

УДК 617-089.844

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Изучение динамики оксидативного стресса в условиях раневого процесса при имплантации внеклеточного коллагенового матрикса

В. И. Никольский¹, А. Д. Захаров², А. В. Шабров³,
А. А. Венедиктов⁴, Ю. А. Глумскова⁵

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

²Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина, Пенза, Россия

³Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

^{4,5}ООО «Кардиоплант», Пенза, Россия

¹nvi61@yandex.ru, ²dart_wood@mail.ru,

³aleksandr_shabrov@rambler.ru, ⁴info@cardioplant.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Вопрос профилактики и лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы является весьма актуальным в настоящий момент. Несмотря на постоянное совершенствование методов, направленных на улучшение результатов лечения гнойно-некротических осложнений у данных пациентов и предотвращение их возникновения, их частота остается на том же уровне. Одним из факторов, влияющих на раневой процесс у пациентов с сахарным диабетом, является наличие оксидативного стресса в области раневого дефекта и в перифокальной зоне. В условиях диабетической ангиопатии эффективность системной фармакотерапии низкая из-за невозможности адекватной доставки лекарственных средств непосредственно в гнойно-некротический очаг, что обуславливает поиск новых методов местного лечения. *Материалы и методы.* Проведено экспериментальное исследование влияния внеклеточного коллагенового матрикса, импрегнированного антиоксидантами на динамику оксидативного стресса в условиях раневого процесса на 36 крысах линии Wistar. В зону созданного дефекта выполнена имплантация внеклеточного коллагенового матрикса, импрегнированного этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Динамику основных показателей в системе прооксиданты-антиоксиданты оценивали на 7, 14 и 30-е сут после имплантации. *Результаты и выводы.* У животных основных групп отмечена положительная динамика в восстановлении баланса в системе перекисного окисления липидов. Таким образом, использование антиоксидантов в составе внеклеточного матрикса и гель-формы позволяет нивелировать явления оксидативного стресса в более короткие сроки.

Ключевые слова: внеклеточный коллагеновый матрикс, антиоксиданты, оксидативный стресс, раневой процесс, сахарный диабет, синдром диабетической стопы

Для цитирования: Никольский В. И., Захаров А. Д., Шабров А. В., Венедиктов А. А., Глумскова Ю. А. Изучение динамики оксидативного стресса в условиях раневого процесса при имплантации внеклеточного коллагенового матрикса // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 4. С. 65–75. doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Studying the oxidative stress dynamics in conditions of wound healing during implantation of an extracellular collagen matrix

V.I. Nikol'skiy¹, A.D. Zakharov², A.V. Shabrov³,
A.A. Venediktov⁴, Yu.A. Glumskova⁵

© Никольский В. И., Захаров А. Д., Шабров А. В., Венедиктов А. А., Глумскова Ю. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia

³Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

^{4,5}Cardioplant LLC, Penza, Russia

¹nvi61@yandex.ru, ²dart_wood@mail.ru,

³aleksandr_shabrov@rambler.ru, ⁴info@cardioplant.ru

Abstract. *Background.* The issue of prevention and treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome is very relevant now. Despite the constant improvement of methods aimed at improving the results of treatment of purulent-necrotic complications in these patients and preventing their occurrence in general, their frequency remains at the same level. One of the factors affecting the wound process in patients with diabetes mellitus is the presence of oxidative stress in the area of the wound defect and in the perifocal zone. In conditions of diabetic angiopathy, the effectiveness of systemic pharmacotherapy is due to the impossibility of adequate delivery of drugs directly to the purulent-necrotic focus, which leads to the search for new methods of local treatment. *Materials and methods.* An experimental study of the effect of extracellular collagen matrix impregnated with antioxidants on the dynamics of oxidative stress in the conditions of wound process on 36 Wistar rats was carried out. An extracellular collagen matrix impregnated with ethylmethylhydroxypyridine succinate was implanted into the area of the created defect. The dynamics of the main indicators in the pro-oxidants-antioxidants system was evaluated on the 7th, 14th and 30th days after implantation. *Results and conclusions.* The animals of the main groups showed positive dynamics in restoring balance in the lipid peroxidation system. Thus, the use of antioxidants as part of the extracellular matrix and gel form makes it possible to neutralize the phenomena of oxidative stress in a shorter time.

