

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И ЛОКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Шперлинг М.И.¹, Кубышкин А.В.¹, Урюпин К.И.²

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО

«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Гипотезой исследования явилось предположение, что локальная коррекция вторичной альтерации купирует чрезмерную активность воспаления и способствует ранней активации репаративных процессов. Цель – в эксперименте на животных оценить динамику в плазме крови концентрации циркулирующих цитокинов воспаления при остром ишемическом повреждении мягких тканей и после местного действия препарата на основе гиалуроновой кислоты.

У наркотизированных крыс линии Wistar моделировали острое ишемическое повреждение мягких тканей бедра путем механической компрессии тисками в течение 7 ч. После снятия тисков крысы были разделены на 2 группы по 32 особи: контрольную (без лечения) и опытную (через 3 ч после снятия тисков животным в область, граничащую с зоной компрессии, стерильным шприцом вводили препарат на основе гиалуроновой кислоты «Гиалифт-3,5», разведенный 0,9%-ным раствором до конечной концентрации препарата – 1,75%). В плазме крови определяли концентрацию цитокинов, исследовали гистологические срезы мягких тканей в области компрессии.

Выявлено повышение в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-6) в течение всего периода наблюдения (21 сут.), особенно через 7 сут. от момента повреждения. В наибольшей степени эти изменения отмечались у животных в контрольной группе, что проявлялось статистически значимым, относительно значений у интактных крыс, повышением концентрации IL-1β, TNFα и IL-6: в среднем в 7,2; 3,7 и 5,3 раза соответственно. У крыс в опытной группе локальное введение препарата на основе гиалуроновой кислоты уже в ранний период после повреж-

Адрес для переписки:

Кубышкин Анатолий Владимирович
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (365) 255-49-99.
E-mail: kubyshkin_av@mail.ru

Address for correspondence:

Anatolii V. Kubyshkin
Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (365) 255-49-99.
E-mail: kubyshkin_av@mail.ru

Образец цитирования:

М.И. Шперлинг, А.В. Кубышкин, К.И. Урюпин
«Определение уровня провоспалительных цитокинов для оценки репаративного потенциала тканей при ишемическом повреждении и локальной коррекции гиалуроновой кислотой» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 899-906.
doi: 10.46235/1028-7221-16861-DOP

© Шперлинг М.И. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.I. Shperling, A.V. Kubyshkin, K.I. Uryupin “Determination of proinflammatory cytokine levels to assess the reparative potential of tissues in ischemic damage and local correction with hyaluronic acid”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 899-906.
doi: 10.46235/1028-7221-16861-DOP

© Shperling M.I. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16861-DOP

дения ограничивало выраженность воспаления (в плазме крови регистрировали повышенную концентрацию IL-10).

Саногенетическая роль локального введения гиалуроновой кислоты в раневом процессе опосредована купированием воспаления в ранний период повреждения и реализуется в повышении репаративного потенциала тканей по варианту более раннего и значимого формирования мышечно-соединительнотканых регенератов.

Ключевые слова: цитокины, воспаление, гиалуроновая кислота, репарация, ишемическое повреждение, гистологическая характеристика

DETERMINATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS TO ASSESS THE REPARATIVE POTENTIAL OF TISSUES IN ISCHEMIC DAMAGE AND LOCAL CORRECTION WITH HYALURONIC ACID

Shperling M.I.^a, Kubyshkin A.V.^a, Uryupin K.I.^b

^a Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

^b Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The hypothesis of the study was the assumption that local correction of secondary alteration stops excessive inflammation activity and promotes early activation of reparative processes. Objective: in an animal experiment, to evaluate the dynamics in blood plasma of the concentration of circulating inflammatory cytokines in acute ischemic damage to soft tissues and after local action of a hyaluronic acid-based drug.

In anesthetized Wistar rats, acute ischemic damage to the soft tissues of the thigh was simulated by mechanical compression with a vise for 7 hours. After removing the vise, the rats were divided into 2 groups of 32 individuals: control (without treatment) and experimental (3 hours after removing the vise, the drug was injected into the area bordering the compression zone with a sterile syringe based on hyaluronic acid “Hyalift-3.5”, diluted with 0.9% solution to the final concentration of the drug – 1.75%). The concentration of cytokines in blood plasma was determined, histological sections of soft tissues in the compression area were examined.

