

ХИРУРГИЯ SURGERY

УДК 617.55-001.31

DOI 10.52575/2687-0940-2025-48-1-97-110

Оригинальное исследование

Сравнительное изучение концентрации гидроксипролина в перипротезной капсуле после подкожной имплантации губчатых кровоостанавливающих средств в хроническом эксперименте *in vivo*

Липатов В.А.¹ , Лазаренко С.В.¹ , Иванов А.В.¹ , Кудрявцева Т.Н.² ,
Северинов Д.А.¹ , Денисов А.А.¹ , Андреев П.Ю.¹ ,
Недосекин Р.А.¹ , Ванина А.С.² , Никулочкина В.А.¹ 

¹⁾ Курский государственный медицинский университет,

Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;

²⁾ Курский государственный университет,

Россия, 305000, Курск, ул. Радищева, 33

E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Аннотация. Цель исследования: оценить динамику концентрации гидроксипролина после подкожной имплантации локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vivo*. Исследования проводили на 210 крысах-самцах породы Wistar, разделенных на 7 групп (по 30 особей в каждой). Под ингаляционным наркозом лабораторным животным выполняли разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по лопаточной линии, затем в рану вводили инструмент, формируя карман. В образовавшееся углубление имплантировали образцы согласно разделению на группы. Для оценки концентрации гидроксипролина в динамике животных выводили на 7-е, 14-е и 28-е сутки. После СО₂-индуцированной эвтаназии выделяли область перипротезной капсулы. После пробоподготовки биоматериала определяли концентрацию гидроксипролина усовершенствованным колориметрическим методом. Статистическую значимость отличий определяли путем вычисления критерия Крускала – Уоллиса. Во всех экспериментальных группах выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией 4-гидрокси-L-пролина и сроками выведения. На 28-е сутки наибольшая концентрация гидроксипролина выявлена в экспериментальных группах № 5 (0,0285), 7 (0,0160), 3 (0,0110), а наименьшая – в группах № 4 (0,0058), 6 (0,0058), 2 (0,0078), 1 (0,0082). Данные показатели можно связать с высоким содержанием коллагена в имплантатах, что провоцирует более выраженную местную реакцию макроорганизма. Подкожная имплантация комбинированных кровоостанавливающих губок на основе NaКМЦ и коллагена глубоководного кальмара статистически значимо ($p \leq 0,05$) провоцирует менее выраженную реакцию тканей по сравнению с группами контроля и сравнения.

Ключевые слова: местные кровоостанавливающие средства, реакция тканей, коллагеногенез, перипротезная капсула, гидроксипролин, колориметрический метод

Для цитирования: Липатов В.А., Лазаренко С.В., Иванов А.В., Кудрявцева Т.Н., Северинов Д.А., Денисов А.А., Андреев П.Ю., Недосекин Р.А., Ванина А.С., Никулочкина В.А. 2025. Сравнительное изучение концентрации гидроксипролина в перипротезной капсуле после подкожной имплантации губчатых кровоостанавливающих средств в хроническом эксперименте *in vivo*. *Актуальные проблемы медицины*, 48(1): 97–110. DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-1-97-110

Финансирование: работа выполнена без внешних источников финансирования



Comparative Study of Hydroxyproline Concentration in the Periprosthetic Capsule after Subcutaneous Implantation of Hemostatic Sponges in a Chronic in vivo Experiment

Viacheslav A. Lipatov ¹ , Sergey V. Lazarenko ¹ , Alexander V. Ivanov ¹ ,
Tatyana N. Kudryavtseva ² , Dmitry A. Severinov ¹ , Artyom A. Denisov ¹ ,
Pavel Yu. Andreev ¹ , Rostislav A. Nedosekin ¹ ,
Anastasia S. Vanina ² , Victoria A. Nikulochkina ¹

¹⁾ Kursk State Medical University,

3 K. Marx St., Kursk 305041, Russia;

²⁾ Kursk State University,

33 Radishchev St., Kursk 305000, Russia

E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Abstract. The aim of the study was to evaluate the dynamics of hydroxyproline concentration after subcutaneous implantation of local hemostatic agents in an in vivo experiment. The experiment was carried out on 210 male Wistar rats divided into seven groups (30 animals in each). Under inhalation anesthesia, an incision was made in the skin and subcutaneous fat of laboratory animals along the scapular line, then a tool was inserted into the wound, forming a pocket. Samples were implanted into the resulting depression according to the division into groups. To assess the dynamics of hydroxyproline concentrations, animals were taken out on the 7th, 14th and 28th days. After CO₂-induced euthanasia, the area of the periprosthetic capsule was isolated. After sample preparation of the biomaterial, the concentration of hydroxyproline was determined by chromatographic method. The statistical significance of differences was determined by calculating the Kruskal-Wallis test. In all experimental groups, a direct correlation was revealed between the concentration of 4-hydroxy-L-proline and the timing of elimination. On the 28th day, the highest concentration of hydroxyproline was detected in experimental groups No. 5 (0.0285), 7 (0.0160), 3 (0.0110), and the lowest in groups No. 4 (0.0058), 6 (0.0058), 2 (0.0078), 1 (0.0082). These indicators can be associated with the high collagen content in implants, which provokes a more pronounced local reaction of the macroorganism. Subcutaneous implantation of combined hemostatic sponges based on NaCMC and deep-sea squid collagen statistically significantly ($p \leq 0.05$) provoke a less pronounced tissue reaction compared with control and comparison groups.

Keywords: local hemostatic agents, tissue reaction, collagen genesis, periprosthetic capsule, hydroxyproline, colorimetric method

For citation: Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Ivanov A.V., Kudryavtseva T.N., Severinov D.A., Denisov A.A., Andreev P.Y., Nedosekin R.A., Vanina A.S., Nikulochkina V.A. 2025. Comparative Study of Hydroxyproline Concentration in the Periprosthetic Capsule after Subcutaneous Implantation of Hemostatic Sponges in a Chronic in vivo Experiment. *Challenges in Modern Medicine*, 48(1): 97–110 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-1-97-110

Funding: The work was carried out without external sources of funding

Введение

В современных реалиях исследование коллагеногенеза считается наиболее перспективной и значимой проблемой практической медицины. В особенности важным и нерешенным на настоящем этапе вопросом современной хирургии является контроль динамики образования рубцовой ткани в послеоперационном периоде. Формирование рубцов связывают с избыточным разрастанием соединительной ткани [Ахрарова, Муратходжаева, 2019]. Процесс развивается в результате разрушения соединительнотканых волокон эластического типа, которые в дальнейшем замещаются грубоволокнистыми волокнами коллагена. Продукцию компонентов внеклеточного матрикса, к числу которых также относят и коллаген, осуществляют клетки-фибробласты. Структура биологически активных веществ, продуцируемых фибробластами, зависит от

