%, а активность каталазы увеличивается на 70,4%. Так же происходит снижение концентрации общих сульфгидрильных групп на 40,8%. Данная тенденция сохраняется до 14-х сут эксперимента без существенной динамики.

Относительно группы сравнения у животных опытной группы № 3 на 7-е сут исследования активность СОД статистически значимо ниже на 28%, при этом достаточно высока активность каталазы, ее активность статистически неотличима от группы сравнения. Концентрация тиоловых групп в сыворотке у крыс опытной группы № 3, также не имеет отличий от таковой в группе сравнения в соответствующий срок наблюдения.

К 14 сут исследования у животных опытной группы № 3 активность СОД ниже значений группы сравнения на 36%. Активность каталазы при этом остается высокой, и статистически не отличается от группы сравнения. Так же к 14 сут у животных данной группы отмечается повышение концентрации общих SH-групп по отношению к 7-м сут в той же группе на 30,7%, по отношению к группе сравнения 26,8%.

Опираясь на вышеизложенное можно заключить, что применение полилактоидного микрокамерного раневого покрытия, загруженного перкарбонатом натрия, оказывает действие на ферментативное звено антиоксидантной защиты, снижая активность СОД, но, не влияя на активность каталазы. Так же применение раневого покрытия с перкарбонатом натрия оказывает значимое влияние на тиоловый статус на поздних стадиях репаративного процесса.

Обсуждение

В ответ на повреждение ткани запускается ряд местных и общих защитно-приспособительных процессов, приводящих к образованию большого количе-

ства свободных радикалов. Свободные радикалы в зоне альтерации образуются на всем протяжении течения раневого проса, в результате случайных утечек электронов, а так же окисления побочных продуктов [13-16]. Повышение концентрации АФК вызывает активацию антиоксидантных систем организма, что проявляется увеличением продукции антиоксидантных ферментов [10-12].

В системе антиоксидантной защиты важную роль занимает фермент супероксиддисмуза (СОД). Роль СОД сводится к инактивации супероксидного анион-радикала. Активность (т. е. скорость дисмутации) супероксиддисмутазы в общем случае зависит от скорости генерации, степени агрегированности, концентрации H_2O_2 , концентрации глутатиона и других донаторов SH-групп, концентрации NO, пероксинитрита, O_2^- , эйказаноидов, биогенных аминов [17].

Следует отметить, что приведенные примеры факторов влияющих на активность супероксиддисмутазы во многом зависят от ее типа. Экспрессия генов СОД-1 является конститутивной (постоянной) и мало меняется при повышении концентрации активных форм кислорода и других метаболитов, в то же время экспрессия генов СОД-2 является индуцибельной и напрямую зависит от концентрации активных форм кислорода и таких метаболитов как TNF-альфа, IFN-гамма, IL-1, IL-6 [18, 19]. С другой стороны СОД-2 устойчива к повышению концентрации H_2O_2 , тогда как СОД-1 при повышении концентрации перекиси водорода реагирует уменьшением удельной активности фермента за счет повышения количества агрегированных фракций [20].

Приведенные данные литературы объясняют результаты настоящего исследования. Так, к 7 дню эксперимента в крови животных, которым выполнена острая эксцизионная кожная рана (группа сравнения), происходит двукратное увеличение суммарной активности изоформ СОД в сыворотке крови. Альтерация тканей приводит к образованию большого количества активных форм кислорода и к синтезу таких цитокинов как TNF-альфа, IFN-гамма, IL-1, IL-6 [18, 19]. Активные формы кислорода повышают активность СОД-1 за счет ее распада до мономеров, а так же наряду с TNF-альфа, IFN-гамма, IL-1, IL-6 усиливают генерацию СОД-2,3 [18, 19]. К 14-дню исследования активность СОД в сыворотке остается высокой, но имеет тенденцию к снижению, вероятно за счет накопления H_2O_2 и снижения концентрации указанных эйказаноидов.

Важную роль в антиоксидантной системе играет фермент каталаза. Этот фермент в отличие от других ферментов антиоксидантной системы, не требует вос-

становителя для протекания реакции. Активность каталазы зависит от скорости генерации каталазы [21], степени агрегированности каталазы [22].

Опираясь на вышеизложенное, можно предположить следующую цепь событий. Повреждение кожного покрова крысы способствует образованию АФК, в том числе накоплению H_2O_2 . Эти соединения, во-первых усиливают синтез каталазы, во вторых повышают скорость ее тетрамеризации. Повышение активности каталазы в сыворотке крови может быть обусловлено диффузией АФК или самих активированных ферментов в кровотоки. В результате к 7 дню эксперимента наблюдается двукратное повышение активности каталазы у крыс группы сравнения, относительно контроля. Повышенная активность сохраняется вплоть до 14-х сут, что указывает на системный характер реакций антиоксидантной защиты организма в целом.