An increase in the plasma concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-6) was revealed during the entire follow-up period (21 days), especially 7 days after the injury. To the greatest extent, these changes were observed in animals in the control group, which was manifested by a statistically significant increase in the concentration of IL-1 β , TNF α and IL-6, relative to the values in intact rats: on average by 7.2; 3.7 and 5.3 times, respectively. In rats in the experimental group, local administration of a hyaluronic acid-based drug already in the early period after injury limited the severity of inflammation (an increased concentration of IL-10 was recorded in blood plasma).

The sanogenetic role of local administration of hyaluronic acid in the wound process is mediated by the relief of inflammation in the early period of damage and is realized in increasing the reparative potential of tissues according to the variant of earlier and significant formation of musculoskeletal tissue regenerates.

Keywords: cytokines, inflammation, hyaluronic acid, repair, ischemic damage, histological characteristics

Введение

Ишемические повреждения тканей в результате чрезмерного и продолжительного сдавления сопровождаются высокой частотой анатомических дефектов и функциональной неполно-

ценностью после лечения, являются основной причиной осложнений и летальных исходов компрессионной травмы. В основе развивающихся постишемических изменений лежат последовательные процессы: мембраногенный отек, цитоллиз, выброс в кровоток токсических продуктов,

локальное и системное воспаление, направленные на ограничение, устранение и изоляцию агента, вызвавшего нарушение, а также на восстановление тканей в области повреждения, что в сущности представляет раневой процесс [6, 13].

Активация протеолитических ферментов в ране обеспечивает вторичную альтерацию с запуском каскада механизмов воспаления, способствующий усугублению тяжести процесса. С другой стороны, снижение протеолитической активности замедляет деградацию некротических элементов и последующее очищение раны [3]. Причем интенсивность локального повреждения тканей может приводить к выраженным системным изменениям в организме [1].

Учитывая значимость воспаления в рамках пато- и саногенеза при повреждении тканей, основной гипотезой настоящего исследования явилось предположение, что локальная коррекция вторичной альтерации опосредованно купирует чрезмерную активность воспаления и способствует ранней активации репаративных процессов.

В качестве локальной коррекции рассматривается введение в места анатомических дефектов гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты [7, 9]. Гиалуроновая кислота составляет основное вещество внеклеточного матрикса, образует высокогидрофильную среду, участвует в регуляции коллагенообразования, проявляет различные иммунологические свойства [11, 15].

Цель исследования – в эксперименте на животных оценить динамику в плазме крови концентрации циркулирующих цитокинов воспаления при остром ишемическом повреждении мягких тканей и после местного действия препарата на основе гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (программа исследования одобрена Комитетом по этике, протокол № 5 от 25.05.2023 г.). В основе дизайна исследования лежала модель острого ишемического повреждения мягких тканей бедра наркотизированных крыс линии Wistar (внутримышечное введение смеси золетила и ксилазина по 10 мг/кг массы животного каждого препарата) путем механической компрессии тисками в течение 7 ч с последующим (через 3 ч после снятия тисков) введением в область, граничащую с зоной компрессии, препарата на основе гиалуроновой кислоты «Гиалифт-3,5» (Испания) (далее – ГК) [8]. После

моделирования острого ишемического повреждения мягких тканей все крысы были разделены на 2 группы по 32 особи: контрольную (без лечения) и опытную (локальное введение ГК, предварительно разведенную вдвое 0,9%-ным раствором натрия хлорида до конечной концентрации препарата – 1,75%). Для оценки направленности изменений исследуемых показателей была сформирована группа интактных животных (8 особей) без моделирования повреждения. Динамическое наблюдение проводили через 3, 7, 14 и 21 сут. после начала эксперимента. Плазму крови получали из крови наркотизированных декапитированных животных.

