

ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОЛЛАГЕНОВЫХ МАТРИЦ НА МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

Лебедева С.Н.¹,
Тыхеев А.А.¹,
Шалбуев Д.В.¹,
Тумурова Т.Б.¹,
Баяржаргал М.²,
Жамсаранова С.Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в, Россия)

² Монгольская академия наук (13330, г. Улан-Батор, р-н Баянзурх, 13-й хороо, пр. Мира, стр. 4 МАН, Монголия)

Автор, ответственный за переписку:
Лебедева Светлана Николаевна,
e-mail: lebedeva1959@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В мире ежегодно разрабатываются и совершенствуются десятки новых средств местного лечения ран, которые проходят предварительные испытания на лабораторных животных ввиду наличия единых фаз течения раневого процесса с человеком.

Цель исследования. Оценить ранозаживляющее действие матриц, полученных на основе рециклизации коллагеносодержащих отходов.

Методы. Коллагеновые матрицы получены из некондиционного кожевенного сырья, подвергнутого обработке кислотолачной композицией (КМ1) и молочной кислотой (КМ2). Ранозаживляющее действие изучалось на модели термического ожога на крысах линии Wistar в 5 группах: 1-я – контрольная (естественное заживление ран); 2-я – опытная 1 (обработка КМ1); 3-я – опытная 2 (обработка КМ2); 4-я – опытная 3, группа сравнения («Левомеколь»); 5-я – интактные животные (норма, без ожога). Ранозаживление оценивали по результатам планиметрии на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 9-е и 13-е сутки и гистологического анализа кожи на 6-е, 13-е и 20-е сутки. На 6-е и 13-е сутки в крови крыс определяли суммарную антиоксидантную активность, общее содержание лейкоцитов и эритроцитов, активность фермента каталазы и содержание малонового диальдегида.

Результаты. При термическом поражении кожи формировался ожог IIIA степени, сопровождаемый развитием сухого коагуляционного некроза. Применение коллагеновых матриц восстанавливало общее содержание лейкоцитов, уменьшало площадь ожоговой раны, нормализовало содержание малонового диальдегида, суммарную антиоксидантную активность и активность каталазы в крови. Гистоморфометрические исследования подтвердили динамику восстановления кожи после ожога. Эффективность применения матриц была сравнима с фармакопейным препаратом «Левомеколь». Более высокое ранозаживляющее действие отмечено при применении матрицы КМ1.

Заключение. На модели термического ожога установлено ранозаживляющее действие коллагеновых матриц, о чём свидетельствуют результаты восстановления количества лейкоцитов, уменьшения площади ожоговой раны и восстановления гистоструктуры кожи. Одним из молекулярно-клеточных механизмов ранозаживления является ингибирование реакций перекисного окисления липидов и восстановление антиоксидантного потенциала организма.

Ключевые слова: коллагеновые матрицы, термический ожог, кожа, ранозаживляющее действие, морфология, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность

Для цитирования: Лебедева С.Н., Тыхеев А.А., Шалбуев Д.В., Тумурова Т.Б., Баяржаргал М., Жамсаранова С.Д. Оценка репаративной эффективности коллагеновых матриц на модели термического ожога. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 220-231. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.25

Статья поступила: 15.10.2021

Статья принята: 10.02.2022

Статья опубликована: 21.03.2022

ESTIMATION OF THE REPAIR EFFICIENCY OF COLLAGEN MATRICES ON THE MODEL OF THERMAL BURN

Lebedeva S.N.¹,
Tykheev A.A.¹,
Shalbuev D.V.¹,
Tumurova T.B.¹,
Bayarzhargal M.²,
Zhamsaranova S.D.¹

¹ East-Siberian State University
of Technology and Management
(Klyuchevskaya str. 40V, Ulan-Ude
670013, Russian Federation)

² Mongolian Academy of Sciences
(Mira ave. MAS 4th build., 13 khoroo,
Bayanzurkh distr., Ulaanbaatar 13330,
Mongolia)

Corresponding author:
Svetlana N. Lebedeva,
e-mail: lebedeva1959@mail.ru

ABSTRACT

Background. In the world, dozens of new local wound healing agents are developed and improved every year, which undergo preliminary tests on laboratory animals due to the presence of common phases of the course of the wound process with humans. **The aim** of the study was to evaluate the wound healing effect of matrices obtained on the basis of the recycling of collagen-containing waste.

Materials and methods. Collagen matrices are obtained from substandard leather raw materials subjected to treatment with fermented milk composition (KM1) and lactic acid (KM2). The wound healing effect was studied on the model of thermal burns on Wistar rats in 5 groups: 1st – control (natural wound healing); 2nd – experimental 1 (processing KM1); 3rd – experimental 2 (processing KM2); 4th – experimental 3, comparison group (“Levomekol”) and 5th – intact animals (normal, without burns). Wound healing was assessed by the results of planimetry on days 1, 3, 5, 7, 9, and 13 and by histological analysis of the skin tissue on days 6, 13, and 20. On days 6 and 13, the summary antioxidant activity, the total content of leukocytes, erythrocytes, the activity of the catalase enzyme, and the content of malondialdehyde were determined in the blood of rats.

Results. With thermal damage to the skin, an IIIA degree burn was formed, accompanied by the development of dry coagulation necrosis. The use of collagen matrices restored the total content of leukocytes, reduced the area of the burn wound, normalized the content of malondialdehyde, the total antioxidant activity and the activity of catalase in the blood. Histomorphometric studies have confirmed the dynamics of skin tissue recovery after a burn. The effectiveness of the use of matrices was comparable to the pharmacopoeial drug “Levomekol”. A higher wound healing effect was noted when using the KM1 matrix.

Conclusion. On the model of thermal burn, the wound-healing effect of collagen matrices was established, as evidenced by the results of restoring the number of leukocytes, reducing the area of the burn wound and restoring the histostructure of the skin. One of the molecular and cellular mechanisms of wound healing is the inhibition of lipid peroxidation reactions and the restoration of the antioxidant potential of the body.

Key words: collagen matrices, thermal burn, skin, wound healing effect, morphology, lipid peroxidation, antioxidant activity

Received: 15.10.2021
Accepted: 10.02.2022
Published: 21.03.2022

For citation: Lebedeva S.N., Tykheev A.A., Shalbuev D.V., Tumurova T.B., Bayarzhargal M., Zhamsaranova S.D. Estimation of the repair efficiency of collagen matrices on the model of thermal burn. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 220-231. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.25

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги являются одним из широко распространённых поражений кожи, и ежегодно в Российской Федерации 420–450 тыс. пострадавших обращаются за медицинской помощью. При этом 70 % из них могут проходить лечение в амбулаторных условиях, поскольку имеют незначительные по площади поверхностные ожоги [1–3].

