

Применение гидрогеля на основе дермы свиньи для экспериментального лечения поверхностных ран

Мелконян К.И.¹, Козмай Я.А.¹, Русинова Т.В.¹, Чупрынин Г.П.¹, Карташевская М.И.¹, Карташевский И.И.¹, Сторожук С.В.¹, Селезнева И.И.², Гуревич К.Г.³

¹ Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Институт экспериментальной и теоретической биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН)
Россия, 142290, г. Пуцино, ул. Институтская, 3

³ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение эффективности использования дермального гидрогеля при экспериментальном лечении поверхностных скарифицированных ран у крыс.

Материалы и методы. Гидрогель получали из свиной дермы химическим методом с применением щелочного гидролиза. В полученных образцах гидрогеля определяли содержание ДНК с помощью спектрофотометра Nano Drop ND-1000. Исследование проведено на 30 самцах крыс породы сфинкс. Крысам наносили скарифицированные раны, затем животные были разделены на две группы: группа 1 – без лечения, или контрольная группа ($n = 15$), группа 2 – лечение раны дермальным гидрогелем в течение 5 сут ($n = 15$). На 3-и, 7-е и 14-е сут эксплантировались образцы кожи из области раны, которые подвергались гистологическому исследованию.

Результаты. На 3-и сут эксперимента в образцах кожи животных группы 2 отмечалось умеренное воспаление с поверхностным отеком и дискомплексацией коллагеновых волокон, а контрольной группы – выраженное воспаление с гнойным экссудатом. На 7-е сут эксперимента у крыс контрольной группы наблюдали воспаление, однако отмечали очаги пролиферации многослойного эпителия. Гистологический анализ кожи животных группы 2 продемонстрировал более выраженное полнокровие сосудов, некротические изменения дермы и ее отек. Общая толщина эпидермиса и толщина его рогового слоя была больше, чем в образцах контрольной группы. На 14-е сут эксперимента различия между изучаемыми группами были минимальны, отмечали утолщение эпидермиса у животных группы 2 по сравнению с контрольной группой.

Заключение. В проведенном исследовании продемонстрировано, что при использовании гидрогеля на основе дермы свиньи для лечения скарифицированных ран крыс полное восстановление кожи в пораженной области наступало на 1,5–2 сут быстрее, чем в контрольной группе. Помимо этого было зарегистрировано увеличение количества фибробластов в дерме и утолщение эпидермиса относительно аналогичного показателя у крыс контрольной группы.

Ключевые слова: дермальный гидрогель, скарифицированная рана, морфологический анализ, внеклеточный матрикс.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 102 от 01.10.2021).

Для цитирования: Мелконян К.И., Козмай Я.А., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П., Карташевская М.И., Карташевский И.И., Сторожук С.В., Селезнева И.И., Гуревич К.Г. Применение гидрогеля на основе дермы сви-
ньи для экспериментального лечения поверхностных ран. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):54–
60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>.

Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds

Melkonyan K.I.¹, Kozmay Ya.A.¹, Rusinova T.V.¹, Chuprynin G.P.¹, Kartashevskaya M.I.¹,
Kartashevsky I.I.¹, Storozhuk S.V.¹, Selezneva I.I.², Gurevich K.G.³

¹ *Kuban State Medical University
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation*

² *Institute of Experimental and Theoretical Biophysics
3, Institutskaya Str., Pushchino, 142290, Russian Federation*

³ *Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the efficacy of dermal hydrogel application in the experimental treatment of superficial scarified wounds in rats.

Materials and methods. The hydrogel was obtained from porcine dermis by alkaline hydrolysis. The DNA concentration was determined using the Nano Drop ND-1000 spectrophotometer. The study included 30 male Sphinx rats. Scarified wounds were created on the rat skin, then the rats were divided into two groups: group 1 – rats without treatment, or control group ($n = 15$), group 2 – rats with wound treatment with the dermal hydrogel for 5 days, or experimental group ($n = 15$). On day 3, 7, and 14 of the experiment, we explanted skin samples from the wound area and performed routine H&E staining.