Немалое значение в системе антиоксидантной защиты занимают тиоловые соединения. К числу тиоловых белков с антиоксидантными свойствами относятся как ферменты (глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, пероксиредоксины, сульфидредоксины, глутаредоксины), так и неферментативные белки (глутатион, тиоредоксины). Все эти соединения объединяет наличие в их структуре функциональных сульфгидрильных (SH)-групп [23]. Наличие сульфгидрильных групп у данных соединений позволяет им подвергаться обратимым окислительно-восстановительным реакциям с радикалами, с образованием тиолсульфидных групп [24]. Тиоловые соединения являются удобным средством оценки функционального состояния антиоксидантной защиты. При большом количестве свободных радикалов снижается концентрация сульфгидрильных (SH)-групп и повышается концентрация тиолсульфидных (-S-S-) групп.

В настоящем исследовании к 7 дню эксперимента в крови животных, которым выполнена модель острой эксцизионной кожной раны (группа сравнения) статистически значимо снижается концентрация (SH)-групп, что указывает на потребление неферментных антиоксидантов и связано с образованием большого количества свободных радикалов при альтерации тканей. К 14-м сут прооксидантная активность падает, что выражается статистически значимым увеличением концентрации (SH)-групп, относительно 7-го дня исследования в той же группе. При этом цифры не достигают значений контрольной группы, что говорит о продолжающемся оксидативном стрессе, хоть и менее выраженном.

Таким образом, эксцизионное повреждение кожи приводит к активации ферментативного и нефермен-

тативного звена антиоксидантной защиты. Активация указанных звеньев может быть связана с образованием в зоне альтерации активных форм кислорода.

Применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия без активных компонентов в опытной группе № 1 не оказывает значимого влияния на соотношение прооксидантных и антиоксидантных сил. Значения активности каталазы и супероксиддисмутазы неотличимы от животных группы сравнения. Лишь к 14-м сут наблюдается повышение концентрации тиоловых (SH)-групп, которые обычно первые реагируют на изменения в системе антиоксидантной защиты. Данная реакция, вероятно, связана с механическими свойствами раневого покрытия. Раневое покрытие механически препятствует смещению поврежденных тканей относительно друг друга в процессе жизнедеятельности крысы, препятствуя вторичной альтерации.

В последние годы значительно возрос интерес к применению антиоксидантов в составе средств для ухода за ранами. Согласно данным литературы, антиоксидантные соединения, полученные из растений, имеют большой потенциал для включения в различные биоматериалы, включая волокна, губки, наночастицы, гидрогели и мембраны. Это обусловлено способностью антиоксидантов предотвращать избыточное накопление АФК в ране, что способствует ускорению репаративных процессов [25]. В ходе биохимических исследований установлено, что покрытия с таниновой кислотой на 7-е и 14-е сут эксперимента повышают тиоловый статус на 19% по сравнению с аналогом без активных компонентов. Повышение тиолового статуса, а следовательно, и сокращение потребления SH групп, под влиянием таниновой кислоты в составе покрытия свидетельствует о выраженном антиоксидантном эффекте, что согласуется с данными литературы [26]. Антиоксидантные эффекты таниновой кислоты реализуются за счет нескольких механизмов, включая прямое поглощение свободных радикалов, что объясняется наличием свободных -ОН групп в бензольном кольце, активацию ферментативных антиоксидантных систем, в том числе хинон-оксиредуктазы, глутатион-трансферазы, уридин-5-дифосфатглюкоранил-трансферазы, ингибирования активности оксидаз, а именно ксантиноксидазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, митохондриальной сукциноксидазы и восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидоксидазы [27]. Установлено, что на 7-е и 14-е сут эксперимента активность СОД (на 21% и 16% соответственно) и каталазы (на 27% и 24% соответственно) ниже у крыс, которым дефект кожи закрывался покрытием с таниновой кис-

лотой по сравнению с животными, у которых применялся аналог без активных компонентов.

Таким образом, освобожденная из микрокамер таниновая кислота оказывает значительное влияние на течение раневого процесса и в частности на его окислительно-восстановительные процессы. К 14 дню исследования показатели активности каталазы и супероксиддисмутазы стремятся к показателям контрольной группы, а показали тиолового статуса его достигают.

Применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия загруженного перкарбонатом натрия так же оказывает значительное влияние на окислительно-восстановительный гомеостаз в области раневого дефекта, что проявляется снижением активности СОД, восстановлению концентрации тиоловых (SH)-групп в сыворотке крови на поздних этапах репаративного процесса.