Перечень методик, использованных в исследовании, включал определение и оценку:

– уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) и противовоспалительного цитокина (IL-10) в плазме крови (с помощью наборов иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия);

– гистоморфологической картины тканей зоны компрессии (фотографирование микропрепаратов проводили с помощью камеры Canon VJС-1000, Япония).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение типа распределения данных проводили по критерию Шапиро–Уилка. Значимость различий между сравниваемыми выборками определяли с помощью критерия Манна–Уитни (различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате моделирования повреждения к окончанию периода наблюдения (21-е сут) наблюдалась гибель животных: 7 – в контрольной (21,9%) и 5 – в опытной (15,6%), что свидетельствовало о тяжести повреждения.

В результате исследования установлено, что продолжительная механическая компрессия мягких тканей вызвала повышение в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) в течение всего периода наблюдения (21 сут.), особенно через 7 сут. от момента повреждения. В наибольшей степени эти изменения отмечались у животных в контрольной группе в ранние сроки (первые 7 сут. после повреждения). Это проявлялось статистически значимым, относительно значений у интактных крыс, повышением в плазме крови концентрации IL-1 β , TNF α и IL-6: в среднем в 7,2; 3,7 и 5,3 раза соответственно. В дальнейшем соответству-

ющие показатели демонстрировали динамичное снижение, но оставались повышенными даже к исходу периода наблюдения (21-е сут.). Однотипная, но менее выраженная динамика концентрации провоспалительных цитокинов была зарегистрирована у крыс в опытной группе. Так, у крыс, которым локально вводили ГК через 7 сут. после моделирования повреждения в крови, регистрировалось статистически значимо меньшая, по сравнению с животными без локальной коррекции, концентрация IL-1 β , TNF α и IL-6: в среднем в 1,8; 1,4 и 1,3 раза соответственно. В более поздние сроки наблюдения (14-21-е сут. после повреждения) показатели концентрации провоспалительных цитокинов между контрольной и опытной группами не различались, за исключением повышенной концентрации IL-1 у животных в контрольной группе на 14-е сут. наблюдения (табл. 1).

Продолжительная механическая компрессия мягких тканей также вызывала сдвиги значений концентрации в плазме крови противовоспалительного цитокина IL-10. У крыс в контрольной группе после моделирования повреждения отмечалась слабо выраженная тенденция к нарастанию концентрации IL-10 с достижением статистически значимого, относительно значений у интактных крыс, повышения: в среднем в 6 раз. В противоположность динамики провоспалительных цитокинов, наиболее выраженная цитокинемия была зарегистрирована у крыс после введения ГК. Статистически значимый рост значений данного параметра был зарегистрирован уже в начальные сроки наблюдения с пиковым, но меньшим в 1,6 раза, чем в контроле, уровнем на 14-е сут. наблюдения. К окончанию периода наблюдения (21-е сут.) исследуемый параметр сохранял высокие значения у крыс в контрольной и опытной группах, не имея межгрупповых различий (табл. 1).

Таким образом, раннее (через 3 ч после декомпрессии) локальное введение ГК в область, граничащую с зоной компрессии, ограничивало выраженность воспаления. Объяснением тому являются известные факты о физиологической роли гиалуроновой кислоты в обеспечении гомеостаза тканей.

Известно, что продукты протеолиза запускают каскад местных и системных иммунных механизмов, лежащих в основе воспаления. Воспалительная реакция характеризуется активацией процессов свободно-радикального окисления, повышением функциональной активности нейтрофилов, с последующей их миграцией в пораженную область. Лейкоциты, мигрируя в очаг

повреждения, секретируют протеолитические ферменты, способные вызывать деструкцию клеток и тканей в поврежденной области. Матриксные протеиназы участвуют в протеолитической деградации внеклеточного матрикса, оказывают моделирующие эффекты в регуляции ангиогенеза и регулируют процессы репарации [14].