Results. On day 3 of the experiment, moderate inflammation, edema, and collagen fiber disorganization were revealed in the experimental group, and pronounced inflammation with purulent exudate was found in the control group. On day 7 of the experiment, inflammation and foci of stratified epithelium were detected in the control group. The histologic analysis of the skin samples from the experimental group showed pronounced plethora of the vessels, necrotic changes of the dermis, and edema. The total thickness of the epidermis and the thickness of its stratum corneum were greater than in the control group samples. On day 14, the differences between the groups were minimal and the epidermis was thickened in the experimental group animals.

Conclusion. The study examined the effects of the dermal hydrogel on scarified wounds in rats. We found faster skin regeneration (by 1.5–2 days) in the experimental group compared to the controls. Besides, the rats of the experimental group were characterized by an increase in the number of fibroblasts in the dermis and thickened epidermis in the affected area.

Keywords: dermal hydrogel, scarified wound, morphological analysis, extracellular matrix

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Kuban State Medical University (Protocol No. 102 of 01.10.2021).

For citation: Melkonyan K.I., Kozmay Ya.A., Rusinova T.V., Chuprynin G.P., Kartashevskaya M.I., Kartashevsky I.I., Storozhuk S.V., Selezneva I.I., Gurevich K.G. Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):54–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным материалом для лечения поверхностных ран являются повязки на основе гидрогелей, так как они препятствуют возникновению спаек подлежащих тканей, обладают обезболивающим эффектом и положительно влияют на заживление ран за счет содержания биологически активных компонентов. Кроме того, гидрогелевые повязки являются полупроницаемыми, что способствует гидратации ран, регидратации струпа и аутолитическому очищению ран [1].

Гидрогели на основе природных биологически активных полимеров (коллагена, гиалуроновой кислоты, хитозана, альгината и др.) являются биосовместимыми, биоразлагаемыми, обладают низкой цитотоксичностью, регулируют пролиферацию и функционирование фибробластов, кератиноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток [2]. Кроме того, благодаря возможности добавления факторов роста и биоактивных пептидов они могут приобретать противовоспалительные и антибактериальные свойства.

Перспективным материалом для создания биополимерных гидрогелей является внеклеточный матрикс (ВКМ) тканей, состоящий из коллагена, эластина, гликозаминогликанов и других биологически активных молекул [3]. Источником ВКМ в большинстве случаев являются ткани животных, в частности дерма свиней и крупного рогатого скота, однако технологии их обработки достаточно дорогостоящие и трудоемкие [4]. В связи с этим в последнее время наблюдается повышенный интерес к разработке оптимального метода получения гидрогелей на основе ВКМ тканей животных.

Таким образом, целью данного исследования являлась оценка разработанного гидрогеля на основе ВКМ дермы свиньи в качестве раневого покрытия для экспериментального лечения поверхностных ран у лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследование выполнялось с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и соответствует требованиям Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г. Все манипуляции соответствовали требованиям приказа Минздрава России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», комитета по биоэтике и Федерального закона РФ о защите животных (ст. 4 Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999).

Основой для создания дермального гидрогеля была кожа свиньи (самец, возраст 2 мес) породы

ландрас массой 13,4 кг. Животное наркотизировали растворами золетила (1 мг/кг; Zoletil 100, Virbac, Франция) и ксилазина (4 мл/кг; Rometar, Spofa, Чехия). Образцы дермы толщиной $0,5 \pm 0,05$ мм получали с боковой поверхности тела после предварительного механического удаления эпителиального слоя электродерматомом (диаметр дискового ножа 100 мм) в стерильных условиях. Забранные лоскуты хранили в течение 1–6 мес при -80 °С для предварительной криодеструкции клеточных элементов дермы.

Образцы дермы свиньи подвергали химической децеллюляризации, для этого их обрабатывали 5%-м водным раствором NaOH, при соотношении массы образца к объему раствора 1 : 5 в течение 22,5 ч. После этого образцы промывали деионизированной водой до стабильного нейтрального значения pH. В образцах дермального гидрогеля выполняли определение содержания ДНК с помощью спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) с использованием набора реагентов (General DNA Quantification Kit, Abcam, Великобритания) по протоколу фирмы-изготовителя.