микроокружения. Так, помимо непосредственного влияния клеток-фибробластов на структуру межклеточного вещества, они находятся в непосредственной зависимости от окружающих их клеток, в том числе и клеток, участвующих в воспалительном процессе. Таким образом, численность фибробластов, непосредственно находящихся в очаге воспаления, непрерывно возрастает. В области этого очага происходит и активация клеток [Симрок, Попова, 2020]. Помимо выше-названной взаимосвязи клеток фибробластического ряда с микроокружением, сами по себе данные клетки способны влиять на синтез белка благодаря имеющимся у них факторам роста. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) являются стимулирующими субстанциями, оказывающими прямое влияние на пролиферацию фибробластов, а также обеспечивающими синтез фибробластами компонентов внеклеточного матрикса. Выделяют следующие виды патологических рубцов: гипертрофические и келоидные. Формирование гипертрофических рубцов происходит в результате избыточной продукции коллагена [Song et al., 2022]. Данный вид патологического рубца характеризуется плотной консистенцией, также несколько возвышается над уровнем нормальной ткани, при этом имеет четко очерченные границы и не сливается с окружающими здоровыми тканями. Гипертрофия рубцовой ткани объясняется рядом причин: наличие малодифференцированных фибробластов непосредственно в ткани рубца, высокая биосинтетическая активность зрелых фибробластов, которая может длительно поддерживаться на высоком уровне за счёт процессов неоангиогенеза. Келоидным рубцом принято считать опухолеподобное разрастание незрелой соединительной ткани, ключевым фактором в развитии которого является неконтролируемая пролиферация клеток фибробластического ряда. Келоидные рубцы отличаются от описанных ранее гипертрофических относительно быстрыми темпами роста, при котором часто наблюдаются парестезии, зуд в области формирующегося келоида, сопровождаемые субъективными болевыми ощущениями. Рубцы не имеют четко очерченных границ, распространяются на окружающие интактные ткани, в результате чего сформировавшийся рубец принимает каплевидную форму. Келоидный рубец не обладает способностью к инволюции [Шалагина и др., 2022]. Патологические келоидные рубцы формируются реже гипертрофических. Так, частота их возникновения варьирует в пределах 4,5–16 %. Келоиды формируются в основном у лиц, находящихся в возрастной группе от 10 до 30 лет, в наиболее подверженных действию травматического фактора областях, а именно: верхние части грудной клетки, спины и предплечий, мочки ушных раковин. Также отмечается зависимость между частотой формирования келоида и расой, так, наибольшая отмечается у темнокожих и азиатов. Избыточное рубцевание приводит к целому ряду тяжелых осложнений: контрактуры, ограничение подвижности конечностей, морфофункциональные изменения органов и тканей, спайкообразование (как результат, развитие спаечной кишечной непроходимости, трубно-перитонеального бесплодия, синдрома острой задержки мочи и т. д.) [Adugani et al., 2021]. Помимо прочего, является актуальной проблема разрастания соединительной ткани в области имплантации медицинских изделий в результате хирургического лечения (сетчатых эндопротезов, локальных кровоостанавливающих средств, полимерных матриц и др.).

Выраженность формирования рубцовой ткани зависит от множества причин: доказана возможность генетической связи через антигены лейкоцитов человека (HLA) B 14, B 21, Bw 16, Bw 35, DR 5 и DQw; эндокринопатии с характерным гормональным дисбалансом [Проходов и др., 2021]. Избыточное рубцевание является результатом глубоких и обширных травм, длительных и вялотекущих воспалительных процессов в послеоперационном периоде. Среди местных факторов, предрасполагающих к данному процессу, являются тканевая гипоксия, нарушение межклеточных взаимодействий, что также характерно после оперативного вмешательства [Райляну, Подолинный, 2019]. В настоящее время, несмотря на достижения в вопросах изучения механизмов заживления ран и формирования рубцовой ткани на гистохимическом и молекулярном уровнях, остается актуальной проблема прогнозирования исхода патологических рубцов [Кулаков, Коган, 2019; Hernandez et al., 2021].



Основным маркером выраженности коллагеногенеза является содержание коллагена в тканях. Для исследования динамики реакции тканей макроорганизма на имплантацию того или иного средства (интенсивность течения формирования рубцовой ткани, темпы неоколлагеногенеза, выраженность воспалительного процесса) применяют методы определения концентрации 4-гидрокси-L-пролина в периимплантационной капсуле [Tanneberger et al., 2021; Hernandez et al., 2022]. Транс-4-гидрокси-L-пролин рассматривается как наиболее специфическая для коллагена, также обеспечивает синтез эластина. На основании вышеописанных фактов следует, что гидроксипролин может использоваться в качестве диагностического маркера в определении метаболизма костной ткани, а также развивающегося фиброза, так как гидроксипролин – главная аминокислота, обеспечивающая синтез компонентов соединительной ткани организма в ходе процесса ремоделирования [Животенко и др., 2019; Antmen et al., 2021]. Несмотря на тот факт, что доля данной аминокислоты в молекуле коллагена составляет менее 14 %, именно 4-гидрокси-L-пролин является маркером выраженности коллагеногенеза, с помощью которого можно оценить темпы формирования рубцовой ткани после оперативного вмешательства, верифицировать дисплазию соединительной ткани, что также является актуальным вопросом современной медицины [Zhuang et al., 2020].

Среди известных методов количественного определения содержания коллагена в биологических тканях и жидкостях используют различные методики аналитической химии, такие как спектрофотометрия, газовая хроматография, спектрофотометрические колориметрические методы измерения, обращенно-фазовая хроматография с предколоночной и постколоночной дериватизацией фенилизотиоцианатом, 2-меркаптоэтанолом, дансилхлоридом и другими дериватизирующими агентами [Zhang et al., 2020]. Однако недостатком спектрофотометрических методов является сложность высокоточного определения содержания гидроксипролина в тканях [Бежин и др., 2019; Савинова и др., 2021]. Известные на сегодняшний день колориметрические методы являются недостаточно показательными, так как ввиду сложности выполнения пробоподготовки дают нестабильные результаты с большим разбросом чисел внутри группы одного исследуемого образца, что напрямую связано с большим содержанием примесей в аналитических пробах [Ерзунов и др., 2021; Липатов и др., 2021]. Для проведения анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии необходимо использование дополнительного оборудования, а именно: защитные предколоники и дорогостоящие дериватизирующие агенты, например, дансилхлорид.