Чрезмерно избыточная неконтролируемая продукция компонентов иммунного ответа, особенно провоспалительных цитокинов, а именно IL-1, IL-6, TNF α , приводит к развитию системной воспалительной реакции, гиперактивации иммунных клеток с повторным высвобождением ими биологически активных веществ и формированием порочного патогенетического круга. Возникновение положительной обратной связи в среде медиаторов приводит к сильному разрушению тканей очага воспаления с распространением процесса на близлежащие тканевые структуры, поступлению провоспалительных цитокинов в кровотоки, генерализации патологического процесса [5].

Структура гиалуроновой кислоты (трехмерные сетки гиалуроновой кислоты, наличие полярных и неполярных сегментов, обеспечивающие формирование ионных связей) обуславливает ее вязкоупругие и гидрофильные свойства, позволяющие удерживать воду в своем окружении [2, 10], что ограничивает выход токсических продуктов рабдомиолиза в кровеносное русло.

Кроме того, снижение проявлений воспалительного ответа под влиянием высокомолекулярной гиалуроновой кислоты ассоциировано с ингибированием выработки макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) посредством подавления транскрипционных факторов NF- κ B и I- κ B α через сайты связывания с молекулами межклеточной адгезии ICAM-1 [12].

Степень устранения флоггена и некротических масс определяет смену спектра цитокинов и медиаторов с провоспалительного (IL-1, TNF α , IL-2 и другие) на противовоспалительный, что обуславливает начало фибробластической стадии воспаления, включающую процессы регенерации тканей [4]. Следовательно, выявленный противовоспалительный эффект ГК в раннюю фазу раневого процесса должен способствовать пролиферативной активности тканей. Данное предположение было подтверждено результатами гистологических исследований.

Через 3 сут после моделирования повреждения на гистологических препаратах мягких тканей зоны компрессии у крыс в контрольной и опытной группе отмечалась картина некроза

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ БЕДРА И ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЛАСТЬ, ГРАНИЧАЩУЮ С ЗОНОЙ КОМПРЕССИИ, ЧЕРЕЗ 3 ЧАСА ПОСЛЕ ДЕКОМПРЕССИИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD PLASMA IN RATS WITH ACUTE ISCHEMIC DAMAGE TO THE SOFT TISSUES OF THE THIGH AND AFTER A LOCAL SINGLE INTRAMUSCULAR INJECTION OF A HYALURONIC ACID-BASED DRUG INTO THE AREA BORDERING THE COMPRESSION ZONE 3 HOURS AFTER DECOMPRESSION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы животных Groups of animals	Сроки исследования, сут. Duration of the study, day	n	Концентрация цитокинов в сыворотке крови, пг/мл Cytokine concentration in blood serum, pg/mL			
			IL-1β	TNFα	IL-6	IL-10
Интактные животные Intact animals		6	7,5 (7,1-8,0)	6,3 (6,2-6,4)	4,4 (4,0-4,7)	3,3 (1,7-4,0)
Контрольная группа Control group	3	6	48,5* (42,6-52,1)	17,4* (15,3-23,0)	28,8* (24,2-32,9)	5,4 (3,3-7,0)
	7	6	54,0* (51,0-56,1)	23,1* (20,2-26,1)	23,1* (21,8-25,9)	6,9 (3,5-10,1)
	14	6	28,4*,*** (26,4-30,7)	16,4*,*** (14,6-18,7)	15,2*,*** (14,7-17,5)	19,8*,*** (17,9-23,7)
	21	7	18,2*,*** (15,4-21,2)	14,6* (11,8-17,2)	13,1* (13,0-15,5)	17,0* (16,2-18,7)
Основная группа (ГК) Main group (HA)	3	6	29,0*,** (26,8-30,7)	11,2*,** (9,1-14,2)	17,0*,** (13,7-19,2)	9,1* (7,9-10,9)
	7	6	30,5*,** (27,8-32,0)	16,1*,** (12,4-18,5)	18,3*,** (15,7-21,8)	9,4* (7,4-12,9)
	14	6	19,0*,**,* (18,7-19,6)	14,1* (13,5-16,1)	13,2* (11,8-15,6)	12,3*,** (10,8-16,0)
	21	9	16,5* (15,1-17,7)	12,4* (9,7-15,1)	11,1* (9,0-13,5)	11,4*,** (10,5-12,6)

Примечание. n – количество животных; ГК – препарат на основе гиалуроновой кислоты; *, **, *** – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с интактными животными / контрольной группой / с предыдущим сроком наблюдения соответственно; Me – медиана; Q_{0,25}-Q_{0,75} – 1-й и 3-й квартили.