Keywords: extracellular collagen matrix, antioxidants, oxidative stress, wound process, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome

For citation: Nikol'skiy V.I., Zakharov A.D., Shabrov A.V., Venediktov A.A., Glumskova Yu.A. Studying the oxidative stress dynamics in conditions of wound healing during implantation of an extracellular collagen matrix. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2023;(4):65–75. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-7

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в мире неуклонно растет. На сегодня ему подвержено около 9 % взрослого населения планеты. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных, обращаемость за медицинской помощью по причине сахарного диабета в течение последних 15 лет увеличилась в 2 раза (с 2 млн в 2000 г. до более 4 млн в 2015 г.) [1]. Опасность данного заболевания заключается в том, что более 59 % пациентов не знают о своем диагнозе, или патологию выявляют слишком поздно. Следовательно, данные пациенты не получают лечения, что приводит к развитию тяжелых сосудистых осложнений и высокому уровню смертности [2, 3].

Данная категория пациентов подвержена высокому риску такого осложнения, как синдром диабетической стопы (СДС). Встречаемость СДС колеблется в диапазоне 20–80 % пациентов, страдающих СД [4]. В основе развития осложнения лежат диабетические ангиопатия, нейропатия и остеоартропатия с образованием трофических язв и их последующим хроническим инфицированием. Кроме того, существует вероятность инфицирования ран,

полученных в результате травматического воздействия, а также послеоперационных ран. Прогрессирование гнойно-некротического процесса довольно часто является причиной ампутации нижних конечностей с дальнейшей пятилетней выживаемостью после операции 30–70 % [5, 6]. Подобные операции непременно заканчиваются инвалидизацией пациента [5, 7].

Лечение СДС требует многофакторного подхода. Обязательными компонентами терапии являются коррекция гликемии, восстановление кровотока в пораженной конечности, разгрузка конечности, а также рациональная антибактериальная и локальная терапия [8].

Одним из компонентов патогенетической терапии гнойно-некротических осложнений СДС является коррекция оксидативного стресса, играющего не последнюю роль в динамике раневого процесса. На фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты гидроксильные радикалы $\text{OH}^\cdot$ запускают вторичные свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов мембран клеток как в области раневого дефекта, так и в клетках перифокальной зоны. В результате фаза воспаления удлиняется, и, следовательно, замедляется переход процесса из одной фазы в другую, что в целом тормозит заживление раны [9].

Стоит отметить, что в условиях диабетической ангиопатии эффективность системной медикаментозной терапии может быть заметно снижена за счет невозможности адекватной доставки лекарственных средств непосредственно в гнойно-некротический очаг. В связи с этим обоснован поиск новых методов местного лечения в дополнение к стандартной многокомплексной терапии.

Цель работы – изучение влияния внеклеточного коллагенового матрикса (ВКМ), импрегнированного антиоксидантным препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол) на динамику оксидативного стресса в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на животных в соответствии с приказом Минздрава СССР от 11.10.1983 и № 267 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Washington D. C., 1996) и требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986), принципами ГОСТ 33044-2014 «Надлежащая лабораторная практика». Экспериментальное исследование выполняли на базе ООО «Центр доклинических исследований», г. Пенза. На проведение эксперимента было получено разрешение локального этического комитета Медицинского института Пензенского государственного университета (протокол № 5 от 28.01.2022).

Для эксперимента были выбраны 36 половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой от 200 до 400 г. Последние были разделены на три равные группы по 12 особей в каждой.