Известно, что при контакте с межклеточной средой в процессе биodeградации полилактоида, кристаллический перкарбонат натрия разлагается на перекись водорода и среднюю соль натрия и угольной кислоты. Освободившиеся из покрытия молекулы перекиси водорода могут способствовать агрегации мономеров СОД [19], с образованием димеров, тетрамеров, и больших агрегатов, тем самым снижая ее ферментативную активность, что приводит к выявленному снижению активности фермента у крыс опытной группы № 3 относительно группы сравнения.

Известно, что перекись водорода обладает бактерицидным эффектом, препятствуя инфицированию раны, что в конечном итоге приводит к снижению вторичной альтерации [9]. Снижение вторичной альтерации может объяснять уменьшение количества и стимулирующего влияния DAMP за счет ускорения эпителизации раны [28]. Ранее было показано, что небольшие концентрации H_2O_2 за счет стимуляции ангиогенеза увеличивают скорость заживления раневого дефекта у мышей [28]. Вероятно, что за счет активации репаративных механизмов, и частичного восстановления структуры тканей, происходит снижение выработки эндогенных АФК, что проявляется обнаруженным увеличением концентрации тиоловых групп на 14 сут эксперимента.

Отсутствие снижения активности каталазы на 14-е сут эксперимента у крыс опытной группы № 3 может быть связано с непосредственным стимулирующим действием перекиси водорода на экспрессию каталазы [29].

Таким образом, применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия, загруженного перкарбонатом натрия в области раневого дефекта, спо-

собствует снижению активности СОД, восстановлению концентрации тиоловых (SH)-групп в сыворотке крови на поздних этапах репаративного процесса.

Заключение

Эксцизионное повреждение кожи приводит к активации ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты, что проявляется стойким увеличением активности СОД и каталазы, а также снижением концентрации тиоловых соединений в сыворотке крови.

Применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия, загруженного таниновой кислотой, частично нивелирует сдвиги параметров антиоксидантной защиты, препятствуя снижению концентрации тиоловых групп и повышению активности антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы).

Применение полилактидного микрокамерного раневого покрытия, загруженного перкарбонатом натрия в области раневого дефекта, снижает активность СОД, частично восстанавливает концентрацию тиоловых (SH)-групп в сыворотке крови на поздних этапах репаративного процесса, но при этом не оказывает влияния на активность каталазы.

Литература

(п.п. 2–3; 7–15; 17–23; 25; 26; 28; 29 см. References)

1. Бобылев С.Н., Бурлакова Е.А., Ваган И.С., Васильев И.В., Волков И.Н., Гохберг Л.М. и др. *Российский статистический ежегодник*. 2022; 76.
4. Кириязи Т.С., Ермаков А.В., Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Степанова Т.В., Лойко Д.Д., Кузнецова Н.А., Иванов А.Н. Влияние микрокамерных раневых покрытий на динамику микроциркуляторных реакций в зоне полнослойного дефекта кожи у белых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21(2): 43-50. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-43-50>
5. Иванов А.Н., Ермаков А.В., Ленгерт Е.В., Степанова Т.В., Савкина А.А., Кириязи Т.С. *Раневое микрокамерное покрытие из полилактоида и способ его получения*. Патент №2023117375/04(037127); заявл. 30.06.2023. Решение о выдаче от 12.12.2023.
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.
16. Харечкина Е.С., Никифорова А.Б. Механизмы генерации активных форм кислорода при пермеабиллизации митохондриальных мембран. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 4. <https://doi.org/10.17513/spno.27719>
24. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатиотрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Biochemistry (Moscow)*. 2014; 79(13): 1562-83.

27. Зиятдинова Г.К., Будников Х.К. Природные фенольные антиоксиданты в биоаналитической химии: современное состояние и перспективы развития. *Russ chem rev.* 2015; 84(2): 194–224.