Note. n, number of animals; HA, preparation based on hyaluronic acid; *, **, ***, the differences were significant (p < 0.05) compared with intact animals / control group / with the previous observation period, respectively; Me, median; Q_{0,25}-Q_{0,75}, 1st and 3rd quartile.

мышечных волокон в виде «опустошенных» (неокрашенных) фрагментов миосимпласмов. Вместе с тем, межмышечная лейкоцитарная инфильтрация была менее выражена на гистологических срезах у животных с локальным применением ГК. Признаков регенерации (миогистогенеза) не наблюдалось ни в одном из препаратов.

Через 7 сут. после моделирования повреждения в гистологических срезах у крыс в обе-

их группах сохранялись признаки некроза мышечных волокон, но менее распространенные, чем в предыдущие сроки наблюдения. Во всех препаратах заметны признаки регенерации мышечных структур (миогистогенез), показателем которого служило появление на препаратах мышечных трубок и молодых мышечных волокон с извилистыми ходами, равномерно оксифильной саркоплазмой, в которой определяется 5 и более

миоцелл, занимающих преимущественно периферическое положение. Вокруг молодых мышечных структур располагались новообразованная соединительная ткань. Вместе с тем на гистологических препаратах тканей у крыс регенераты содержали большее количество новообразованных мышечных элементов.

Через 14 и 21 сут. после моделирования компрессионного повреждения продолжали формироваться мышечно-соединительнотканые регенераты, сравнительно в большей степени у крыс после локального введения ГК.

Заключение

Динамика уровня цитокинов в плазме крови у крыс при моделировании ишемического повреждения мягких тканей путем механической компрессии характеризуется повышением концен-

трации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) в течение всего периода наблюдения (21 сут.), особенно через 7 сут. от момента повреждения. Локальное введение ГК (через 3 ч после декомпрессии) в область, граничащую с зоной компрессии, ограничивало выраженность воспаления, начиная с раннего периода после повреждения (в плазме крови регистрировали повышение концентрации IL-10). Таким образом, саногенетическая роль локального введения гиалуроновой кислоты в раневом процессе опосредована купированием воспаления в ранний период повреждения и реализуется в повышении репаративного потенциала тканей по варианту более раннего и значимого формирования мышечно-соединительнотканых регенератов.

Финансирование

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Список литературы / References

1. Анисимова Л.В., Харченко В.З., Федосов М.И., Кубышкин А.В. Система протеолиза сыворотки крови в формировании синдрома полиорганной недостаточности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 2016. Т. 6, № 1. С. 4-7. [Anisimova L.V., Kharchenko V.Z., Fedosov M.I., Kubyshekin A.V. The role of proteinase-inhibitory system of blood serum in formation of the syndrome of polyorgan insufficiency. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2016, Vol. 6, no. 1, pp. 4-7. (In Russ.)]
2. Капулер О.М., Галеева А.Г., Сельская Б.Н., Камилов Ф. Гиалуронан: свойства и биологическая роль // Врач, 2015. № 2. С. 25-27. [Kapuler O.M., Galeeva A.G., Selskaya B.N., Kamilov F. Hyaluronan: properties and biological role. *Vrach = Doctor*, 2015, no. 2, pp. 25-27. (In Russ.)]
3. Костина О.В., Преснякова М.В., Кузнецова В.Л. Особенности воспалительного ответа у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами // Клиническая лабораторная диагностика, 2017. Т. 62, № 7. С. 410-413. [Kostina O.V., Presnyakova M.V., Kuznetsova V.L. The characteristics of inflammatory response in patients with acute and persistent non-healing burn wounds. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2017, Vol. 62, no. 7, pp. 410-413. (In Russ.)]
4. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология, 2015. Т. 36, № 5. С. 312-318. [Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya = Immunologiya*, 2015, Vol. 36, no. 5, pp. 312-318. (In Russ.)]
5. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции) // Байкальский медицинский журнал, 2023. Т. 2, № 2. С. 53-64. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Guzovskaiia E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: lecture 1 (alteration, vascular reactions). *Bajkalskiy medicinskiy zhurnal = Baikal Medical Journal*, 2023, Vol. 2, no 2, pp. 53-64. (In Russ.)]
6. Супильников А.А., Девяткин А.А., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», 2016. № 3. С. 144-151. [Supil'nikov A.A., Devyatkin A.A., Pavlova O.N., Gulenko O.N. The morphology of the wound healing process (literature review). *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2016, no. 3, pp. 144-151. (In Russ.)]
7. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Лютов Р.В., Арутюнян А.А., Кузьмина О.Ю. Ранняя локальная коррекция микроциркуляторных и метаболических нарушений при экс-