Цель исследования. Оценить динамику концентрации гидроксипролина после подкожной имплантации локальных кровоостанавливающих средств в хроническом эксперименте *in vivo*.

Объекты и методы исследования

В стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ КГМУ Минздрава России выполняли оперативное вмешательство 210 крысам-самцам породы Wistar с массой 250 г. под контролем регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Сформировали 7 групп по 30 животных в каждой (таблица 1). В опытных группах в состав губки к раствору натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы добавлен раствор коллагена, полученный из глубоководного кальмара вида *Dosidicus Gigas*, семейства *Ommastrephinae* и предоставленный ООО «АС РС». Состав, а также процентное соотношение компонентов губки разработаны на кафедре химии Курского государственного университета («Губка кровоостанавливающая комбинированная», заявка на патент РФ № 2023123284 от 07.09.2023 г.).

Для обеспечения анестезиологического пособия использовался ингаляционный масочный наркоз: концентрация изофлурана во вдыхаемой газовой смеси – 2,5 %, поток воздуха – 0,8 л/мин. Применяли наркозный аппарат RWD Life Science R340 Isoflurane (RWD Life Science, Китай).

Таблица 1
Table 1

Распределение лабораторных животных на группы исследования
Distribution of laboratory animals into study groups

Группа экспериментов	Характеристика средства	Производитель
1 группа (опыт)	Губка кровоостанавливающая комбинированная (85 % NaКМЦ, 15 % коллаген)	Совместная разработка Курского государственного университета и Курского государственного медицинского университета, Курск, Российская Федерация
2 группа (опыт)	Губка кровоостанавливающая комбинированная (75 % NaКМЦ, 25 % коллаген)	
3 группа (опыт)	Губка кровоостанавливающая комбинированная (50 % NaКМЦ, 50 % коллаген)	
4 группа (контроль)	Губка кровоостанавливающая на основе NaКМЦ	Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация
5 группа (контроль)	Губка коллагеновая гемостатическая	ООО «Зеленая Дубрава», Российская Федерация
6 группа (сравнение)	Surgicel Fibrillar, 7-слойный гемостатический материал на нетканой основе»	Johnson & Johnson (США)
7 группа (сравнение)	Пластина гемостатическая «Тахокомб»	Takeda (Австрия)

На всех этапах экспериментального исследования были соблюдены международные, а также отечественные нормы гуманного обращения с лабораторными животными, регламентированные следующими документами: ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными; Многосторонние консультации сторон, присоединившихся к Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в научных целях (ETS 123); Резолюция об образовании и обучении персонала, задействованного в работе с лабораторными животными, 3 декабря 1993.; Рекомендации по эвтаназии экспериментальных животных. Документ экспертной группы Европейской комиссии, 1997; Конвенция Совета Европы о защите животных во время международных перевозок (переработанная), ETS N 193.

Во время проведения оперативного вмешательства животное располагалось лежа на животе, с фиксацией конечностей непосредственно к операционному столу. Операционное поле обрабатывалось стандартно трехкратно, после чего производился продольный разрез кожи и подкожной клетчатки вдоль лопаточных линий справа и слева длиной 2 см. В сформированный раневой канал вводили зажим кровоостанавливающий типа «Москит», после чего формировали полость тупым методом и имплантировали в неё один из упомянутых ранее изучаемых образцов (рис. 1).

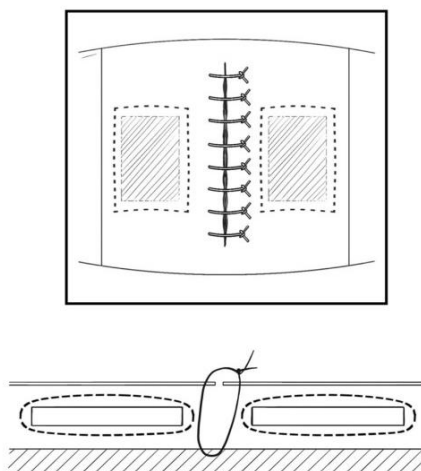


Рис. 1. Схема размещения имплантов в сформированном кармане
Fig. 1. Scheme of implant placement in the formed pocket



Выведение животных из эксперимента производили на 7, 14 и 28 сутки после осуществления хирургического вмешательства, после чего производили аутопсию участка ткани в области имплантации исследуемых образцов.

Первая стадия определения гидроксипролина в тканях заключается в подготовке образцов к проведению колориметрического анализа. Под пробоподготовкой понимается обезжиривание перипротезной капсулы с последующим высушиванием сублимационным способом. Перипротезную капсулу сублимировали с помощью сушилки SCIENTZ 30-F FREEZE DRYER (КНР) в течение 64 часов. Режим лиофилизации делится на 11 рабочих циклов. Каждый цикл в интервале с 1 по 10 имеет продолжительность в 5 часов. Лيوфилизация начинается при температуре -50°C и рабочем давлении 5Па. Каждый цикл (с 1 по 9) температура поднимается на 10°C , давление не меняется. 10 цикл растянут во времени на 9 часов. На данном этапе проводится досушка материала при давлении 5Па.

После сушки аналитические образцы измельчались. Перипротезные капсулы обрабатывались жидким азотом повышенной чистоты (ГОСТ 9293-74, 1 сорт) и измельчались с помощью ножевой мельницы до однородной структуры. Далее аналитические образцы обезжиривались.

Процесс обезжиривания проводили хлорпроизводными метана, такими как хлороформ, хлористый метилен, и углеводородами, такими как гексан, циклогексан, октан. Для этого предварительно измельченные перипротезные капсулы помещались в стеклянные пробирки, добавляли обезжириватели из списка и ставили в термостат на 60 минут при нагреве. Температуру подбирали исходя из температур кипения соответствующего реагента, не доводя его до кипения. Наиболее оптимальным обезжиривающим реагентом был выбран гексан чистотой analytical reagent производства VWR Chemicalis (Франция). Затем аналитические образцы центрифугировали, жидкую фазу сливали, а образцы высушивали в вакуумном сушильном шкафу.

На втором этапе проводили щелочной гидролиз перипротезной капсулы. Щелочной гидролиз проводится растворами щелочи при длительном нагреве и температуре в интервале $90\text{--}95^{\circ}\text{C}$.