Методы, средства и тактика лечения пациентов с ожогами постоянно совершенствуются, и их выбор остаётся актуальной проблемой современной комбустиологии [4]. Исследования последних лет направлены на получение препаратов на основе коллагена и оценку возможности их использования для производства лекарственных и косметических средств [5–7]. Такие препараты служат в качестве биопластического материала и матрицы для образования собственной соединительной ткани [8–10]. Основными достоинствами коллагеновых средств являются биоразлагаемость, биосовместимость, слабая антигенность, способность образовывать комплексы с лекарственными препаратами и стимулировать регенерацию [11–13].

Все разрабатываемые средства проходят предварительные испытания на лабораторных животных ввиду наличия единых фаз течения раневого процесса с человеком. Моделирование кожных ран у лабораторных животных позволяет не только изучить течение патологического процесса, но и обоснованно предположить механизм действия при положительном влиянии изучаемого средства [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка ранозаживляющего действия матриц, полученных на основе рециклизации коллагеносодержащих отходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выработки коллагеновой матрицы было использовано кожевенное некондиционное сырьё, подвергнутое обработке кисломолочной композицией – микробиоценозом кислототолерантных микроорганизмов (KM1). Некондиционное кожевенное сырьё представляло собой шкуры крупного рогатого скота с дефектами и пороками (непригодные для выделки), обрезки шкур. Данная технология была разработана сотрудниками ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологии и управления» [15, 16]. В качестве сравнительного контроля как кислотный агент для обработки сырья использовали молочную кислоту (KM2).

Коллагеновая матрица KM1 была белого цвета, имела гелеобразную консистенцию с кисломолочным запахом; pH = 4,42; средняя молекулярная масса молекул составляла 333 кДа. Коллагеновая матрица KM2 имела коричневый цвет, гелеобразную консистенцию без запаха; pH = 4,18; средняя молекулярная масса молекул

составляла 200 кДа. Поскольку полученные коллагеновые матрицы имели густые гелеобразные консистенции, они легко использовались в эксперименте в качестве мазевых средств.

Экспериментальные исследования были проведены на 40 белых крысах линии Wistar обоего пола, массой 180–200 г. Животные были разделены на 5 групп по 8 особей в каждой: 1-я – контрольная (животные после ожога с «естественным заживлением ран»); 2-я – опытная 1 (животные после ожога обрабатывались KM1); 3-я – опытная 2 (животные после ожога обрабатывались KM2); 4-я – опытная 3, группа сравнения, в которой для обработки ран животных после ожога использовали мазь «Левомеколь» («Нижфарм», Россия); 5-я – группа интактных животных (норма, без ожога). Изучаемые средства наносили на область раны ежедневно, один раз в день по 0,5 г, на следующий день после ожога и до полного заживления. Дефекты кожи оставались открытыми на протяжении всего периода наблюдений.

Модель термического ожога воспроизводилась на экспериментальных животных по методу Б.А. Парамонова и соавт. [17] под эфирным наркозом. За день до моделирования ожога на боковой поверхности животного проводили выстригание ножницами видимой кожной части волос (4 × 4 см). Для воспроизведения модели ожога использовали стеклянную пробирку диаметром 22 мм и длиной 20–25 см, заполненную на 2/3 высоты горячей водой (100 °C), с последующим её контактом с участком кожи в течение 10 с. После ожога крысы помещались в индивидуальные клетки для наблюдения.

Эксперименты на животных проводились в виварии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления». Все манипуляции с животными были проведены в соответствии с международными морально-этическими нормами, согласно требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных. Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014. Протокол исследований одобрен этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 3 от 02.02.2018).

Все животные находились на одинаковом (стандартном) рационе при свободном доступе к пище и воде. Световой режим в условиях вивария обеспечивался сменной освещением «день/ночь» каждые 12 часов. Температура воздуха составляла 20–25 °C, относительная влажность – 60–70 %.

Оценку ранозаживления осуществляли по результатам планиметрии, применяя прозрачный трафарет, который накладывали на рану, переносили раневые контуры и вычисляли их площадь. Среднюю площадь ран оценивали в динамике – на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 9-е и 13-е сутки эксперимента. Также оценивали внешний вид ран, наличие и характер струпа, отмечали сроки полного заживления. В процессе эксперимента струп механически не удалялся, пока не отторгался сам.

На 6-е, 13-е и 20-е сутки с момента ожога крыс поэтапно выводили из эксперимента с использованием паров хлороформа. У них забирали кровь из бедренной артерии, а после эвтаназии брали образцы кожной ткани, фиксировали их в 10%-м растворе формалина и, используя общепринятые методы гистологического анализа, оценивали морфологическое состояние кожной ткани при заживлении.

Забор крови у животных производили в пробирку с гепарином (50 Ед/мл) и определяли следующие показатели: суммарную антиоксидантную активность (в сыворотке крови), общее содержание лейкоцитов и эритроцитов, активность фермента каталазы (в крови) и содержание малонового диальдегида (в сыворотке крови).

Для определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови животных использовали амперометрический метод (жидкостной хроматограф «Цвет-Яуза-01-АА»). Массовую концентрацию водорастворимых антиоксидантов определяли с использованием градуировочного графика по кверцетину [18].

Общее содержание лейкоцитов в крови определяли подсчётом в камере Горяева при разведении образца 3%-й уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Общее содержание эритроцитов в крови определяли также путём подсчёта при разведении образца физиологическим раствором [19].

Для определения активности каталазы в крови использовали перманганатный метод по Баху и Зубковой [20], рассчитывая каталазное число и показатель каталазы.

Для определения концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови применяли метод М. Uchiyama, М. Michara (1978) [21].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Biostat-2006» (AnalystSoft, США). Полученные результаты исследования представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_1-Q_3). Статистическую значимость различий оценивали, применяя непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты считали статистически значимыми при достижении уровня значимости различий $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q_1-Q_3)

Группа	Средство	Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	
		6-й день опыта	13-й день опыта
Контрольная	Ожог	6,88 (6,17–7,59) ^{нн}	9,13 (8,82–9,75) ^{нн}
Опытная 1	Ожог + КМ1	6,36 (6,15–6,58) ^{*2, 3}	5,20 (4,93–5,45) ^{**к, 2, 3}
Опытная 2	Ожог + КМ2	8,55 (8,02–9,08) ^{*н, к, 1, 3}	6,22 (5,72–6,72) ^{**к}
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	5,58 (5,33–5,83) ^{**к, 1, 2}	6,84 (6,67–7,01) ^{нн, к, 1}
Интактные животные	Норма	5,46 (4,76–6,16)	5,67 (4,97–6,37)

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю, ^{1,2,3} – 1-й, 2-й и 3-й группам ($p \leq 0,05$)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 1-е сутки после нанесения термического ожога у животных контрольной и опытных групп наблюдалась интенсивная местная воспалительная реакция. Образовывались ожоги округлой формы с ярко-красным дном раны. Отмечались выраженная гиперемия (зона гиперемии шириной до 0,7 см) и отёчность тканей кожи на границе с раневой поверхностью.