Исследование эффективности полученного дермального гидрогеля было проведено на 30 самцах крыс породы сфинкс (масса 160–200 г, возраст 3–4 мес), содержащихся в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. Крысы были разделены на две группы: группа 1 – крысы без лечения дермальным гидрогелем, или контрольная группа ($n = 15$), группа 2 – крысы с лечением дермальным гидрогелем ($n = 15$). Крысам под общим газовым наркозом «Изофлуран» (индукция 2–5%, поток 0,25–4%; Laboratorios Karizoo, Испания) в области холки на размеченной заранее поверхности наносили скарифицированные раны размером $30 \times 20 \times 2$ мм, после чего раны крыс группы 2 обрабатывали ежедневно в течение 5 сут дермальным гидрогелем массой 0,5 г. Всем животным после оперативного вмешательства вводили анальгезирующий препарат «Кетопрофен» 10%-й (5 мг/кг; Нита-Фарм, Россия) и антибиотик «Конвенция» (4 мг/кг; Конвенция, Zoetis, США). На 3-и, 7-е и 14-е сут эксперимента образцы кожи (диаметром 8 мм) эксплантировались с прилежащими нативными тканями с помощью устройства для биопсии кожи (Medax, Италия), затем эти образцы подвергались рутинному гистологическому окрашиванию гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК в дермальном гидрогеле, морфометрические данные проводили с помощью

компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016, результаты представляли в виде $M \pm S$, где M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, критерий значимости различий рассчитывали по Манну – Уитни.

Для количественной оценки гистологических изменений кожи крыс использовали компьютерную морфометрию с помощью программы ImageJ (National Institution of Health, США) и плагина IHC metrics. Оценку изменения эпидермиса в образцах выполняли с помощью инструмента «ручное выделение».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы дермы свиньи после химической децеллюляризации через 22,5 ч приобрели гелеобразную структуру (рис. 1). Полученный дермальный гидрогель был прозрачным, плотным и однородным. В готовый дермальный гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco (Thermo

Scientific), США) и хранили в стерильных условиях при температуре $+4$ °С.

Полученный гидрогель на основе дермы свиньи представлял собой оксифильную структуру, которая была преимущественно гомогенна за счет выраженного набухания полимеров (рис. 2).

Сравнительный количественный анализ содержания ДНК в образцах дермального гидрогеля и нативной дермы продемонстрировал, что количество ДНК в дермальном гидрогеле снижалось до 33,19 нг/мг сухого вещества, $p < 0,05$ (17,43%) относительно содержания ДНК в нативной дерме (190,45 (100%) нг/мг сухого вещества). Полученные данные соответствовали критерию качества для децеллюляризованных тканей – не более 50 нг ДНК на 1 мг сухой массы ткани [5].

Результаты исследования дермального гидрогеля показали, что он имеет достаточно выраженный репаративный эффект и ускоряет процесс заживления ран в сравнении с животными контрольной группы. Так, на 9-е сут исследования у крыс группы 2 не было отмечено визуальных признаков воспаления, некроза тканей или рубцевания (рис. 3).

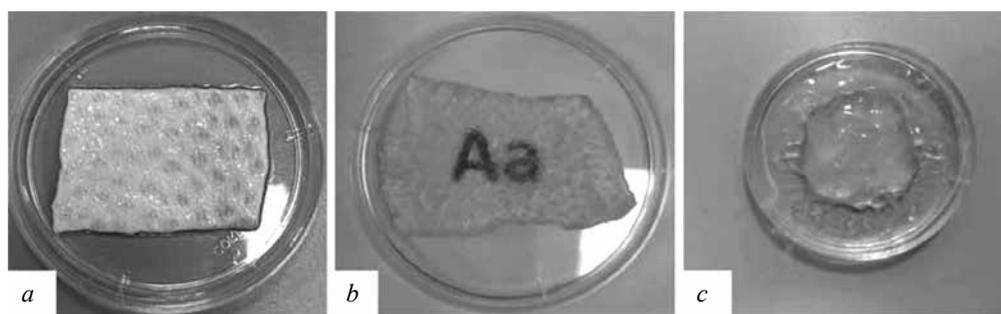


Рис. 1. Внешний вид образцов: *a* – нативная дерма свиньи, *b* – дерма после 5 ч обработки, *c* – образец дермального гидрогеля