Точную навеску подготовленных проб взвешивали с помощью аналитических весов «AND» (Япония), непосредственно в пробирки Eppendorf приливали 10М раствор гидроксида натрия чистоты for analysis производства Thermo Fisher scientific (США). Пробирки помещали в термостат TBD-120 «Biosan» при температуре 90°C и выдерживали в течение 15 часов. Далее после гидролиза пробы постепенно охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10М раствор соляной кислоты чистотой asirug производства компании CDH (Индия). Раствор соляной кислоты прибавляли с помощью стеклянной пипетки по каплям, не допуская вскипания раствора из-за выделяющегося тепла в процессе протекания реакции нейтрализации.

На третьем этапе анализа проводили очистку аналитических образцов от примесей.

Для удаления побочных продуктов реакции, которые могут оказать негативное влияние на оптическую плотность растворов, образцы подвергали высушиванию до постоянной массы.

После этого вносили в пробирки различные растворители: дихлорметан, производства компании CDH чистотой for HPLC, ацетон производства компании PanReas AppliChem чистотой for HPLC, ацетонитрил и тетрагидрофуран чистоты extra pure производства Neofxxx (Германия) метанол (осч, Компонент-Реактив), пиридин производства компании ALDOSA чистотой ХЧ, изопропанол в объеме 1 мл чистоты for HPLC, производства компании PanReas AppliChem (Испания) и ставили в термостат на 60 минут. Температуру подбирали исходя из температур кипения соответствующего реагента, не доводя его до кипения. Во всех пробах с различными растворителями наблюдали нерастворимый осадок органических примесей и неорганических солей.

Для полноценного разделения твердой и жидкой фаз твердую фазу осаждали центрифугированием в микроцентрифуге «Eppendorf 5452 Minispin» (Германия) в течение 0,5 часа и скорости 13 400 g. Если наблюдались взвешенные частицы в пробе или не до конца осевшая твердая фаза, этап повторяли, затем верхний слой-натант переносили в другую пробирку Eppendorf и упаривали досуха. После высушивания образцов до постоянной массы стеклянной

пипеткой на 1 мл 1 класса добавляли 600 мкл соответствующего растворителя, нагревали в течение 60 минут и снова центрифугировали в уже описанном ранее режиме. На этом этапе пробоподготовку образцов считали завершённой.

Четвертый этап включает в себя приготовление растворов для проведения анализа и проведение самого анализа.

Раствор реагента Эрлиха был приготовлен из точной навески диметиламинобензальдегид-пара, чистотой 99,2 % в растворе изопропанол: 37 % соляная кислота в соотношении 70:30.

Раствор Хлорамина Т был приготовлен из точной навески Хлорамина Т производства компании Neofxxx (Германия) и буферного раствора, состоящего из ацетата натрия производства компании Merck (Австрия) и чистотой for analysis, водного раствора уксусной кислоты, гидроксида натрия производства компании Thermo Fisher scientific (США) и чистотой for analysis и лимонной кислоты моногидрата производства компании Merck (Австрия) и чистотой for analysis. pH буферного раствора до значения 6,0 доводили с помощью раствора 10М соляной кислоты.

Далее приступали к проведению анализа.

Жидкую фазу-натант в верхнем слое отбирали дозатором и вносили её в ячейки планшета для иммунологических исследований в объеме 4, 6, 8 мкл. Для построения корреляционного графика отдельно в ячейки вносили стандартный образец транс-4-гидрокси-L-пролина Sigma Aldrich (США) в объеме 0, 2, 4, 6, 8 и 10 мкл и упаривали досуха при температуре 65 °С.

После высушивания наблюдали дефекты ячеек планшета, в которые вносились образцы с применением следующих растворителей: тетрагидрофуран, дихлорметан. Результаты анализа данных ячеек далее не учитывались.

После упаривания в ячейки с анализируемыми образцами вносили по 100 мкл раствора Хлорамина Т и оставляли на 20 минут при комнатной температуре.

Для дериватизации гидроксипролина к образцам добавляли по 100 мкл раствора реактива Эрлиха, накрывали крышкой от планшета, помещали в термостат и проводили реакцию при 65 °С в течение 45 минут при постоянном перемешивании на лабораторном шейкере. Цвет окраски анализируемых образцов изменялся в цветовой гамме от желтого до фиолетового цвета.

Оптическую плотность дериватизированных образцов измеряли при длине волны 540 нм на микропланшетном ридере «AMR-100» («Методика определения содержания гидроксипролина в различных тканях», заявка на патент РФ № 2024103617 от 13.02.2024 г.).

Наибольшую интенсивность окраски анализируемых растворов показали образцы с добавлением изопропилового спирта в качестве растворителя, что свидетельствует о большей экстракции 4-гидрокси-L-пролина, а значит, более корректных результатах.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с применением методик описательной и вариационной статистики при помощи программного продукта «Statistica 13.3 Pro» (Dell Software Company, Round Rock, Texas, США). Вычисляли медианные значения и 25, 75 процентиля. Учитывая большое количество групп исследования, было принято решение в качестве критерия определения уровня статистической значимости выбрать тест Крускала – Уоллиса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали меньшим или равным 0,05 – допустимое для медико-биологических исследований значение.

Результаты и их обсуждение

В ходе анализа полученных данных было установлено, что на 7-е сутки после выполнения вмешательства наибольшая концентрация гидроксипролина содержится в перипротезных капсулах животных в группе № 7, тогда как наименьшее содержание данной аминокислоты определено в контрольной группе № 4 и опытной группе № 1. На 14-е сутки определяется тенденция к увеличению концентрации 4-гидрокси-L-пролина во всех группах исследования. На данном сроке наибольшая концентрация выявлена в группе № 6 (сравнение), а наименьшая отмечается в группе № 2 (опыт). На 28-е сутки в трех группах исследования (№ 1, № 4 и № 6) отмечается снижение концентрации данной аминокислоты. В остальных группах (№ 2, № 3, № 5 и № 7) наблюдается



увеличение концентрации 4-гидрокси-L-пролина. На указанном сроке наибольшее содержание определяется в группе № 5 (контроль), наименьшее – в группе № 4 (контроль) (таблица 2).