Группа 1 являлась контрольной, животным выполняли имплантацию нативного ВКМ без импрегнации какими-либо препаратами. В группе 2 животным укладывали лишь листовую форму ВКМ, импрегнированного антиоксидантами. Животным группы 3 в зону раневого дефекта выполняли ап-

пликацию коллагенового геля из матрикса, импрегнированного антиоксидантом с последующей имплантацией поверх геля листовой формы нативного ВКМ.

На первом этапе эксперимента проводили моделирование раневого дефекта с последующей имплантацией ВКМ. Под общей анестезией выполняли продольный разрез длиной 2 см по срединной линии спины крысы, далее выделяли подкожный карман до 2×2 см, в который устанавливали ВКМ. Фиксацию матрикса к окружающим тканям не проводили. Далее раневой дефект закрывали узловыми кожными швами и накладывали асептическую повязку. Для устранения побочных эффектов наркоза и пробуждения крысам вводили 10 % раствор кофеина бензоата внутримышечно в дозировке 1 мл. В течение 30 мин после окончания вмешательства контролировали состояние животных до выхода из наркоза.

В послеоперационном периоде проводили динамическое наблюдение за состоянием послеоперационных ран и оценку двигательной активности. Связанных с наркозом осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено.

У экспериментальных животных основных и контрольной групп выполняли забор крови до имплантации ВКМ, а также на 7, 14, 30-е сут после имплантации с последующим центрифугированием на аппарате ELMi CM-70 при 1000 об/мин в течение 3 мин. Полученные образцы сыворотки крови замораживали при температуре -20°C .

Из эксперимента животных выводили путем передозировки средств для анестезии через 7, 14 и 30 сут после операции в соответствии с Конвенцией по защите животных, принятой Советом Европы в 1986 г.

На следующем этапе эксперимента проводили биохимическое исследование собранных образцов сыворотки крови животных с оценкой следующих параметров:

- уровня диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК);
- уровня каталазы;
- уровня церулоплазмينا (ЦП);
- уровня супероксиддисмутазы (СОД).

Все полученные пробы фотометрировали на спектрофотометре СФ-103.

Для определения ДК и ТК к 0,2 мл плазмы крови животных добавляли 2 мл гептан-изопропанольной смеси в соотношении 1:1, после чего смесь встряхивали в течение 5 мин. Далее гептан-изопропанольные фракции переносили в чистые пробирки и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. На следующем этапе 0,5 мл верхней гептановой и нижней изопропанольной смеси переносили в чистые пробирки и добавляли 2 мл 96 % раствора этанола [3].

Уровень каталазы определяли посредством реакции полученной сыворотки крови с 0,03 % раствором перекиси водорода. В холостую пробу добавляли дистиллированную воду вместо сыворотки крови. Остановку реакции осуществляли добавлением к полученному раствору 1 мл 4 % молибдата аммония. Интенсивность окраски измеряли на длине волны 410 нм против контроля на реактивы (2 мл воды, 0,1 мл исследуемой жидкости, 1 мл молибдата аммония). Активность каталазы рассчитывали по формуле

$$E = (A_{\text{хол.пр}} - A_{\text{оп.пр}}) / v \cdot t \cdot k,$$

где $A_{\text{хол.пр}}$, $A_{\text{оп.пр}}$ – активность холостой и опытной проб соответственно; $k = 22,2 \cdot 10^3 \text{ мм}^{-1} \text{ СМ}^{-1}$; t – время (600 с); v – объем исследуемой жидкости (0,1 мл) [3].

Активность СОД определяли по ингибированию скорости восстановления тетразолия нитросинего в неэнзиматической системе феназинметасульфата и НАД-Н. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимого для 50 % ингибирования восстановления тетразолия нитросинего [3].

Уровень ЦП определяли методом, основанным на окислении р-фенилендиамина при участии данного фермента. Ферментативную реакцию останавливали добавлением фторида натрия. По оптической плотности образующихся продуктов судили о концентрации церулоплазмينا [10].