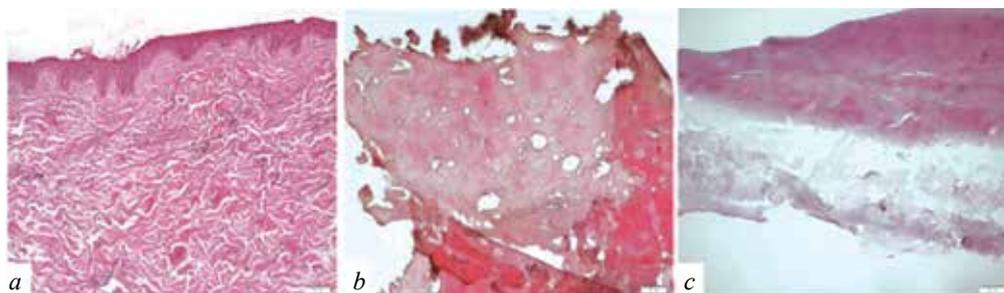


Рис. 2. Морфологический анализ гидрогеля: *a* – нативная кожа свиньи, *b* – дерма после 5 ч обработки, *c* – дерма после 22,5 ч обработки

В образцах кожи крыс, не получавших лечение, взятых на 3-и сут эксперимента, наблюдали выраженные некротические изменения, а также явные признаки воспаления и фибринозно-гнойный экссудат (рис. 4, *a*). На 3-и сут экспериментального лечения

раны, покрытые дермальным гидрогелем, имели умеренно выраженные признаки воспаления. Однако особенностью структурных изменений в данном случае был выраженный отек поверхности раны с дискомплексацией пучков коллагеновых волокон (рис. 4, *d*).

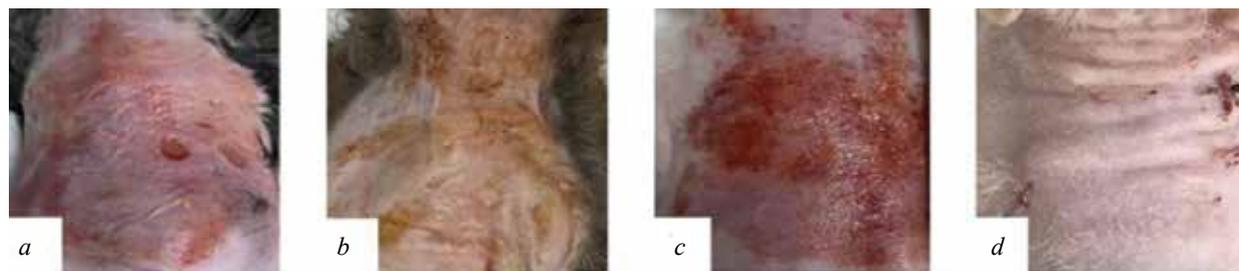


Рис. 3. Внешний вид животных после нанесения поверхностной скарифицированной раны: *a, b* – контрольная группа, без лечения; *c, d* – экспериментальная группа, лечение дермальным гидрогелем; *a, c* – непосредственно после операции, *b, d* – на 9-е сут эксперимента