Таблица 2
Table 2

Динамика уровня гидроксипролина в тканях перипротезной капсулы, Ме [25; 75]
Dynamics of hydroxyproline level in the tissues of the periprosthetic capsule, Me [25; 75]

Группа	Концентрация 4-гидрокси-L-пролина, мкг / мл		
	7 сутки	14 сутки	28 сутки
Группа № 1 (опыт)	0,0044 [0,0027; 0,006]	0,0090 [0,0089; 0,0092]	0,0082 [0,0079; 0,0083]
Группа № 2 (опыт)	0,0051 [0,0049; 0,0053]	0,0058 [0,0052; 0,0059]	0,0078 [0,0071; 0,0082]
Группа № 3 (опыт)	0,0071 [0,0070; 0,0075]	0,0082 [0,0070; 0,0090]	0,0110 [0,0103; 0,0110]
Группа № 4 (контроль)	0,0051 [0,0040; 0,0068]	0,0110 [0,0104; 0,0114]	0,0058 [0,0055; 0,0064]
Группа № 5 (контроль)	0,0092 [0,0081; 0,0096]	0,0147 [0,0136; 0,0151]	0,0285 [0,0273; 0,0301]
Группа № 6 (сравнение)	0,0086 [0,0084; 0,0091]	0,0151 [0,0134; 0,0163]	0,0058 [0,0038; 0,0064]
Группа № 7 (сравнение)	0,0109 [0,0096; 0,0114]	0,0142 [0,0141; 0,0146]	0,0160 [0,0153; 0,0180]

При анализе концентрации гидроксипролина в тканях периимплантационных капсул на всех сроках эксперимента выявлены статистически значимые отличия между группами исследования, что говорит о различной степени реакции макроорганизма в ответ на внедрение инородных объектов. На 7-е сутки выведения лабораторных животных из эксперимента были обнаружены следующие статистически значимые отличия (таблица 3): между опытными группами № 1 и № 3 ($p = 0,0182$), № 1 и № 5 ($p < 0,0001$), № 1 и № 6 ($p = 0,0002$), № 1 и № 7, $p < 0,0001$. При сравнении на 7-е сутки опытной группы № 2 выявлены статистически значимые отличия с группами № 5 ($p < 0,0001$), № 6 ($p = 0,0009$) и № 7 ($p < 0,0001$). В группе № 3 на 7-е сутки выявлены отличия с группами № 5 ($p = 0,0105$), № 7 ($p = 0,0022$). При сравнении на аналогичном сроке выведения контрольной группы № 4 статистически значимые отличия выявлены с группой № 5 ($p < 0,0001$) и № 7 ($p < 0,0001$).

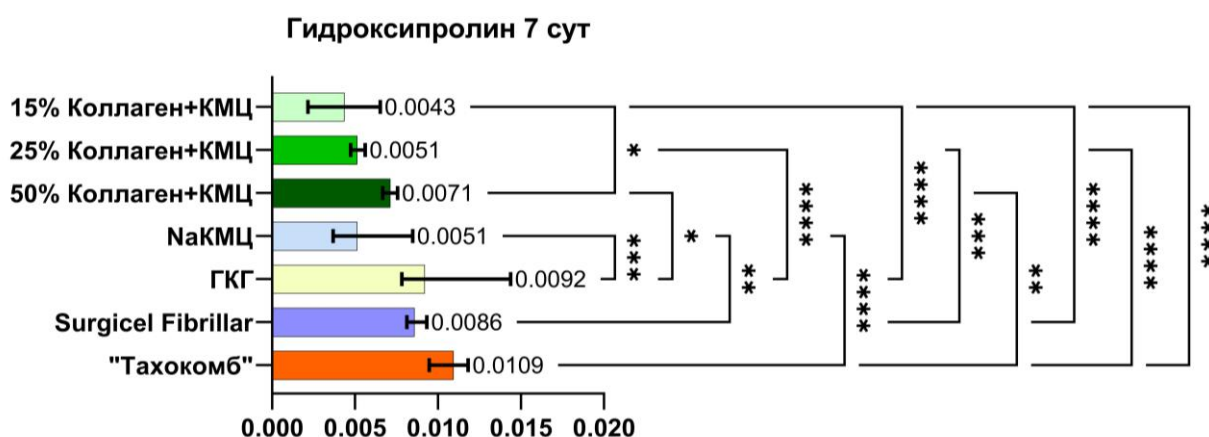


Рис. 2. Уровень статистической значимости концентрации гидроксипролина в исследуемых группах на 7-е сутки

Fig. 2. Level of statistical significance of hydroxyproline concentration in the study groups on day 7

На 14-е сутки после вмешательства также были выявлены статистически значимые отличия между группами исследования. Таким образом, значимость различий отмечается между группами № 1 и № 5 ($p < 0,0001$), № 1 и № 6 ($p = 0,0005$), № 1 и № 7 ($p = 0,003$), № 2 и № 4 ($p = 0,0016$), № 2 и № 5 ($p < 0,0001$), № 2 и № 6 ($p < 0,0001$), № 2 и № 7 ($p < 0,0001$). Также отличия были выявлены в группах № 3 и № 4 ($p = 0,0358$), № 3 и № 5 ($p < 0,0001$), № 3 и № 6 ($p < 0,0001$), № 3 и № 7 ($p = 0,0001$), а также между группами № 4 и № 5 ($p = 0,0076$), № 4 и № 6 ($p = 0,0236$).

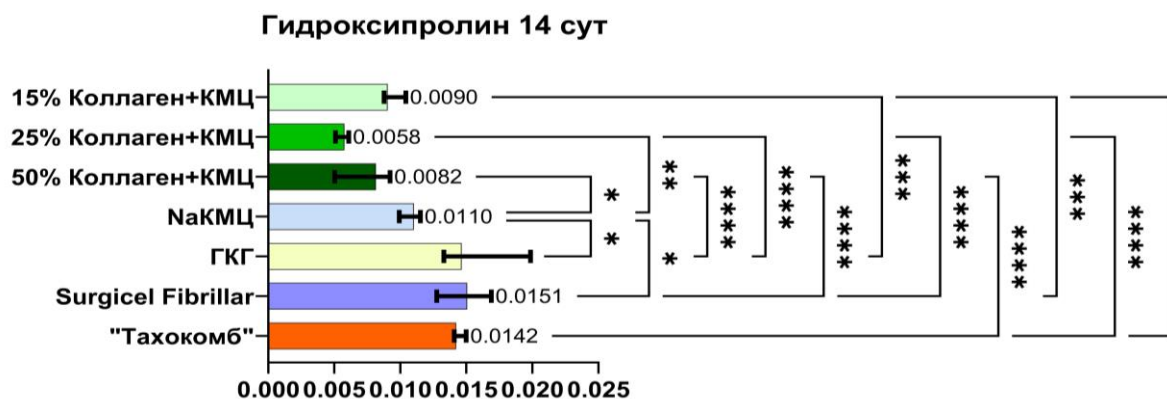


Рис. 3. Уровень статистической значимости концентрации гидроксипролина в исследуемых группах на 14-е сутки

Fig. 3. Level of statistical significance of hydroxyproline concentration in the study groups on day 14

На 28-е сутки после имплантации объектов исследования также прослеживались статистически значимые отличия между группами № 1 и № 4 ($p = 0,021$), № 1 и № 5 ($p = 0,0005$), № 1 и № 6 ($p = 0,0092$), № 1 и № 7 ($p = 0,0176$), № 2 и № 2 и № 5 ($p < 0,0001$), № 2 и № 6 ($p = 0,041$), № 2 и № 7 ($p = 0,0033$), № 3 и № 4 ($p = 0,0016$), № 3 и № 5 ($p = 0,0089$), № 3 и № 6 ($p = 0,0005$). При сравнении контрольных групп и групп сравнения выяснено, что значимые отличия определяются между группами № 4 и № 5 ($p < 0,0001$), № 4 и № 7 ($p < 0,0001$), № 5 и № 6 ($p < 0,0001$), а также между группами № 6 и № 7 ($p < 0,0001$).