Для обработки полученных результатов использовали статистические пакеты «BioStat 2021», версия 7. Достоверность различий между группами проверяли с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова. Различия были достоверны при 95 % пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Через 7 сут после имплантации в группе 1 отмечено уменьшение активности СОД, что свидетельствовало об инактивации фермента при процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 активность СОД в сравнении с показателями до имплантации ВКМ практически не изменилась ($p > 0,05$), что говорило о низком расходе фермента в присутствии антиоксидантов, импрегнированных в ВКМ.

Через 14 сут после имплантации во всех группах зафиксирована минимальная активность СОД, которая объясняется невозможностью восстановления фермента в необходимой концентрации. Полученный результат свидетельствовал о прогрессировании процессов ПОЛ. В группе 1 отмечалась самая низкая концентрация СОД (минимальное значение – 0,12 УЕ/мг белка) ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 показатели СОД в этот период статистически не отличались ($p > 0,05$).

Через 30 сут после имплантации во всех группах отмечали восстановление активности СОД до значений, зафиксированных до стрессового воздействия. В группах 2 и 3 активность фермента статистически не отличалась, однако была выше, чем в группе 1 в данном периоде ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более высоких темпах восстановления баланса в системе антиоксиданты-прооксиданты. Динамика активности СОД представлена на рис. 1.

При исследовании ЦП отмечено повышение концентрации во всех трех группах через 7 сут после имплантации как за счет активизации механизмов воспалительного ответа, так и активизации окислительных процессов. Статистической разницы между значениями в группах не выявлено ($p > 0,05$).

Через 14 сут после имплантации во всех группах зафиксировано снижение уровня фермента по сравнению с предыдущим периодом, что свидетельствовало об уменьшении воспалительной реакции и постепенном восстановлении окислительно-восстановительного баланса. Максимальное значе-

ние ЦП отмечено в группе 1 (386 мг/л), минимальное – в группе 3 (317,625 мг/л). При сравнении показателей в группах выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$).

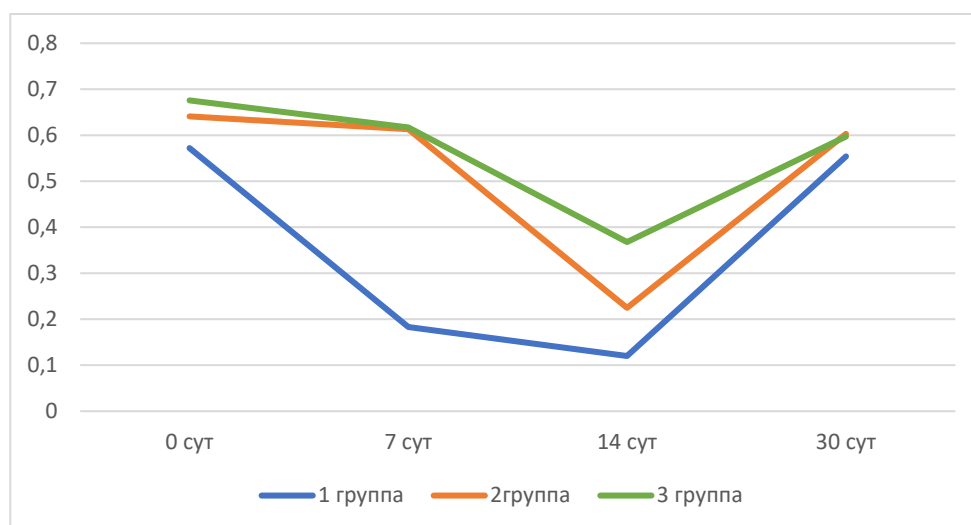


Рис. 1. Активность супероксиддисмутазы до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При дальнейшем исследовании отмечено продолжение окислительных процессов в группе 1 на 30-е сут после имплантации, так как показатель ЦП в данной группе оставался максимальным в сравнении с остальными. В группе 3 активность фермента была минимальной ($p < 0,05$), что говорит о восстановлении баланса в системе ПОЛ. В группе 2 уровень ЦП выше на 15,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой 3 (рис. 2).