Исследуемые препараты КМ1, КМ2 и «Левомеколь» наносились на следующий день после ожога на мягкую ожоговую корочку с мелкими, редкими пузырьками, без нагноения. Поверхность кожи сохранила свою чувствительность.

К 3-м суткам эксперимента у животных на поверхности ожоговой раны образовался ожоговый струп, но у крыс контрольной группы (без лечения) он был плотный; отмечено более плотное его прилегание к раневой поверхности. На 6–7-е сутки эксперимента у крыс опытных групп (с лечением) наблюдалось фрагментарное отторжение ожогового струпа. При визуальном наблюдении на дне ожоговой раны отмечалось интенсивное образование молодой соединительной ткани. На 13–15-е сутки с момента нанесения ожоговой травмы у крыс опытных групп (с лечением) наблюдалась эпителизация ран, практически полностью завершившаяся к 21-м суткам. У крыс в контрольной группе репаративные процессы проходили медленнее, с окончательным завершением к 23–25-му дню. Необходимо отметить, что в опытной группе 1 (животные после ожога обрабатывались КМ1) на более ранних сроках по сравнению с другими опытными группами наблюдались начало отторжения струпа, формирование молодой соединительной ткани, более значительно выраженная эпителизация раневой поверхности, а также снижение степени выраженности воспаления и отёка.

Известно, что ожоговая травма характеризуется лейкоцитозом (нарастанием количества лейкоцитов) [19]. Влияние коллагеновых матриц КМ1 и КМ2 на данный показатель представлено в таблице 1.

Как следует из данных (табл. 1), в контрольной группе животных на 6-й и 13-й дни наблюдения отмечалось

TABLE 1
THE CONTENT OF LEUKOCYTES IN THE BLOOD OF RATS AFTER THERMAL BURN AND TREATMENT WITH THE STUDIED AGENTS, ME (Q_1-Q_3)

увеличение уровня лейкоцитов, которое составило соответственно 20,6 % и 61,0 % по отношению к интактным крысам (норме). Обработка ран животных после ожога изучаемыми средствами способствовала нормализации изучаемого показателя, причём данный процесс был наиболее выражен в опытной группе 1 (при обработке матрицей КМ1).

Купирование развития общего лейкоцитоза при использовании изучаемых препаратов способствовало более высокой динамике ранозаживления. Влияние коллагеновых матриц КМ1 и КМ2 на площадь ран представлено в таблице 2.

Как следует из данных таблицы 2, начиная с 3-го дня эксперимента, площади ожоговых ран у животных 1-й, 2-й и 3-й групп статистически значимо отличались от результатов группы контроля. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о ранозаживляющем действии коллагеновых матриц, которое сравнимо с действием фармакопейного средства «Левомеколь». Наиболее выраженным репаративным эффектом обладала матрица КМ1 (опытная 1). Следует отметить, что окончательное заживление ран после ожога у животных, обработанных средствами КМ1, КМ2 и «Левомеколь», наступало к 19–21-му дню, а у крыс в группе контроля – к 23–25-му дню.

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОЩАДИ РАН ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q₁-Q₃)

TABLE 2
DYNAMICS OF CHANGES IN THE AREA OF WOUNDS AFTER A THERMAL BURN AND TREATMENT WITH THE STUDIED MEANS, ME (Q₁-Q₃)

Группа	Средство	Площадь ран (см ³)					
		1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	9-й день	13-й день
Контрольная	Ожог	3,49 (3,32–3,63)	3,76 (3,60–3,92)	3,18 (2,97–3,39)	2,54 (2,44–2,64)	1,65 (1,47–1,83)	1,35 (1,16–1,54)
Опытная 1	Ожог + КМ1	3,49 (3,32–3,63)	3,06 (2,92–3,2)**	2,94 (2,73–3,15)	1,91 (1,74–2,08)**	1,4 (1,26–1,54)	0,96 (0,78–1,14)**
Опытная 2	Ожог + КМ2	3,49 (3,32–3,63)	2,89 (2,65–3,13)**	2,65 (2,50–2,80)**	1,66 (1,45–1,87)**	1,47 (1,32–1,62)	1,1 (0,99–1,21)
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	3,49 (3,32–3,63)	2,97 (2,73–3,21)**	2,69 (2,55–2,83)**	1,75 (1,64–1,86)**	1,29 (1,16–1,42)**	1,00 (0,88–1,12)**

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению к контролю ($p \leq 0,05$)

ТАБЛИЦА 3
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОЖИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ НА 20-Е СУТКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ, МЕ (Q₁-Q₃)

TABLE 3
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF RAT SKIN AFTER THERMAL BURN AND TREATMENT WITH THE STUDIED AGENTS ON DAY 20 OF HEALING, ME (Q₁-Q₃)

Группа	Показатель				
	Толщина эпидермиса и дермы, мкм	Толщина соединительной ткани, мкм	Фибробласты дермы, кол-во	Лейкоцитарно-некротический слой, мкм	Эпителий волосяных фолликул, мкм
Контрольная	995,70 (960,50–1030,90)** ^н	1085,10 (1062,50–1107,70)	13,60 (12,90–14,30)** ^н	187,30 (174,84–199,76)	7,73 (6,71–8,75)** ^н
Опытная 1	1308,10 (1282,40–1333,80)**	1365,15 (1353,15–1377,15)**	36,05 (34,55–37,55)**	86,44 (74,99–97,89)**	13,80 (12,60–15,00)**
Опытная 2	1212,20 (1188,00–1236,40)** ^{к, 1}	1280,40 (1251,90–1308,9)** ^{к, 1}	28,10 (26,60–29,60)** ^{н, к, 1}	108,40 (90,32–126,48)**	9,85 (8,05–11,65)** ^{н, 1}
Опытная 3	1210,60 (1169,90–1251,30)** ^{к, 1}	1245,11 (1214,71–1275,51)** ^{к, 1}	30,10 (28,23–31,97)** ^{н, к, 1}	106,20 (94,62–117,78)**	11,01 (9,81–12,21)** ^{н, к, 1}
Интактные животные	1350,20 (1333,25–1367,15)** ^{к, 2, 3}	–	37,60 (36,50–38,70)** ^{к, 2, 3}	–	14,77 (13,31–16,23)** ^{к, 2, 3}

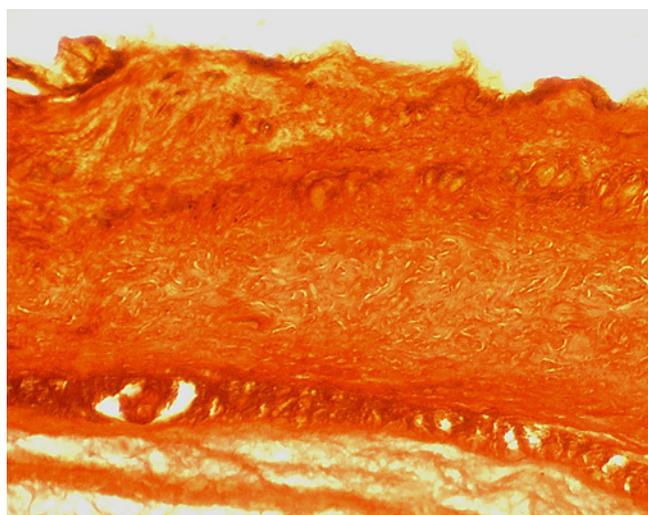
Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю, ^{1,2,3} – 1-й, 2-й и 3-й группам ($p \leq 0,05$)

Анализ гистологических и морфометрических показателей при термическом ожоге и последующей обработке изучаемыми средствами подтвердил динамику восстановления кожной ткани. Ранозаживление в опытных группах животных характеризовалось более лёгким течением процесса, купированием распространения некроза в глубокие слои кожи. Для опытной группы 1, в которой при лечении термического ожога экспериментальных животных использовали матрицу КМ1, характерно более равномерное созревание грануляционной ткани, отсутствие гнойно-некротических осложнений в процессе заживления, формирование регенерата, приближающегося по своему строению к нормальной коже крыс (интактным животным). Морфометрические данные кожи экспериментальных животных после

термического ожога, воздействия коллагеновых матриц и препарата сравнения «Левомеколь» на 20-й день эксперимента представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Таким образом, из приведённых выше данных следует, что коллагеновые матрицы КМ1 и КМ2 обладали выраженным репаративным действием на модели термического ожога, сравнимым с эффектом фармакопейного препарата «Левомеколь». Причём более эффективным ранозаживляющим действием обладала матрица КМ1.

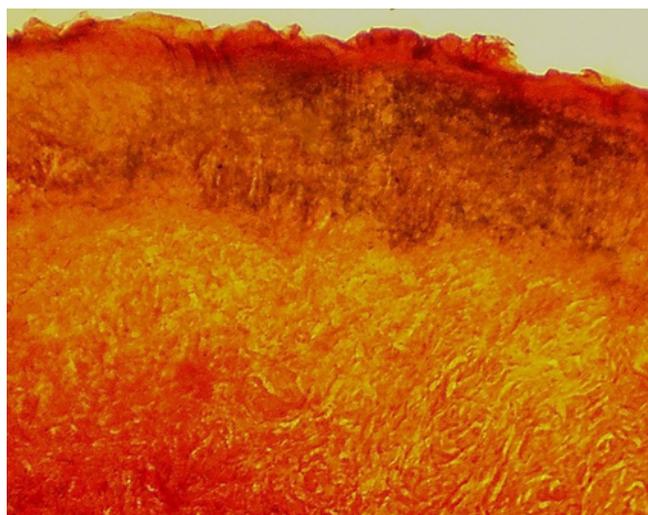
В патогенезе ожоговой травмы существенную роль играет оксидативный стресс, вызванный интенсивным развитием процессов перекисного окисления липидов. Для оценки интенсивности данных процессов в организме применяется показатель концентрации МДА, реагирующего с тиобарбитуровой кислотой с образованием



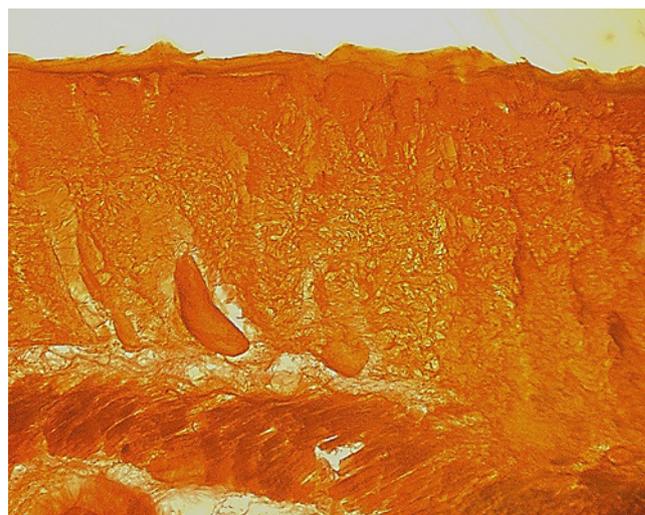
а



б



в



г

РИС. 1. Микрофотографические картины кожного покрова белых крыс на 20-й день после термического ожога; сохраняется небольшая гиперемия с гнойным экссудатом, образование волосяных фолликул. Окраска по Ван Гизону, ув. $\times 40$ (PL 4 \times 0,10). **а** – контроль; **б** – опытная 1; **в** – опытная 2; **г** – опытная 3

FIG. 1. Micrographic pictures of the skin of white rats on day 20 after thermal burn; slight hyperemia with purulent exudate persists, the formation of hair follicles. Van Gieson stain, magnification $\times 40$ (PL 4 \times 0,10). **a** – control; **b** – experimental 1; **v** – experimental 2; **z** – experimental 3

комплекса ТБК-активных продуктов. Данный показатель характеризует нарушение окислительно-восстановительного равновесия в организме и является эффективным для выявления метаболических нарушений [21].

Экспериментальные данные по содержанию малонового диальдегида ($C_{\text{МДА}}$) в сыворотке крови крыс после термического ожога и обработки изучаемыми средствами представлены в таблице 4.

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о том, что термический ожог на 6-й и 13-й дни эксперимента способствовал увеличению концентрации МДА, которая составила соответственно 56,1 % и 5,1 % по отношению к таковым показателям в группе интактных животных. Уже на 6-й день исследования применение КМ1 и КМ2 способствовало восстановлению данного процесса, сравнимого с действием «Левомеколя».

Развитие оксидативного стресса во многом зависит от состояния антиоксидантной системы организма, которая, как известно, защищает клетки от активных форм кислорода и оксидативной модификации макромолекул. В результате ожоговой травмы в сыворотке крови

и в мембранах эритроцитов снижается потенциал антиоксидантной активности, и этот факт является косвенным подтверждением уменьшения уровня в организме эндогенных антиоксидантов [18].

Экспериментальные данные суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови крыс после термического ожога и обработки изучаемыми средствами представлены в таблице 5.

Представленные в таблице 5 данные свидетельствуют о том, что после ожога (контрольная группа) наблюдалось снижение показателя САА. Соответственно на 6-е и 13-е сутки эксперимента оно составило 17,7 % и 23,7 % по отношению к интактным животным (норме). Применение коллагеновых матриц КМ1 и КМ2, как и препарата сравнения («Левомеколь»), способствовало нормализации показателя САА, причём данный процесс был наиболее выражен в опытной группе 2 (при действии КМ2).

Внутриклеточный фермент каталаза, который относится к классу оксидоредуктаз и катализирует окислительно-восстановительные реакции в организме, является одним из наиболее филогенетически древних

ТАБЛИЦА 4
СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА ($C_{\text{МДА}}$) В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q_1-Q_3)

Группа	Средство	$C_{\text{МДА}}$, мкмоль/л	
		6-й день опыта	13-й день опыта
Контрольная	Ожог	1,78 (1,64–1,92) ^{**}	1,24 (1,17–1,31)
Опытная 1	Ожог + КМ1	1,44 (1,41–1,47) ^{**н, к}	1,12 (0,92–1,32)
Опытная 2	Ожог + КМ2	1,34 (1,21–1,47) ^{**н, к}	1,21 (1,14–1,28)
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	1,48 (1,45–1,51) ^{**н, к}	1,01 (0,91–1,11) ^{**к}
Интактные животные	Норма	1,14 (1,04–1,28)	1,18 (1,04–1,28)

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю ($p \leq 0,05$)

TABLE 4
THE CONTENT OF MALONDIALDEHYDE IN THE BLOOD OF RATS AFTER THERMAL BURN AND TREATMENT WITH THE STUDIED AGENTS, ME (Q_1-Q_3)

ТАБЛИЦА 5
СУММАРНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (САА) СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q_1-Q_3)

Группа	Средство	САА, мг/100 мл	
		6-й день опыта	13-й день опыта
Контрольная	Ожог	31,35 (31,1–31,57) ^{**н}	29,17 (27,81–30,53) ^{**н}
Опытная 1	Ожог + КМ1	34,16 (33,84–34,48) ^{**н, к, 3}	31,84 (31,29–32,39) ^{**н, к, 2, 3}
Опытная 2	Ожог + КМ2	33,71 (33,53–33,91) ^{**н, к, 3}	36,05 (34,52–37,58) ^{**н, к, 1}
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	35,44 (35,24–35,64) ^{**н, к, 1, 2}	34,09 (33,28–34,9) ^{**н, к, 1}
Интактные животные	Норма	38,07 (37,06–39,22)	38,21 (37,06–39,22)

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю, ^{1,2,3} – 1-й, 2-й и 3-й группам ($p \leq 0,05$)

ТАБЛИЦА 6
АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ (КАТАЛАЗНОЕ ЧИСЛО)
В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА
И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q₁-Q₃)

TABLE 6
CATALASE ACTIVITY (CATALASE NUMBER) IN THE BLOOD
OF RATS AFTER THERMAL BURN AND TREATMENT
WITH THE STUDIED AGENTS, ME (Q₁-Q₃)

Группа	Средство	Каталазное число, ед.	
		6-й день опыта	13-й день опыта
Контрольная	Ожог	10,73 (9,80–11,66) ^{*н}	9,41 (8,51–10,31) ^{*н}
Опытная 1	Ожог + КМ1	11,31 (10,97–11,65) ^{*н, к}	11,56 (10,43–12,69) ^{*н, к}
Опытная 2	Ожог + КМ2	11,22 (10,71–11,73) ^{*н, к}	11,11 (10,21–12,01) ^{*н, к}
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	12,03 (10,81–13,25) ^{*к}	11,04 (10,42–11,66) ^{*н, к}
Интактные животные	Норма	12,50 (12,25–13,15)	12,90 (12,25–13,15)

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю ($p \leq 0,05$)

ТАБЛИЦА 7
ПОКАЗАТЕЛЬ КАТАЛАЗЫ В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ
ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА И ОБРАБОТКИ ИЗУЧАЕМЫМИ
СРЕДСТВАМИ, МЕ (Q₁-Q₃)

TABLE 7
CATALASE INDEX IN THE BLOOD OF RATS AFTER THERMAL
BURN AND TREATMENT WITH THE STUDIED AGENTS,
ME (Q₁-Q₃)

Группа	Средство	Показатель каталазы, $\times 10^{-6}$	
		6-й день опыта	13-й день опыта
Контрольная	Ожог	1,60 (1,46–1,74) ^{*н}	1,61 (1,48–1,79) ^{*н}
Опытная 1	Ожог + КМ1	1,74 (1,69–1,79) ^{*н}	1,80 (1,63–1,98) ^{*н}
Опытная 2	Ожог + КМ2	1,75 (1,67–1,83) ^{*н}	2,06 (1,90–2,23) ^{*н, к}
Опытная 3	Ожог + Левомеколь	1,82 (1,64–2,01) ^{*н}	1,96 (1,83–2,08) ^{*н, к}
Интактные животные	Норма	2,06 (2,00–2,16)	2,10 (2,00–2,16)

Примечание. * – отклонение статистически значимо по отношению соответственно к: ^н – норме, ^к – контролю, ^{1,2,3} – 1-й, 2-й и 3-й группам ($p \leq 0,05$)

ферментов антиоксидантной системы. Известно, что большая доля этого фермента в циркулирующей крови локализована в цитоплазме эритроцитов, а также он содержится во всех жидкостях и тканях организма [22].

Экспериментальные данные активности каталазы (каталазное число, показатель каталазы) в крови крыс после термического ожога и обработки изучаемыми средствами предоставлены в таблицах 6 и 7.

Из данных, представленных в таблице 6, следует, что ожог приводил к уменьшению каталазного числа, которое на 6-й и 13-й дни исследования составило соответственно 14,2 % и 27,1 % по отношению к норме (интактным животным). Использование матриц КМ1 и КМ2 способствовало восстановлению каталазного числа, которое было сравнимо с эффектом препарата «Левомеколь».

Как известно, активность фермента может быть выражена и показателем каталазы – соотношением каталазного числа к числу млн эритроцитов в 1,0 мкл крови (табл. 7).

Из данных таблицы 7 следует, что репаративное действие изучаемых средств было наиболее выражено на 13-е сутки исследования. Эффективность матриц КМ1

и КМ2 на фоне термического ожога также была сравнима с действием фармакопейного препарата «Левомеколь».

На основании полученных данных следует, что одними из молекулярно-клеточных механизмов ранозаживляющего эффекта изучаемых средств являются ингибирование реакций перекисного окисления липидов и восстановление антиоксидантного потенциала организма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что использование природных биополимеров является эффективным для лечения ран и ожогов. Они обладают антибактериальным, противовоспалительным, пролиферативным действием, внося тем самым изменения в процесс заживления. Коллагеновый биополимер с его регенеративными, биосовместимыми, нетоксичными, экономически эффективными и доступными свойствами является предпочтительным биоматериалом для лечения ожогов кожи [23, 24]. Для ускорения процессов заживления при ожогах используются разные формы коллагеновых средств –

порошки, мази, гидрогели, губки, плёнки и др. [25–27]. Функциональные пептиды, полученные из коллагена, в зависимости от их аминокислотного состава обладают иммуномодулирующими, хемотаксическими, антибактериальными, антиоксидантными и т. д. свойствами [28, 29].

Также относительно новым материалом с множеством ещё не исследованных возможностей является наноколлаген, который также можно применять в различных областях медицины, включая введение биокаркасов или наполнителей для улучшения заживления ран [30–32].

Стандартные источники коллагена обычно имеют бычье, лошадиное, птичье или свиное происхождение. Также рассматриваются альтернативные природные (морские) или искусственные (рекомбинантный человеческий коллаген из бактериального или растительного материала) источники коллагена [33–35].

Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани, ключевой компонент внеклеточного матрикса. Он оказывает положительное влияние на ранние этапы раневого процесса, играет важную роль в регуляции фаз заживления ран, так как способствует агрегации тромбоцитов и обеспечивает гемостатический эффект. Коллаген стимулирует репаративные процессы, способствуя образованию собственного коллагена, поскольку сам является матрицей для её формирования [33]. В раневой среде пептиды экзогенного коллагена действуют как ложные пептиды деградации коллагена тканей. Они ингибируют высвобождение матриксных металлопротеиназ и посылают сигнал в клетки фибробластов для синтеза новых коллагеновых волокон [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведено исследование ранозаживляющего действия коллагеновых матриц KM1 и KM2, полученных в результате рециклизации коллагеносодержащего сырья. Применение изучаемых матриц на модели термического ожога восстанавливало в крови экспериментальных животных общее содержание лейкоцитов, уменьшало площадь ожоговой раны. Противовоспалительный и репаративный эффект подтвердили и гистоморфологические исследования. При воздействии матриц KM1 и KM2 наблюдалось более интенсивное заживление, чем в группе контроля (с естественным заживлением, без лечения), что проявлялось меньшей толщиной лейкоцитарно-некротического струпа, а также ускорением эпителизации и полным закрытием кожного дефекта. Результаты исследований гистоструктуры эпидермального и дермального слоёв кожи показали восстановление и отсутствие патологических процессов на 20-й день эксперимента. Эффективность применения матриц была сравнима с эффектом фармакопейного препарата «Левомеколь». При этом более выраженное ранозаживляющее действие было отмечено при применении матрицы KM1, полученной с использованием кисломолочной композиции относительно группы, в которой использовали KM2, на фоне экспериментального термического

ожога. В основу механизма репаративного действия испытуемых средств можно отнести восстановление соотношения прооксидантов и антиоксидантов, что тормозит развитие оксидативного стресса и свободнорадикальных процессов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России в виде гранта в форме субсидий на проведение научных исследований совместно с иностранной организацией (Соглашение 075-15-2021-975).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайнутдинов Т.Р. Терапевтическая эффективность противожоговых препаратов при термическом поражении организма. *Ветеринарный врач*. 2021; 3: 14-18. doi: 10.33632/1998-698X.2021-3-14-19
2. Будкевич Л.И., Мирзоян Г.В., Габитов Р.Б., Бразоль М.А., Салистый П.В., Чикинев Ю.В., и др. Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы. *Современные технологии в медицине*. 2020; 12(1): 92-97. doi: 10.17691/stm2020.12.1.12
3. Толстов А.В., Новиков И.В., Подсевалова И.В., Воронин А.С., Дыдыкин С.С., Алипов В.В. Клинико-морфологическая оценка эффективности разработанного способа местного лечения локальных поверхностных ожогов. *Наука и инновации в медицине*. 2020; 5(4): 283-287. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-283-287
4. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely bum patient: Review and update. *Med Intensiva*. 2017; 41(6): 356-364. doi: 10.1016/j.medin.2017.02.015
5. Карасев М.М., Редина М.А., Белоусова О.В. Новейшие достижения фармацевтической разработки, основанные на использовании коллагена. *Фармация и фармакология*. 2015; 5(12): 12-17.
6. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран. *Фармация и фармакология*. 2018; 1(6): 4-32. doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
7. Патшина М.В., Ворошилин Р.А., Осинцев А.М. Анализ мирового рынка биоматериалов с целью определения потенциальных возможностей сырья животного происхождения. *Техника и технология пищевых производств*. 2021; 51(2): 270-289. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
8. Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Астамирова Т.С., Королева Т.А., Старостин О.И., Ужевко Ю.С. Инновационные технологии организации и оказания медицинской помощи детям с термическими поражениями в результате чрезвычайных ситуаций. *Медицина катастроф*. 2012; 4(80): 29-32.
9. Силина Е.В., Ступин В.А., Золотарева Л.С., Комаров А.Н. Применение нативного коллагена в клинической практике

для лечения хронических ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 9: 78-84. doi: 10.17116/hirurgia2017978-84

10. Stupin VA, Gabitov RB, Sinelnikova TG, Silina EV. Biological mechanisms of chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen. *Ser J Exp Clin Res*. 2018; 19(4): 373-382. doi: 10.2478/sjecr-2018-0077

11. Wang B, Wang YM, Chi CF, Luo HY, Deng SG, Ma JY. Isolation and characterization of collagen and antioxidant collagen peptides from scales of croceine croaker (*Pseudosciaena crocea*). *Marine Drugs*. 2013; 11: 4641-4661.

12. Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Руденко Т.Г., Гуллер А.Е., и др. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(1): 59-70. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70

13. Остроушко А.П., Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А. Коллаген и его применение при лечении ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021; 14(1): 85-90. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90

14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012.

15. Шалбуев Д.В., Жарникова Е.В. *Способ получения продуктов растворения коллагена*: Пат. № 2486258 Рос. Федерация; МПК С14С 1/08 (2006.01); патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Общество с ограниченной ответственностью «Малое инновационное предприятие «ЭКОМ». № 2012100584/13; заявл. 10.01.2012; опубл. 27.06.2013. Бюл. № 18.

16. Шалбуев Д.В., Тумурова Т.Б. *Способ получения биоактивного коллагенового продукта*: Пат. № 2715639 Рос. Федерация; МПК С14С 1/00 (2006.01), А23J 1/10 (2006.01), С07К 14/78 (2006.01); патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Малое инновационное предприятие «ЭКОМ». № 2019121295; заявл. 04.07.2019; опубл. 02.03.2020. Бюл. № 7.

17. Парамонов Б.А., Чеботарев В.Ю. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 134(11): 593-597.

18. Яшин А.Я., Яшин Я.И. Аналитические возможности жидкостного хроматографа «Цвет Яуза» с электрохимическими детекторами. *Российский химический журнал (Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева)*. 2002; 46(4): 109-115.

19. Камышникова В.С. *Методы клинических лабораторных исследований*; 8-е изд. М.: ООО «МЕДпресс-информ»; 2015.

20. Зубкова С.М., Бах А.Н. Количественный метод определения активности каталазы в крови. *Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии*. М.: Медицина; 1976.

21. Uchiyama M, Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978; 86(1): 271-728.

22. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16-19.

23. Gilmutdinova IR, Kostromina E, Yakupova RD, Eremin PS. Development of nanostructured bioplastic material for wound

healing. *Eur J of Transl Myol*. 2021; 31(1): 9388. doi: 10.4081/EJTM.2021.9388

24. Gayathri S, Josna J, Prabhakumari C, Annie J, Annie A. Natural collagen bioscaffolds for skin tissue engineering strategies in burns: a critical review. *Int J Polym Mater Polym Biomater*. 2021; 70(9): 593-604. doi: 10.1080/00914037.2020.1740991

25. Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Мейланова Р.Д. Опыт использования биодеградируемого гидрогеля на основе гидролизата коллагена и натриевой соли альгиновой кислоты и мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина с хлорамфениколом при ожоге кисти II степени. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2021; 5(1): 13-19. doi: 10.17116/operhirurg2021501113

26. 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

27. Фаязов А.Д., Саримсаков А.А., Камиллов У.Р., Юнусов Х.Э. Перспективы применения раневых покрытий в комбустиологии. *Вестник экстренной медицины*. 2020; 13(4): 86-92.

28. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front Microbiol*. 2020; 2559. doi: 10.3389/FMICB.2020.582779

29. Lin H, Zheng Z, Yuan J, Zhang C, Cao W, Qin X. Collagen peptides derived from *Sipunculus nudus* accelerate wound healing molecules. 2021; 26(5): 1385. doi: 10.3390/MOLECULES26051385

30. Sharma S, Rai VK, Narang RK, Markandeywar TS. Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. *Life Sci*. 2021; 290. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120096

31. Geanaliu-Nicolae RE, Andronescu E. Blended natural support materials – collagen based hydrogels used in biomedicine. *Materials*. 2020; 13(24): 1-31. doi: 10.3390/MA13245641

32. Lo S, Fauzi MB. Current update of collagen nanomaterials – fabrication, characterisation and its applications: A review. *Pharmaceutics*. 2021; 13(3): 316. doi: 10.3390/pharmaceutics13030316

33. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021; 8(5): 63. doi: 10.3390/bioengineering8050063

34. Lutfee T, Alwan NF, Alsaffar MA, Ghany M, Mageed AK, AbdulRazak AA. An overview of the prospects of extracting collagens from waste sources and its applications. *Chem Pap*. 2021; 75: 6025-6033. doi: 10.1007/s11696-021-01768-8

35. Федосов П.А., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Бузлама А.В., Кулакова А.А., Провоторова С.И. Современные подходы к выбору ранозаживляющих средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(4): 41-48. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-41-48

REFERENCES

1. Gainutdinov TR. Therapeutic efficiency of anti-burn preparations in thermal injury of the body. *Veterinary vrach*. 2021; 3: 14-18. (In Russ.). doi: 10.33632/1998-698X.2021-3-14-19

2. Budkevich LI, Mirzoyan GV, Gabitov RB, Brazol MA, Salistyj PV, Chikinev YuV, et al. Collost bioplastic collagen material for the treatment of burns. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020; 12(1): 92-97. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2020.12.1.12