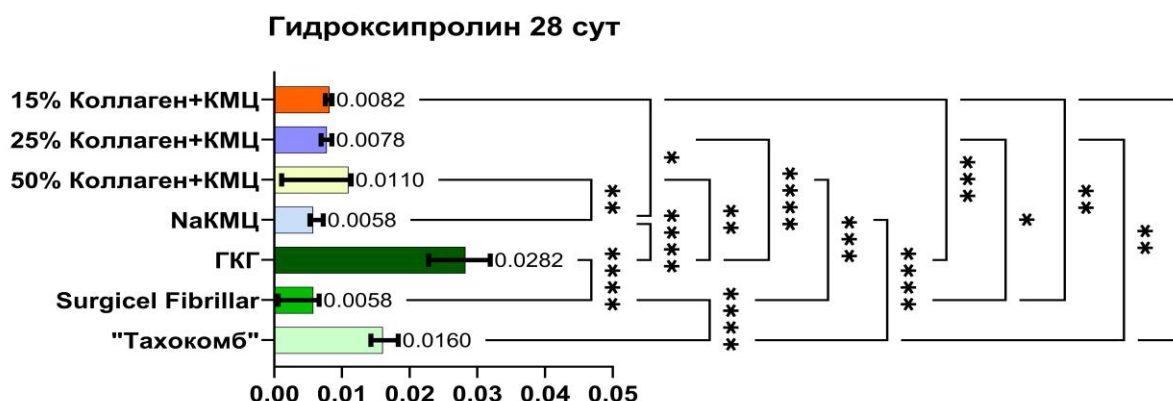


Рис. 4. Уровень статистической значимости концентрации гидроксипролина в исследуемых группах на 28-е сутки

Fig. 4. Level of statistical significance of hydroxyproline concentration in the study groups on day 28

Обсуждение

Во всех группах на различных сроках выявлен рост концентрации данной аминокислоты, что является закономерным, поскольку макроорганизм реагирует на внедрение имплантов выбросом иммунокомпетентных клеток, макрофагов, клеток инородных тел. Выраженность реакции может быть вариабельной в зависимости от состава изделия, подлежащего имплантации.



На 7-е сутки концентрация гидроксипролина возрастает в ряду $1 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7$. Среди исследуемых образцов на данном сроке наименьшую выраженность реакции тканей вызывает губка кровоостанавливающая комбинированная (85 % NaКМЦ, 15 % коллаген), противоположный эффект наблюдается при имплантации пластины кровоостанавливающей «Тахокомб». По мере увеличения срока выведения животных из эксперимента наблюдается следующая динамика: на 14-е сутки содержание гидроксипролина в перипротезной капсуле увеличивается в ряду $2 \rightarrow 3 \rightarrow 1 \rightarrow 4 \rightarrow 7 \rightarrow 5 \rightarrow 6$. На основании полученных данных можно судить о возрастании концентрации аминокислоты на данном сроке, что говорит о продолжающейся реакции тканей макроорганизма на изучаемые импланты, что также является закономерным. Среди опытных групп наиболее хороший результат демонстрирует группа № 2, худший – опытная № 6. На 28-е сутки концентрация гидроксипролина возрастает в ряду $4 \rightarrow 6 \rightarrow 2 \rightarrow 1 \rightarrow 3 \rightarrow 7 \rightarrow 5$. Данный результат связан с темпами биodeградации имплантов. Известно, что производные окисленных форм целлюлозы обладают относительно высокими темпами элиминации из организма, поэтому на крайних сроках эксперимента (28 суток) концентрация гидроксипролина невелика как по отношению к другим группам, так и относительно сроков. С другой стороны, наличие коллагена в небольшом процентном соотношении может играть позитивную роль в стабилизации средства относительно его физических и биологических свойств, а также позволить пролонгировать эффект, обеспечить профилактику спаечного процесса, выступая в качестве барьера между травмированными поверхностями органов серозных полостей организма.

Выводы

В завершение изложения материала можно сделать следующие выводы.

1. При подкожной имплантации опытных образцов комбинированных кровоостанавливающих губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы из коллагена, полученного из глубоководного кальмара вида *Dosidicus Gigas*, семейства *Ommastrephinae*, статистически значимо ($p \leq 0,05$) провоцируют менее выраженную реакцию тканей макроорганизма в ответ на имплантацию по сравнению с группами контроля и сравнения.
2. На 28-е сутки эксперимента концентрация гидроксипролина в перипротезных капсулах группы, где применялась губка кровоостанавливающая комбинированная (75 % NaКМЦ, 25 % коллаген) в 2,3 раза ниже, чем в группе «губка кровоостанавливающая коллагеновая», и в 2 раза ниже, чем в результате использования пластины кровоостанавливающей «Тахокомб». При этом с другими группами исследования статистически значимые отличия не выявлены.
3. Полученные данные позволяют судить о безопасности применения разработанных опытных образцов кровоостанавливающих губок ввиду относительно невыраженной реакции тканей на его имплантацию в организм.

Список литературы

- Ахрарова Ф.М., Муратходжаева А.В. 2019. Определение маркеров метаболизма соединительной ткани методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit) у детей с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани. Журнал Университетская медицина Урала. 2(17): 49–51.
- Бежин А.И., Липатов В.А., Григорьян А.Ю. 2019. Лечение инфицированных ран хитозан-коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином в условиях эксперимента. Медицинский вестник Северного Кавказа. 14(1–2): 159–164. doi:10.14300/mnnc.2019.14005.
- Ерзунов К.А., Румянцев Е.В., Алексахина Е.Л. 2021. Разработка функционального покрытия для определения оксипролина в биологическом. Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности. 4(394): 133–138. doi: 10.47367/0021-3497_2021_4_133.
- Животенко А.П., Кошкарёва З.В., Сорокинов В.А. 2019. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса. Журнал Хирургия позвоночника. 16(3): 74–81. doi: 10.14531/ss2019.3.74-81.