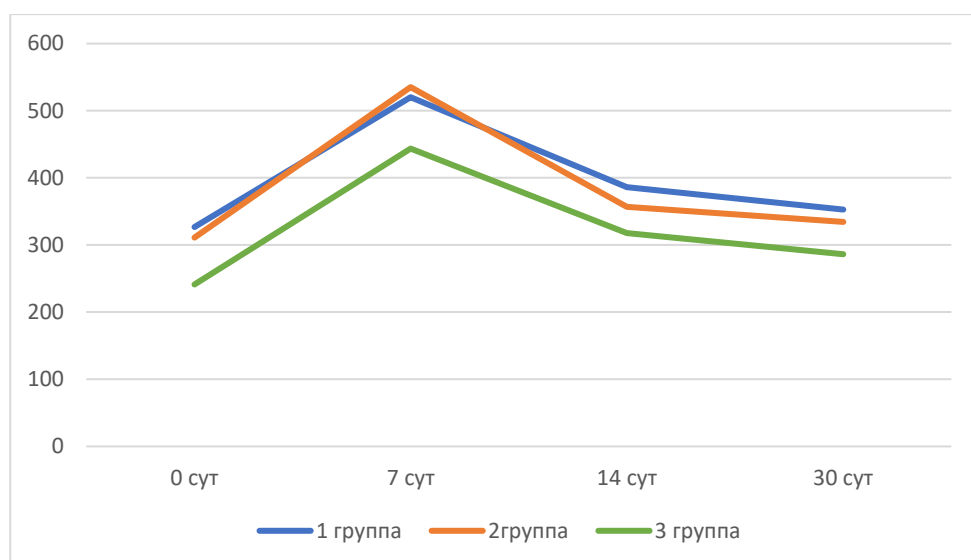


Рис. 2. Активность церулоплазмينا до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При исследовании каталазы через 7 сут во всех группах было зафиксировано повышение концентрации фермента как следствие активизации процессов воспалительного ответа и ПОЛ. Максимальный показатель каталазы отмечали в группе 1 ($p < 0,05$), что говорит о наибольшей выраженности воспалительных изменений и реакций ПОЛ при имплантации ВКМ без импрегнации антиоксидантами. В то же время в группах 2 и 3 при сравнении показателей не выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

К 14-м сут в группе 1 было отмечено повышение уровня каталазы, что свидетельствовало о продолжающейся воспалительной реакции и преобладании окислительных процессов над восстановительными. В группах 2 и 3 наблюдали снижение активности фермента, причем значение в группе 3 было на 35 % ниже в сравнении с группой 2 ($p < 0,05$).

На 30-е сут отмечено снижение активности каталазы в группе 1, однако концентрация осталась высокой в сравнении с другими группами за счет сохранения воспалительной реакции и прогрессирования ПОЛ ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 активность была минимальной (рис. 3), что также свидетельствует о достижении баланса в системе ПОЛ, при этом статистически значимого различия значений при сравнительном исследовании данных групп не выявлено ($p > 0,05$).

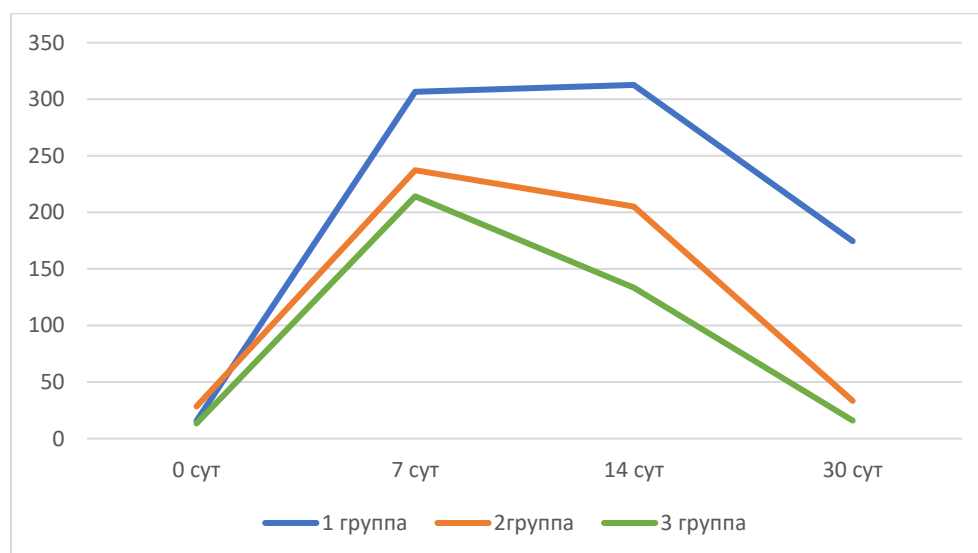


Рис. 3. Активность каталазы до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

При исследовании диеновых и триеновых конъюгатов на 7-е сут во всех группах зафиксировано повышение активности ферментов, что связано с активизацией процессов ПОЛ. Показатели в разных группах колебались в диапазоне 1,91–2,28 УЕ/мл ($p > 0,05$).

Через 14 сут после имплантации в группах 2 и 3 отмечали снижение концентрации ДК и ТК, статистически значимой разницы при сравнении показателей данных групп не выявлено ($p > 0,05$). Максимальную активность фермента наблюдали в группе 1 ($p < 0,05$).

На 30-е сут в группе 1 сохранялись высокие уровни ДК и ТК, что обусловлено продолжающимися окислительными процессами ($p < 0,05$). В группах 2 и 3 отмечено снижение активности ферментов до значений, предшествующих стрессовому воздействию (рис. 4, 5), причем в группе 3 показатели ДК и ТК были ниже на 56,7 и 55,3 % соответственно ($p < 0,05$).

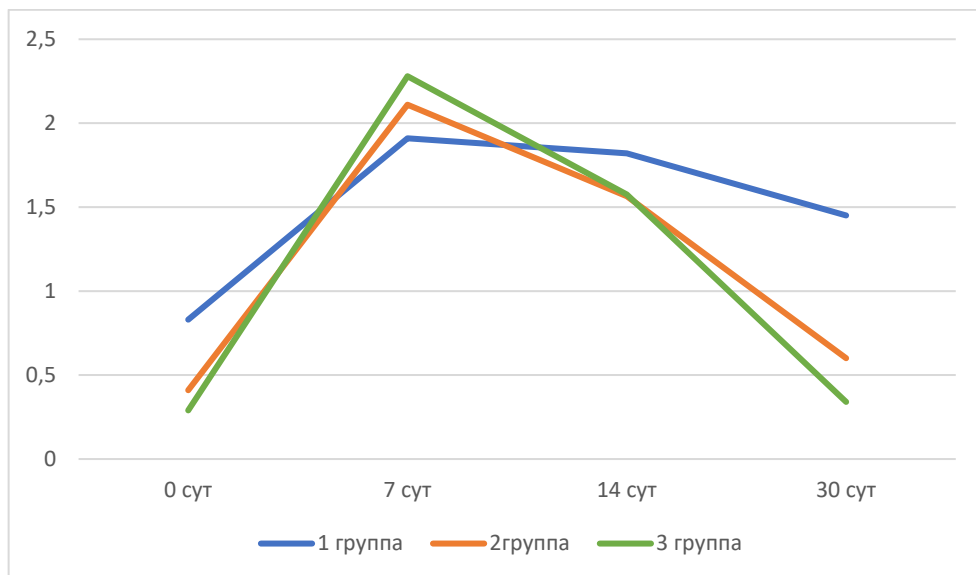


Рис. 4. Концентрация диеновых конъюгатов до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