периментальной травматической ишемии мышц // Политравма, 2021. № 2. С. 94-102. [Shperling I.A., Shulepov A.V., Shperling N.V., Yurkevich Yu.V., Lutov R.V., Arutyunyan A.A., Kuzmina O.Yu. Early local correction of microcirculatory and metabolic disorders in experimental traumatic muscle ischemia. *Politravma = Polytrauma*, 2021, no. 2, pp. 94-102. (In Russ.)]

8. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Кузьмина О.Ю., Арутюнян А.А., Заргарова Н.И. Саногенетические и фармакологические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 2020. Т. 10, № 2. С. 53-60. [Shperling I.A., Shulepov A.V., Shperling N.V., Yurkevich Yu.V., Kuz'mina O.Yu., Arutyunyan A.A., Zargarova N.I. Sanogenetic and pharmacological effects of local application of Hyaluronic acid in experimental soft tissue compression trauma. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 53-60. (In Russ.)]

9. Aya K.L., Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.*, 2014, Vol. 22, no 5, pp. 579-593.

10. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*, 2018, Vol. 10, no. 7, pp. 701-710.

11. Johnson P., Arif A.A., Lee-Sayer S.S.M., Dong Y. Hyaluronan and its interactions with immune cells in the healthy and inflamed lung. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, pp. 2787-2795. doi: 10.3389/fimmu.2018.02787.

12. Lee C.H., Chiang C.F., Kuo F.C., Su S.C., Huang C.L., Liu J.S., Lu C.H., Hsieh C.H., Wang C.C., Lee C.H., Shen P.H. Affiliations High-molecular-weight hyaluronic acid inhibits il-1 β -induced synovial inflammation and macrophage polarization through the GRP78-NF- κ B signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 21, 11917. doi: 10.3390/ijms222111917.

13. Murata I., Miyake Y., Takahashi N., Suzuki R., Fujiwara T., Sato Y., Inoue Y., Kobayashi J., Kanamoto I. Low-dose sodium nitrite fluid resuscitation prevents lethality from crush syndrome by improving nitric oxide consumption and preventing myoglobin cytotoxicity in kidney in a rat model. *Shock*. 2017, Vol. 48, no. 1, pp. 112-118.

14. Pan S.C., Wu L.W., Chen C.L., Shieh S.J., Chiu H.Y. Angiogenin expression in burn blister fluid: implications for its role in burn wound neovascularization. *Ann. Plast. Surg.*, 2018, Vol. 2, no. 80 (2S Suppl. 1), pp. 79-83.

15. Wight T.N. Provisional matrix: A role for versican and hyaluronan. *Matrix Biol.*, 2017, Vol. 60-61, no. 7, pp. 38-56.

Авторы:

Шперлинг М.И. – аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Shperling M.I., Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pathophysiology, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Кубышкин А.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Kubyshkin A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of General and Clinical Pathophysiology, Order of Labor Red Banner S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Урюпин К.И. — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Uryupin K.I., Student, Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 01.04.2024

Отправлена на доработку 03.04.2024

Принята к печати 25.04.2024

Received 01.04.2024

Revision received 03.04.2024

Accepted 25.04.2024