3. Tolstov AV, Novikov IV, Podsevalova IV, Voronin AS, Dydykin SS, Alipov VV. A developed treatment method for superficial and partial thickness localized burns: Clinical and morphological assessment. *Science and Innovations in Medicine*. 2020; 5(4): 283-287. (In Russ.). doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-283-287
4. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely bum patient: Review and update. *Med Intensiva*. 2017; 41(6): 356-364. doi: 10.1016/j.medin.2017.02.015
5. Karasev MM, Redina MA, Belousova OV. The newest achievements of pharmaceutical development based on the use of collagen. *Pharmacy & Pharmacology*. 2015; 5(12): 12-17. (In Russ.).
6. Mayorova AV, Sysuev BB, Khanalieva IA, Vikhrova IV. Modern assortment, properties and perspectives of medical dressings improvement of wound treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2018; 1(6): 4-32. (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
7. Patshina MV, Voroshilin RA, Osintsev AM. Global biomaterials market: Potential opportunities for raw materials of animal origin. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2021; 51(2): 270-289. (In Russ.). doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-270-289
8. Budkevich LI, Soshkina VV, Astamirova TS, Korolyova TA, Starostin OI, Uzhevko YuS. Innovation technologies of organization and delivery of medical care to children with heat injuries resulting from emergency situations. *Meditsina katastrof*. 2012; 4(80): 29-32. (In Russ.).
9. Silina EV, Stupin VA, Zolotareva LS, Komarov AN. Native collagen application in clinical practice for chronic wounds treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017; 9: 78-84. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2017978-84
10. Stupin VA, Gabitov RB, Sinelnikova TG, Silina EV. Biological mechanisms of chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen. *Ser J Exp Clin Res*. 2018; 19(4): 373-382. doi: 10.2478/sjocr-2018-0077
11. Wang B, Wang YM, Chi CF, Luo HY, Deng SG, Ma JY. Isolation and characterization of collagen and antioxidant collagen peptides from scales of croceine croaker (*Pseudosciaena crocea*). *Marine Drugs*. 2013; 11: 4641-4661.
12. Fayzullin AL, Shekhter AB, Istranov LP, Istranova EV, Rudenko TG, Guller AE, et al. Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(1): 59-70. (In Russ.). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70
13. Ostroushko AP, Andreev AA, Laptieva AYU, Glukhov AA. Collagen and its use in the treatment of wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2021; 14(1): 85-90. (In Russ.). doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90
14. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1*. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.).
15. Shalbuev DV, Zharnikov EV. *Method for obtaining collagen dissolution products*: Patent No. 2486258 of the Russian Federation. 2013; (18). (In Russ.).
16. Shalbuev DV, Tumurova TB. *Method for obtaining a bioactive collagen product*: Patent No. 2715639 of the Russian Federation. 2020; (7). (In Russ.).
17. Paramonov BA, Chebotarev VYu. Methods for modeling thermal skin burns in the development of drugs for local treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134(11): 593-597. (In Russ.).
18. Yashin A.Ya., Yashin Ya.I. Analytical capabilities of the liquid chromatograph "Tsvet Yauza" with electrochemical detectors. *Russian Journal of General Chemistry*. 2002; 46(4): 109-115. (In Russ.).
19. Kamyshnikova VS. *Methods of clinical laboratory research*; 8th ed. Moscow: OOO "MEDpress-inform"; 2015. (In Russ.).
20. Zubkova SM, Bakh AN. Quantitative method for determining the activity of catalase in the blood. *Guidelines to laboratory studies in biological chemistry*. Moscow: Meditsina; 1976. (In Russ.).
21. Uchiyama M, Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978; 86(1): 271-728.
22. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-19. (In Russ.).
23. Gilmutdinova IR, Kostromina E, Yakupova RD, Eremin PS. Development of nanostructured bioplastic material for wound healing. *Eur J of Transl Myol*. 2021; 31(1): 9388. doi: 10.4081/EJTM.2021.9388
24. Gayathri S, Josna J, Prabhakumari C, Annie J, Annie A. Natural collagen bioscaffolds for skin tissue engineering strategies in burns: a critical review. *Int J Polym Mater Polym Biomater*. 2021; 70(9): 593-604. doi: 10.1080/00914037.2020.1740991
25. Kashtanov AD, Vasiliev YuL, Meilanova RD. Experience of using a biodegradable hydrogel based on collagen hydrolyzate and sodium salt of alginic acid and ointment based on dioxomethyltetrahydropyrimidine with chloramphenicol for a 2nd degree hand burn. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy* 2021; 5(1): 13-19. (In Russ.). doi: 10.17116/operhirurg2021501113
26. Kudryashova IS, Markov PA, Kostromina EYU, Eremin PS, Rachin AP, Gilmutdinova IR. Development of wound dressing for regenerative medicine. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20(6): 84-95. (In Russ.). doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-84-95
27. Fayazov AD, Sarimsakov AA, Kamilov UR, Yunusov KhE. Prospects for the use of wound dressings in combustiology. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2020; 13(4): 86-92. (In Russ.).
28. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front Microbiol*. 2020; 2559. doi: 10.3389/FMICB.2020.582779
29. Lin H, Zheng Z, Yuan J, Zhang C, Cao W, Qin X. Collagen peptides derived from *Sipunculus nudus* accelerate wound healing molecules. 2021; 26(5): 1385. doi: 10.3390/MOLECULES26051385
30. Sharma S, Rai VK, Narang RK, Markandeywar TS. Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. *Life Sci*. 2021; 290. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120096
31. Geanaliu-Nicolae RE, Andronescu E. Blended natural support materials – collagen based hydrogels used in biomedicine. *Materials*. 2020; 13(24): 1-31. doi: 10.3390/MA13245641
32. Lo S, Fauzi MB. Current update of collagen nanomaterials – fabrication, characterisation and its applications: A review. *Pharmaceutics*. 2021; 13(3): 316. doi: 10.3390/pharmaceutics13030316
33. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021; 8(5): 63. doi: 10.3390/bioengineering8050063
34. Lutfee T, Alwan NF, Alsaffar MA, Ghany M, Mageed AK, AbdulRazak AA. An overview of the prospects of extracting collagens from waste sources and its applications. *Chem Pap*. 2021; 75: 6025-6033. doi: 10.1007/s11696-021-01768-8
35. Fedosov PA, Nikolaevsky VA, Chernov YuN, Buzlama AV, Kulakova AA, Provotorova SI. Modern approaches to selecting remedies for wound healing (a review). *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(4): 41-48. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-41-48

Сведения об авторах

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнология Института пищевой инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5664-6028>

Тыхеев Анатолий Александрович – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник Биотехнологического центра, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: tykheev.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5549-6144>

Шалбуйев Дмитрий Валерьевич – доктор технических наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: shalbuevd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0077-9977>

Тумурова Туяна Булатовна – инженер ЦКП «Прогресс», ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: tumurova_t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2371-5549>

Баяржаргал Мункхуу – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биохимии института химии и химической технологии, Монгольская академия наук, e-mail: m_bayarjrgl@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4944-4828>

Жамсаранова Сэсэма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнология Института пищевой инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Information about the authors

Svetlana N. Lebedeva – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology at the Institute of Food Engineering and Biotechnology, East-Siberian State University of Technology and Management, e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5664-6028>

Anatoly A. Tykheev – Cand. Sc. (Vet.), Research Officer at the Biotechnological Center, East-Siberian State University of Technology and Management, e-mail: tykheev.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5549-6144>

Dmitry V. Shalbuev – Dr. Sc. (Tech.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, East-Siberian State University of Technology and Management, e-mail: shalbuevd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0077-9977>

Tuyana B. Tumurova – Engineer at the Common Use Center “Progress” East-Siberian State University of Technology and Management, e-mail: tumurova_t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2371-5549>

Bayarzhargal Munkhkhuu – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Biochemistry Laboratory of the Institute of Chemistry and Chemical Technology, Mongolian Academy of Sciences, e-mail: m_bayarjrgl@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4944-4828>

Sesegma D. Zhamsaranova – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology of the Institute of Food Engineering and Biotechnology, East-Siberian State University of Technology and Management, e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>