- Кулаков А.А., Коган Е.А., Николенко В.Н. 2019. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при периимплантите и пародонтите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 14(4): 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162.
- Липатов В.А., Северинов Д.А., Пучкова Е.Л. 2021. Опыт исследования различных свойств местных кровоостанавливающих средств. Innova. 1: 20–24. doi: 10.21626/innova/2021.1/03.
- Прохоров Д.В., Щербенёва А.А., Нгема М.В. 2021. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике. Крымский терапевтический журнал. 2: 18–24.
- Райляну Р.И., Подолинный Г.И. 2019. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения. Research'n Practical Medicine Journal. 6(4): 138–150. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-14.
- Савинова Н.В., Данилова О.В., Переведенцева С.Е. 2021. Динамика метаболизма коллагена в тканях крыс с экспериментальным диабетом, протекающим на фоне хронического эмоционального стресса. Молекулярная медицина. 19(4): 52–58. doi: [10.29296/24999490-2021-04-09](https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-09).
- Симрок В.В., Попова И.А. 2020. Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 3(4): 228–232. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.
- Шалагина Т.А., Корчашина А.М., Емельянова Н.Ю. 2022. Особенности диагностики и лечения дисплазии соединительной ткани в клинической практике у больных хирургического и гинекологического профилей. Modern Science. 4(3): 146–149.
- Adugani S., Bannimath G., Sastry P. 2021. A Review on Biomarkers in Clinical Osteoporosis-Significance of Hydroxyproline. Biomedical and Biotechnology Research Journal. 5(3): 245–247.
- Antmen E., Vrana N.E., Hasirci V. 2021 The Role of Biomaterials and Scaffolds in Immune Responses in Regenerative Medicine: Macrophage Phenotype Modulation by Biomaterial Properties and Scaffold Architectures. Biomater Sci. 9(24): 8090–8110. doi: 10.1039/d1bm00840d.
- Hernandez J.L., Park J., Yao S., Blakney A.K., Nguyen H.V., Katz B.H., Jensen J.T., Woodrow K.A. 2021. Effect of Tissue Microenvironment on Fibrous Capsule Formation to Biomaterial-Coated Implants. Biomaterials. 273: 120806. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120806.
- Hernandez J.L., Woodrow K.A. 2022. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. Adv Healthc Mater. 11(9): e2102087. doi: 10.1002/adhm.202102087.
- Song S., Fu.Z., Guan R., Zhao J., Yang P., Li Y., Yin H., Lai Y., Gong G., Zhao S., Yu J., Peng X., He Y., Luo Y., Zhong N., Su J. 2022. Intracellular Hydroxyproline Imprinting Following Resolution of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. Eur. Respir J. 59(5): 2100864. doi: 10.1183/13993003.00864-2021.
- Tanneberger A.M., Al-Maawi S., Herrera-Vizcaíno C., Orlowska A., Kubesch A., Sader R., Kirkpatrick C.J., Ghanaati S. 2021. Multinucleated Giant Cells within the in vivo Implantation Bed of a Collagen-Based Biomaterial Determine its Degradation Pattern. Clin. Oral. Investig. 25(3): 859–873. doi: 10.1007/s00784-020-03373-7.
- Zhang Y., Chen Y., Zhao B., Gao J., Xia L., Xing F., Kong Y., Li Y., Zhang G. 2020. Detection of Type I and III Collagen in Porcine Acellular Matrix Using HPLC-MS. Regen Biomater. 7(6): 577–582. doi: 10.1093/rb/rbaa032.
- Zhuang Z., Zhang Y., Sun S., Li Q., Chen K., An C., Wang L., van den Beucken J.J.J.P., Wang H. 2020. Control of Matrix Stiffness Using Methacrylate-Gelatin Hydrogels for a Macrophage-Mediated Inflammatory Response. ACS Biomater Sci Eng. 6(5): 3091–3102. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00295.

References

- Ahrarova F.M., Murathodzhaeva A.V. 2019. Opredelenie markerov metabolizma soedinitel'noj tkani metodom immunofermentnogo analiza (ELISA Kit) u detej s kardial'nymi projavlenijami displazii soedinitel'noj tkani [Determination of Connective Tissue Metabolism Markers by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA Kit) in Children with Cardiac Manifestations of Connective Tissue Dysplasia]. Zhurnal Universitetskaja medicina Urala. 2(17): 49–51.
- Bezhin A.I., Lipatov V.A., Grigor'jan A.Ju. 2019. Lechenie inficirovannyh ran hitozan-kollagenovym kompleksom s dioksidinom i lidokainom v usloviyah jeksperimenta [Treatment of Infected Wounds with