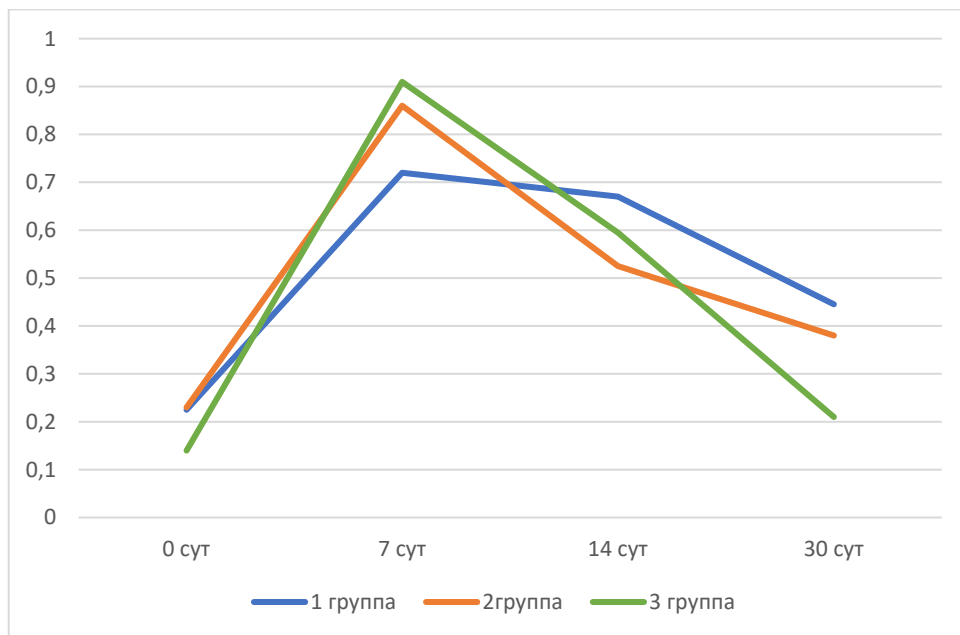


Рис. 5. Концентрация триеновых конъюгатов до и через 7, 14, 30 сут после имплантации внеклеточного матрикса

Заключение

Выявлена положительная динамика в восстановлении баланса системы ПОЛ во всех исследуемых группах к 30-м сут исследования. Отмечено восстановление активности ферментов до значений, зафиксированных до стрессового воздействия.

Использование этилметилгидроксипиридина сукцината в составе матрикса и гель-формы позволяет ускорить восстановление баланса в системе ПОЛ, нивелировать явления оксидативного стресса. Так, активность ЦП и каталазы на 14-е сут исследования в группах 2 и 3 ниже, чем в группе 1, активность СОД выше, концентрация ДК и ТК в группах, которым выполнена имплантация ВКМ, импрегнированного антиоксидантами, значительно ниже, чем при имплантации нативного ВКМ. Активность СОД на 7-е сут исследования оказалась ниже в группе 1.

При использовании коллагенового геля из матрикса отмечена более выраженная положительная динамика. Значения ЦП, ДК и ТК на 14-е и 30-е сут были ниже, чем у группы животных, которым выполняли имплантацию листовой формы ВКМ, импрегнированной антиоксидантами, что обусловило более быстрое восстановление в системе прооксиданты-антиоксиданты и, таким образом, способствовало купированию оксидативного стресса.

Список литературы

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. [и др.]. Результаты реализации программы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Т. 16, № 2S. С. 1–48. doi: 10.14341/2072-0351-3879
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 5–23. doi: 10.14341/dm201535-22
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7 ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2015.
4. Корейба К. А., Минабутдинов А. Р. Предложения по применению классификаций при диагностике синдрома диабетической стопы в практике хирурга // Практическая медицина. 2016. № 1 (93). С. 123–125. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predlozheniya-po-primeneniyu-klassifikatsiy-pri-diagnostike-sindroma-diabeticheskoy-stopu-v-praktike-hirurga> (дата обращения: 05.03.2023).
5. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты // Терапевтический архив. 2016. № 88 (10). С. 4–8.
6. Wukich D. K. [et al.]. Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients With and Without End-Stage Renal Disease // Foot Ankle Int. 2017. Vol. 1. P. 107–110.
7. Ступин В. А., Силина Е. В., Горский В. А. [и др.]. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2018. № 6. С. 91–100.
8. Токмакова А. Ю., Доронина Л. П., Страхова Г. Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. 2010. № 4. С. 63–68.
9. Олифирова О. С., Козка А. А. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических ран // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 2. С. 21–23.
10. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Минск : Беларусь, 1982. 366 с.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I. et al. Results of the implementation of the “Diabetes Mellitus” program of the federal target program “Prevention and Control of

- Socially Significant Diseases 2007–2012”. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2013;16(2S):1–48. (In Russ.). doi: 10.14341/2072-0351-3879
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status in 2014 and development prospects. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2015;18(3):5–23. (In Russ.). doi: 10.14341/dm201535-22
 3. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7 ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
 4. Koreyba K.A., Minabutdinov A.R. Proposals for the use of classification in the diagnosis of diabetic foot syndrome in surgical practice. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2016;(1):123–125. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/predlozheniya-po-primeneniyu-klassifikatsiy-pri-diagnostike-sindroma-diabeticheskoy-stopoy-v-praktike-hirurgii> (accessed 05.03.2023).
 5. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: arguments and facts. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;(88):4–8. (In Russ.)
 6. Wukich D. K. et al. Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients with and without End-Stage Renal Disease. *Foot Ankle Int*. 2017;1:107–110.
 7. Stupin V.A., Silina E.V., Gorskiy V.A. et al. Efficacy and safety of local application of collagen biomaterial in the complex treatment of diabetic foot syndrome (results of a multicenter randomized clinical trial). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2018;(6):91–100. (In Russ.)
 8. Tokmakova A.Yu., Doronina L.P., Strakhova G.Yu. Chronic wounds and diabetes mellitus: modern concept and prospects for conservative treatment. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2010;(4):63–68. (In Russ.)
 9. Olifirova O.S., Kozka A.A. Antioxidants in the complex treatment of purulent-necrotic wounds. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2015;(2):21–23. (In Russ.)
 10. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po klinicheskoy khimii. 2-e izd., pererab. i dop. = Handbook of Clinical Chemistry. The 2nd edition, revised and supplemented.* Minsk: Belarus', 1982:366. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Артём Дмитриевич Захаров

ассистент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40); врач-хирург
отделения гнойной хирургии,
клиническая больница № 6
имени Г. А. Захарьина (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 7)

E-mail: dart_wood@mail.ru

Artem D. Zakharov

Assistant of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia);
surgeon of the department of purulent
surgery, Clinical Hospital No. 6 named
after G.A. Zakharyin (7 Stasova
street, Penza, Russia)

Александр Валерьевич Шабров

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40); врач-хирург,
Пензенская областная клиническая
больница имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

E-mail: aleksandr_shabrov@rambler.ru

Aleksandr V. Shabrov

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); surgeon, Penza Regional
Clinical Hospital named after
N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Алексей Александрович Венедиктов

кандидат биологических наук,
исполнительный директор
ООО «Кардиоплант» (Россия, г. Пенза,
ул. Центральная, 1В)

E-mail: info@cardioplant.ru

Aleksey A. Venediktov

Candidate of biological sciences,
executive director of Cardioplant LLC
(1V Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Юлия Александровна Глумскова

старший инженер-исследователь,
заведующий исследовательской
лабораторией, ООО «Кардиоплант»
(Россия, г. Пенза, ул. Центральная, 1В)

E-mail: info@cardioplant.ru

Yuliya A. Glumskova

Senior research engineer, head
of the research laboratory, Cardioplant LLC
(1V Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 25.08.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023