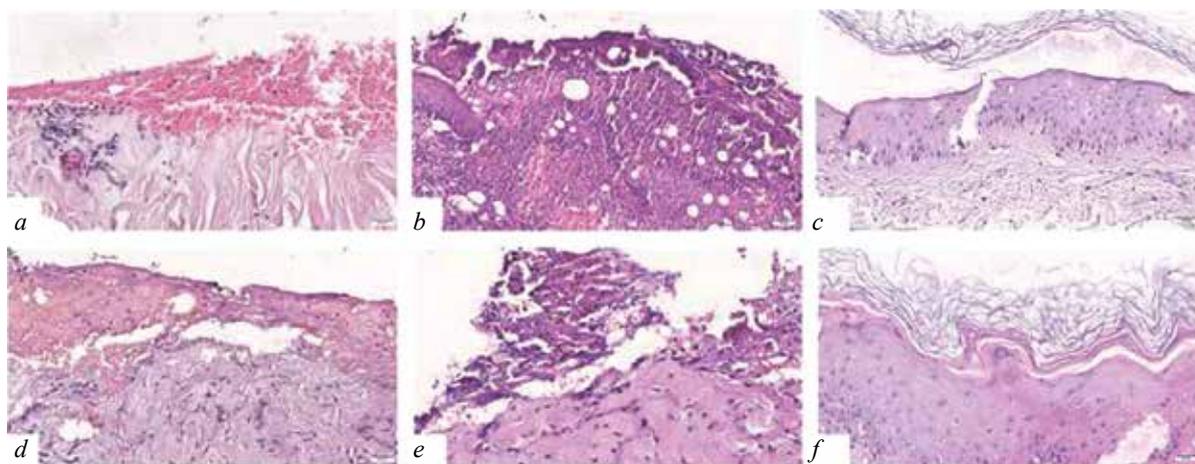


Рис. 4. Кожа крыс из области раны с прилежащими тканями: *a-c* – контрольная группа, без лечения; *d-f* – группа 2, лечение гидрогелем на основе дермы; *a, d* – 3-и сут эксперимента; *b, e* – 7-е сут эксперимента; *c, f* – 14-е сут эксперимента; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

На 7-е сут в образцах кожи крыс контрольной группы наблюдали признаки воспаления, в частности умеренно выраженную инфильтрацию. На фоне разрешающегося воспаления отмечали признаки регенерации эпидермиса в виде очагов пролиферации многослойного эпителия (рис. 4, *b*). Анализ образцов кожи животных группы 2 на 7-е сут продемонстрировал более выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, некротические изменения дермы и ее отек (рис. 4, *e*). Толщина эпидермиса у крыс группы 1 составляла 64,09 [52,82; 71,40] мкм, что меньше, чем аналогичный показатель у животных контрольной группы – 23,10 [16,56; 33,17] мкм. Толщина рогового слоя эпидермиса крыс контрольной группы также была меньше ($p < 0,05$).

При исследовании образцов кожи крыс, полученных через 14 сут после нанесения раны, различия в группах животных были минимальны: отмечалось небольшое отличие в толщине эпидермиса у животных группы 2 (183,25 [155,07; 202,20] мкм) и контрольной группы (168,11 [144,26; 190,01] мкм; $p < 0,05$; рис. 3, *c, f*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективным материалом для лечения ран являются раневые повязки на основе гидрогелей, чья высокая терапевтическая эффективность в качестве ранозаживляющих средств доказывается положительными результатами многих исследований [6]. Известно, что гидрогели играют ключевую роль в доставке биоактивных молекул и клеточных продуктов в зону повреждения в отличие от других типов современных раневых покрытий, способствуют аутолизу некротизированных тканей, а их главное свойство заключается в высокой степени гидратации для обеспечения бактерицидного действия и создания оптимального микроклимата для ее заживления [7, 8].

В настоящее время ведется активный поиск наиболее «совершенного» коллаген-содержащего гидрогеля, в связи с чем проводятся многочисленные исследования и разработки методик получения гидрогелей из различных тканей. Наиболее близкой к предлагаемой нами методике обработки дермы для

получения гидрогелевого материала является методика, предложенная Н.В. Калмыковой и соавт. [9]. Согласно последней, получали внеклеточный матрикс из дермы крупного рогатого скота несколькими способами – обработкой 1 М раствором NaOH и раствором NaOH в меньшей концентрации с добавлением растворов Na_2SO_4 и H_3BO_3 и последующей лиофилизацией полученного материала. В результате обработки дермы получали лиофилизированный внеклеточный матрикс с высоким содержанием коллагена, однако для получения его гидрогелевой формы была необходима дополнительная стадия обработки.

В другом исследовании F.T. Rodriges и соавт. [10] разрабатывали ранозаживляющий материал на основе дермы свиньи, обрабатываемой растворами концентрированных солей щелочных и щелочно-земельных металлов. Получаемый материал в дальнейшем обрабатывался сшивающим агентом – глутаровым альдегидом. Тем не менее добавление сшивающих веществ может влиять на токсичность и иммуногенность получаемого материала. В работе Q.W. Tan и соавт. [11] гидрогель получали из жировой ткани свиньи, которую децеллюляризировали с помощью растворов додецилсульфата натрия, пепсина и соляной кислоты, которые имеют достаточно высокую стоимость. Предлагаемый нами дермальный гидрогель получали на основе дермы свиньи, являющейся менее иммуногенным биологическим материалом, чем синтетические материалы или материалы, полученные с применением синтетических детергентов, кроме того, в предложенной нами методике отсутствует дополнительная стадия лиофилизации.

В проведенном исследовании при использовании дермального гидрогеля для лечения скарифицированных ран на 14-е сут наблюдали полное восстановление кожи в пораженной области, большое количество фибробластов и утолщение эпидермиса относительно животных контрольной группы. Это подтверждается и данными других исследователей, например Н. Fujisaki и соавт. [12], которые отмечали, что коллагеновые гидрогели, содержащие в основном коллаген IV и I типов, поддерживают адгезию, пролиферацию и рост фибробластов. Известно, что коллаген оказывает положительное влияние на ранних этапах заживления ран, так как способствует агрегации тромбоцитов, стимулирует образование грануляционной ткани и др. Лизис коллагена способствует обогащению раны аминокислотами, что приводит к активации биосинтеза белков в клетках кожи. Так, в исследовании Т.М. Черданцевой и соавт. [13] отмечено отставание увеличения площади грануляционной ткани, уменьшения количества тучных клеток, снижение их площади и коэффи-

циента дегрануляции по сравнению с животными контрольной группой. Автор отмечал, что в других исследованиях влияния коллаген-содержащих раневых покрытий была выявлена способность коллагена обратимо связывать факторы роста, защищая их от протеолиза, чем объясняется отставание формирования грануляционной ткани в группе крыс, которым выполняли лечение ожоговой раны с помощью коллагеновой матрицы.

Таким образом, благодаря своим биоактивным свойствам, полученный нами дермальный гидрогель способствует ускоренному заживлению скарифицированных ран, что коррелирует с данными других исследователей при изучении коллаген-содержащих ранозаживляющих покрытий. Простота и низкая себестоимость технологии получения гидрогеля из дермы свиньи делают его потенциально перспективным и конкурентоспособным отечественным биологическим материалом для заживления ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании была продемонстрирована эффективность использования дермального гидрогеля на основе внеклеточного матрикса дермы свиньи при экспериментальном лечении поверхностных скарифицированных ран. При использовании дермального гидрогеля на скарифицированных ранах животных наблюдалось более раннее полное восстановление кожи в пораженной области, большее количество фибробластов, более значительное утолщение эпидермиса относительно животных контрольной группы.

Разработанный дермальный гидрогель позволяет эффективно защитить рану от бактериальной микрофлоры, ускорить заживление раны, а также создать оптимальные условия для активной регенерации в пораженной области. Дальнейшие исследования применения дермального гидрогеля в качестве терапевтического препарата для ран различной типологии позволит создать высокоэффективное ранозаживляющее средство, обладающее значительными преимуществами среди существующих раневых покрытий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koehler J., Brandi F.P., Goepferich A.M. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *Eur. Polym. J.* 2018;100:1–11. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046.
2. Zhong Y., Xiao H., Seidi F., Jin Y. Natural polymer-based antimicrobial hydrogels without synthetic antibiotics as wound dressings. *Biomacromolecules.* 2020;21(8):2983–3006. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00760.

3. Кудряшова И.С., Марков П.А., Костромина Е.Ю., Еремин П.С., Рачин А.П., Гильмутдинова И.Р. Разработка раневых покрытий для регенеративной медицины. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(6):84–95. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-84-95.
4. Ventura R.D., Padalhin A.R., Kim B., Park M., Lee B.T. Evaluation of bone regeneration potential of injectable extracellular matrix (ECM) from porcine dermis loaded with biphasic calcium phosphate (BCP) powder. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2020;110:110663. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110663.
5. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233–3243. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057.
6. Stan D., Tanase C., Avram M., Apetrei R., Mincu N.B., Mateescu A.L., Stan D. Wound healing applications of creams and «smart» hydrogels. *Exp. Dermatol.* 2021;30(9):1218–1232. DOI: 10.1111/exd.14396.
7. Mondal I.H. *Polymers and polymeric composites: a reference series*. Cham: Springer International Publishing AG, 2019:1859.
8. Stern D., Cui H. Crafting polymeric and peptidic hydrogels for improved wound healing. *Adv. Healthc Mater.* 2019;8(9):1900104. DOI: 10.1002/adhm.201900104.
9. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шевлягина Н.В., Андреевская С.Г., Суслов А.П. Сравнительный анализ эффективности простого и многокомпонентного методов щелочной децеллюляризации на примере очистки волокнистого внеклеточного матрикса дермы. *Морфологические ведомости*. 2016;24(4):36–45. DOI: 10.20340/mv-mn.2016.24(4):36–45.
10. Rodrigues F.T., Martins V.C.A., Plepis A.M.G. Porcine skin as a source of biodegradable matrices: alkaline treatment and glutaraldehyde crosslinking. *Polimeros*. 2010;20(2):92–97. DOI: 10.1590/S0104-14282010005000013.
11. Tan Q.W., Tang S.L., Zhang Y., Yang J.Q., Wang Z.L., Xie H.Q. et al. Hydrogel from acellular porcine adipose tissue accelerates wound healing by inducing intradermal adipocyte regeneration. *J. Invest. Dermatol.* 2019;139(2):455–463. DOI:10.1016/j.jid.2018.08.013.
12. Fujisaki H., Adachi E., Hattori S. Keratinocyte differentiation and proliferation are regulated by adhesion to the three-dimensional meshwork structure of type IV collagen. *Connect. Tissue Res.* 2008;49(6):426–436. DOI: 10.1080/03008200802324998.
13. Черданцева Т.М., Чернов И.П., Громова Т.М. Морфофункциональные особенности тучных клеток в ожоговой ране при применении коллагеновой матрицы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2022;10(1):5–14. DOI: 10.23888/HMJ20221015-14.

Вклад авторов

Мелконян К.И., Русинова Т.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Козмай Я.А., Чупрынин Г.П., Карташевский И.И. – выполнение экспериментальной части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи.

Сторожук С.В., Карташевская М.И., Селезнева И.И. – обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Гуревич К.Г. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Мелконян Карина Игоревна – канд. мед. наук, доцент, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ), КубГМУ, г. Краснодар, kimmelkonian@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Козмай Яна Андреевна – мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, yana.kozmay@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5043-4315>

Русинова Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, rusinova.tv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Чупрынин Глеб Павлович – мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, chupryningp@ksma.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Карташевская Марина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра дерматовенерологии, КубГМУ, г. Краснодар, marinaikar@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-9060-2969>

Карташевский Игорь Игоревич – студент 2-го курса, стоматологический факультет, КубГМУ, г. Краснодар, igor.igo.life@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5725-6902>

Сторожук Сергей Васильевич – науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, sergejstorozuk232@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9957-3567>

Селезнева Ирина Ивановна – канд. физ.-мат. наук, вед. научный сотрудник, лаборатория роста клеток и тканей, ИТЭБ РАН, г. Пушкино, selezneva_i@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3444-5900>

Гуревич Константин Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, kgurevich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

(✉) **Мелконян Карина Игоревна**, kimmelkonian@gmail.com

Поступила в редакцию 18.08.2022;
одобрена после рецензирования 11.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023