References

- Bobylev S.N., Burlakova E.A., Vagan I.S., Vasiliev I.V., Volkov I.N., Gohberg L.M., et al. M. *Russian Statistical Yearbook. [Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik].* 2022; 76. (In Russian)
- Verdolino D.V., Thomason H.A., Fotticchia A., Cartmell S. Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. *Emerg Top Life Sci.* 2021; 5(4): 523–37.
- Bi H., Feng T., Li B., Han Y. In vitro and in vivo comparison study of electrospun PLA and PLA/PVA/SA fiber membranes for wound healing. *Polymers (Basel).* 2020; 12(4): 839.
- Kiriiazi T.S., Ermakov A.V., Savkina A.A., Lengert E.V., Stepanova T.V., Loiko D.D., et al. The microchamber wound coatings effect on the microcirculatory reactions dynamics in the full-thickness skin defect area in white rats. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2022; 21(2): 43–50. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-43-50> (In Russian)
- Ivanov A.N., Ermakov A.V., Lengert E.V., Stepanova T.V., Savkina A.A., Kiriyaizi T.S. *Wound microchamber coating made of polylactide and method for its production. [Ranevoe mikrokamernoe pokrytie iz polilaktida i sposob ego polucheniya].* Patent 2023117375/04(037127), RF; 2023. (In Russian)
- 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. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki.* 2022; 3(63): 93–109. (In Russian)
- Deng L., Du C., Song P., Chen T., Rui S., Armstrong D.G., et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 8852759. Published 2021 Feb 4. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
- 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.
- Zhu G., Wang Q., Lu S., Niu Y. Hydrogen Peroxide: A Potential Wound Therapeutic Target?. *Med Princ Pract.* 2017; 26(4): 301–8. <https://doi.org/10.1159/000475501>
- Lewandowski L., Kepinska M., & Milnerowicz H. The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. *European journal of clinical investigation.* 2019; 49(1): e13036. <https://doi.org/10.1111/eci.13036>
- Nandi A., Yan L.J., Jana C.K., Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2019; 9613090. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Comini M.A. Measurement and meaning of cellular thiol: disulfide redox status. *Free radical research.* 2016; 50(2): 246–71. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1110241>
- Antonucci S., Di Sante M., Tonolo F., Pontarollo L., Scalco V., Alano P., et al. The determining role of mitochondrial reactive oxygen species generation and monoamine oxidase activity in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(7): 531–50. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7929>
- Filipovic M.R., Koppenol W.H. The Haber-Weiss reaction – The latest revival. *Free Radic Biol Med.* 2019; 145: 221–2. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.017>
- Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection. *Biomolecules.* 2023; 13(9): 1291. Published 2023 Aug 24. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>
- Kharechkina, Ekaterina & Nikiforova, A.B. Mechanisms of reactive oxygen species production upon permeabilization of mitochondrial membranes. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 4. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.27719>
- Tokuda E., Marklund S.L., Furukawa Y. Prion-like properties of misfolded Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis: update and perspectives. *Yakugaku Zasshi.* 2019; 139(7): 101519. <https://doi.org/10.1248/yakushi.18-00165-5>
- Zelko I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology & medicine.* 2002; 33(3): 337–49. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00905-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00905-x)
- Zheng M., Liu Y., Zhang G., Yang Z., Xu W., Chen Q. The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(9): 1675. Published 2023 Aug 27. <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
- Eleutherio E.C.A., Silva Magalhaes R.S., de Araujo Brasil A., Monteiro Neto J.R., de Holanda Paranhos L. SOD1, more than just an antioxidant. *Arch Biochem Biophys.* 2021; 697: 108701. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108701>
- Hur J., Kang E.S., Hwang J.S., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ -mediated upregulation of catalase helps to reduce ultraviolet B-induced cellular injury in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2021; 103(3): 167–75. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.08.003>
- Chakravarti R., Gupta K., Majors A., Ruple L., Aronica M., Stuehr D.J. Novel insights in mammalian catalase heme maturation: effect of NO and thioredoxin-1. *Free Radic Biol Med.* 2015; 82: 105–13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.030>
- Oliveira P.V.S., Laurindo F.R.M. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(12): 1257–80. Published 2018 Jun 21. <https://doi.org/10.1042/CS20180157>
- Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Biochemistry (Moscow). Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. 2014; 79(13): 1562–83. (In Russian)
- Fadilah N.I.M., Phang S.J., Kamaruzaman N., Salleh A., Zawani M., Sanyal A., Maarof M., Fauzi M.B. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 23; 12(4): 787.
- Cheng M., Hu L., Xu G., Pan P., Liu Q., Zhang Z. Tannic acid-based dual-network homogeneous hydrogel with antimicrobial and pro-healing properties for infected wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023; 227: 113354.
- Ziyatdinova G.K., Budnikov H.C. Natural phenolic antioxidants in bioanalytical chemistry: state of the art and prospects of development. *Russian Chemical Reviews.* 2015; 84 (2): 194–224. (In Russian)
- Loo A.E., Wong Y.T., Ho R., Wasser M., Du T., Ng W.T., et al. Effects of hydrogen peroxide on wound healing in mice in relation to oxidative damage. *PLoS one.* 2012; 7(11): e49215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049215>
- Heck D.E., Shakarjian M., Kim H.D., Laskin J.D., Vetrano A.M. Mechanisms of oxidant generation by catalase. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1203: 120–5. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05603.x>

Сведения об авторах:

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

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

Ермаков Алексей Вадимович, мл. науч. сотр., ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Савкина Ангелина Альбертовна, мл. науч. сотр., ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Степанова Татьяна Вячеславовна, мл. науч. сотр. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Никитина Виктория Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. клин. лаб. диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Ленгерт Екатерина Владимировна, мл. науч. сотр. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

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