- Chitosan-Collagen Complex with Dioxydine and Lidocaine under Experimental Conditions]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 14(1–2): 159–164. doi:10.14300/mnnc.2019.14005
- Erzunov K.A., Rumjancev E.V., Aleksahina E.L. 2021. Razrabotka funkcional'nogo pokrytija dlja opredelenija oksiprolina v biologicheskom [Development of Functional Coating for Determination of Oxyproline in Biological]. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Tehnologija tekstil'noj promyshlennosti*. 4(394): 133–138. doi: 10.47367/0021-3497_2021_4_133.
- Zhivotenko A.P., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A. 2019. Profilaktika posleoperacionnogo rubcovo-spaehnogo jepidurita: sovremennoe sostojanie voprosa [Prevention of Postoperative Cicatricial Adhesion Epiduritis: Current Status]. *Zhurnal Hirurgija pozvonochnika*. 16(3): 74–81. doi:10.14531/ss2019.3.74-81.
- Kulakov A.A., Kogan E.A., Nikolenko V.N. 2019. Kliniko-morfologicheskoe i immunogistohimicheskoe issledovanie tkanej pri periimplantite i parodontite [Clinical, Morphological and Immunohistochemical Examination of Tissues in Periimplantitis and Periodontitis]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 14(4): 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162.
- Lipatov V.A., Severinov D.A., Puchkova E.L. 2021. Opyt issledovaniya razlichnyh svojstv mestnyh krovoostanavlivajushhih sredstv [Experience in the Study of Various Properties of Local Hemostatic Agents]. *Innova*. 1: 20–24. doi: 10.21626/innova/2021.1/03.
- Prohorov D.V., Shherbenjova A.A., Ngema M.V. 2021. Rubcy kozhi: sovremennye predstavlenija ob jetiopatogeneze, klinike i diagnostike [Skin Scarring: Modern Ideas about Etiopathogenesis, Clinic and Diagnosis]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2: 18–24.
- Rajljanu R.I., Podolinnyj G.I. 2019. Konceptija naruzhnyh brjushnyh gryzh kak formy soedinitel'notkannoju displazii dlja poiska jeffektivnyh sposobov hirurgicheskogo lechenija [The Concept of External Abdominal Hernias as a Form of Connective Tissue Dysplasia to Find Effective Methods of Surgical Treatment]. *Research'n Practical Medicine Journal*. 6(4): 138–150. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-14.
- Savinova N.V., Danilova O.V., Perevedenceva S.E. 2021. Dinamika metabolizma kollagena v tkanjah krys s jeksperimental'nym diabetom, protekajushhim na fone hronicheskogo jemocional'nogo stressa [Dynamics of Collagen Metabolism in the Tissues of Rats with Experimental Diabetes Occurring Against the Background of Chronic Emotional Stress]. *Molekuljarnaja medicina*. 19(4): 52–58. doi: 10.29296/24999490-2021-04-09.
- Simrok V.V., Popova I.A. 2020. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie protivospaечноj terapii pri appendikuljarno-genital'nom sindrome u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta [Clinical and Pathogenetic Rationale for Anti-Adhesion Therapy in Appendicular Genital Syndrome in Women of Reproductive Age]. *RMZh. Mat' i ditja*. 3(4): 228–232. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.
- Shalagina T.A., Korchashkina A.M., Emel'janova N.Ju. 2022. Osobennosti diagnostiki i lechenija displazii soedinitel'noj tkani v klinicheskoi praktike u bol'nyh hirurgicheskogo i ginekologicheskogo profilej [Peculiarities of Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Dysplasia in Clinical Practice in Patients with Surgical and Gynecological Profiles]. *Modern Science*. 4(3): 146–149.
- Aduvani S., Bannimath G., Sastry P. 2021. A Review on Biomarkers in Clinical Osteoporosis-Significance of Hydroxyproline. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. 5(3): 245–247.
- Antmen E., Vrana N.E., Hasirci V. 2021 The Role of Biomaterials and Scaffolds in Immune Responses in Regenerative Medicine: Macrophage Phenotype Modulation by Biomaterial Properties and Scaffold Architectures. *Biomater Sci*. 9(24): 8090–8110. doi: 10.1039/d1bm00840d.
- Hernandez J.L., Park J., Yao S., Blakney A.K., Nguyen H.V., Katz B.H., Jensen J.T., Woodrow K.A. 2021. Effect of Tissue Microenvironment on Fibrous Capsule Formation to Biomaterial-Coated Implants. *Biomaterials*. 273: 120806. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120806.
- Hernandez J.L., Woodrow K.A. 2022. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. *Adv Healthc Mater*. 11(9): .e2102087. doi: 10.1002/adhm.202102087.
- Song S., Fu.Z., Guan R., Zhao J., Yang P., Li Y., Yin H., Lai Y., Gong G., Zhao S., Yu J., Peng X., He Y., Luo Y., Zhong N., Su J. 2022. Intracellular Hydroxyproline Imprinting Following Resolution of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir J*. 59(5): 2100864. doi: 10.1183/13993003.00864-2021.
- Tanneberger A.M., Al-Maawi S., Herrera-Vizcaino C., Orlowska A., Kubesch A., Sader R., Kirkpatrick C.J., Ghanaati S. 2021. Multinucleated Giant Cells within the in vivo Implantation Bed of a Collagen-Based

Biomaterial Determine its Degradation Pattern. Clin. Oral. Investig. 25(3): 859–873. doi: 10.1007/s00784-020-03373-7.

Zhang Y., Chen Y., Zhao B., Gao J., Xia L., Xing F., Kong Y., Li Y., Zhang G. 2020. Detection of Type I and III Collagen in Porcine Acellular Matrix Using HPLC-MS. Regen Biomater. 7(6): 577–582. doi: 10.1093/rb/rbaa032.

Zhuang Z., Zhang Y., Sun S., Li Q., Chen K., An C., Wang L., van den Beucken J.J.J.P., Wang H. 2020. Control of Matrix Stiffness Using Methacrylate-Gelatin Hydrogels for a Macrophage-Mediated Inflammatory Response. ACS Biomater Sci Eng. 6(5): 3091–3102. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00295.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 24.01.2025

Поступила после рецензирования 28.01.2025

Принята к публикации 10.02.2025

Received January 24, 2025

Revised January 28, 2025

Accepted February 10, 2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липатов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0001-6121-7412](https://orcid.org/0000-0001-6121-7412)

Лазаренко Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-7200-4508](https://orcid.org/0000-0002-7200-4508)

Иванов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2412-0475](https://orcid.org/0000-0002-2412-0475)

Кудрявцева Татьяна Николаевна, кандидат химических наук, доцент, руководитель НИЛ Органического синтеза, Курский государственный университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1009-3004](https://orcid.org/0000-0003-1009-3004)

Северин Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4460-1353](https://orcid.org/0000-0003-4460-1353)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Viacheslav A. Lipatov, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Sergey V. Lazarenko, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Urology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Alexander V. Ivanov, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Tatyana N. Kudryavtseva, Candidate of Sciences in Chemistry, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Organic Synthesis, Kursk State University, Kursk, Russia

Dmitry A. Severinov, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russia



Денисов Артём Александрович, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0001-5034-8580](https://orcid.org/0000-0001-5034-8580)

Artyom A. Denisov, Assistant at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Андреев Павел Юрьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биологической и химической технологии, Курский государственный университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2237-6450](https://orcid.org/0000-0002-2237-6450)

Pavel Yu. Andreev, Candidate of Sciences in Chemistry, Associate Professor, Department of Biological and Chemical Technology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Недосекин Ростислав Александрович, инженер-исследователь испытательной лаборатории медицинских изделий НИИ Экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0009-0005-6567-4203](https://orcid.org/0009-0005-6567-4203)

Rostislav A. Nedosekin, Research Engineer at the Testing Laboratory of Medical Devices, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Ванина Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры химии, Курский государственный университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2862-067X](https://orcid.org/0000-0002-2862-067X)

Anastasia S. Vanina, Assistant at the Department of Chemistry, Kursk State University, Kursk, Russia

Никулочкина Виктория Алексеевна, студент, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

 [ORCID: 0009-0005-0102-9475](https://orcid.org/0009-0005-0102-9475)

Victoria A. Nikulochkina, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia