

© ЗЛОБИНА О. В., БУГАЕВА И. О., ГЛУХОВА И. В., ПАХОМИЙ С. С., ГЛУХОВА А. В., ПИЧХИДЗЕ С. Я.

УДК 616-001.4-002:599.323:617-7:616-092.9:59.089:617-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

## Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте

О. В. Злобина<sup>1</sup>, И. О. Бугаева<sup>1</sup>, И. В. Глухова<sup>1</sup>, С. С. Пахомий<sup>1</sup>, А. В. Глухова<sup>1</sup>, С. Я. Пичхидзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского, Саратов 410012, Российская Федерация

<sup>2</sup>Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., Саратов 410054, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценить влияние имплантированного хирургического шовного материала, модифицированного металл-замещенным гидроксиапатитом кальция, на морфологические изменения в коже.

**Материал и методы.** С целью оценки морфологических изменений в ткани было проведено экспериментальное исследование, в котором участвовали 40 белых лабораторных крыс, которым имплантировали шовный материал. Животных разделили на 4 равные группы в зависимости от состава нитей (модифицированные Ag-, Zn-, Cu-замещенным гидроксиапатитом кальция и группа сравнения), в течение эксперимента проводили макроскопическую оценку состояния раны. Выведение животных из эксперимента проводили на 10 сутки путем инъекционного введения комбинации препаратов анестезии, после чего проводили забор материала. При морфологическом исследовании оценивали площадь грануляционной ткани и ее клеточный состав, наличие воспалительного инфильтрата.

**Результаты.** Макроскопически, менее выраженные симптомы послеоперационного воспаления наблюдали в группах модифицированных нитей, по сравнению с немодифицированными. При морфометрическом анализе площадь грануляционной ткани в опытных группах оказалась меньше показателей группы сравнения, при этом значения в группе с Zn-замещенным гидроксиапатитом кальция на 47 % ниже показателей группы сравнения. В группах с Zn- и Ag- замещенным материалом отсутствовал воспалительный инфильтрат, ткань обильно васкуляризована.

**Заключение.** Применение *in vivo* модифицированных хирургических нитей создает противовоспалительный эффект, выраженный наиболее ярко при использовании шовного материала, модифицированного Zn-замещенным гидроксиапатитом кальция. Антибактериальное действие разработанного материала способно обеспечить профилактику послеоперационных осложнений раны, что является актуальной задачей в практической хирургии.

**Ключевые слова:** модифицированный шовный материал, гидроксиапатит кальция, экспериментальное исследование, антибактериальные хирургические нити, послеоперационное воспаление.

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

**Для цитирования:** Злобина ОВ, Бугаева ИО, Глухова ИВ, Пахомий СС, Глухова АВ, Пичхидзе СЯ. Оценка морфологических изменений в коже при имплантации модифицированного шовного материала в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):42-48. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

## Assessment of morphological changes in tissue during implantation of modified suture material in an experiment

O. V. Zlobina<sup>1</sup>, I. O. Bugaeva<sup>1</sup>, I. V. Glukhova<sup>1</sup>, S. S. Pakhomiy<sup>1</sup>, A. V. Glukhova<sup>1</sup>, S. Ya. Pichkhidze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov 410012, Russian Federation

<sup>2</sup>Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov 410054, Russian Federation

**The aim of the research.** To evaluate the effect of implanted surgical suture material modified with metal-substituted calcium hydroxyapatite on morphological changes in the skin.

**Material and methods.** In order to assess morphological changes in the tissue, an experimental study was conducted, in which 40 white laboratory rats were implanted with the suture material. The animals were divided into 4 equal groups depending on the composition of the filaments (modified with Ag-, Zn-, Cu-substituted calcium hydroxyapatite and a comparison group), and a macroscopic assessment of the wound condition was performed during the experiment. The animals were withdrawn from the experiment on the 10th day by injection of a combination of anesthetic agents, after which the material was collected. Morphological examination assessed the area of granulation tissue and its cellular composition and the presence of inflammatory infiltrate.

**Results.** Macroscopically, less pronounced symptoms of postoperative inflammation were observed in groups of modified filaments as compared with unmodified ones. In morphometric analysis, the area of granulation tissue in the experimental groups turned out to be smaller than that in the comparison group, while the values in the group with Zn-substituted calcium hydroxyapatite were 47 % lower than the corresponding indicators of the comparison group. In the groups with Zn- and Ag-substituted material, there was no inflammatory infiltrate, the tissue was abundantly vascularised.

**Conclusion.** *In-vivo* application of modified surgical filaments creates an anti-inflammatory effect, which is most pronounced when using suture material modified with Zn-substituted calcium hydroxyapatite. The antibacterial effect of the developed material is able to provide prevention of postoperative complications of the wound, which is a relevant task in surgical practice.

**Key words:** modified suture material, calcium hydroxyapatite, experimental study, antibacterial surgical filaments, postoperative inflammation.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Zlobina OV, Bugaeva IO, Glukhova IV, Pakhomiy SS, Glukhova AV, Pichkhidze SYa. Assessment of morphological changes in tissue during implantation of modified suture material in an experiment. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):42-48. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-42-48

## Введение

Одним из распространенных послеоперационных осложнений является возникновение инфекции в области хирургического вмешательства [1]. Данного рода осложнения приводят к нагноению раневой поверхности из-за попадания в рану патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекционно-воспалительных процессов. Согласно современной классификации принято выделять первичное экзогенное бактериальное обсеменение – когда непосредственно в момент воздействия травмирующего фактора бактерии попадают в рану, и вторичное экзогенное инфицирование – вызванное несоблюдением правил асептики при проведении различных медицинских манипуляций. Также возможно развитие инфицирования раны в условиях невозможности обеспечения достаточных условий стерильности, например, в военно-полевой хирургии.

Обычно раневая инфекция [2] имеет полимикробную этиологию и в числе возбудителей чаще встречаются грамположительные кокки, грибы, грамотрицательные палочки, энтеробактерии, и каждый вид возбудителя оказывает токсическое действие на ослабленный организм пациента. Так стафилококки способны выделять ферменты и экзотоксины, которые вызывают разрушение лейкоцитов и эритроцитов, коагулируют и разрушают белки и обеспечивают миграцию микроорганизмов в органы и ткани с последующим их инфицированием. Симптомами раневой инфекции являются лейкоцитоз, покраснение, распирающий характер боли, отек, припухлость, повышение температуры и резкое ухудшение состояния больного. При несвоевременно начатом лечении раневой инфекции или при отсутствии терапии может развиваться генерализация воспалительного процесса, что в конечном счете приведет к сепсису.

Для профилактики возникновения раневых инфекций нами был разработан модифицированный хирургический шовный материал с металл-замещенным гидроксипатитом кальция. Антибактериальный эффект использования нитей с металл-замещенным гидроксипатитом кальция подтвержден в исследованиях *in vitro* в отношении *S. aureus* и *E. coli* [3]. Гидроксипатит кальция (ГА) является главным минеральным составляющим зубной и костной ткани, широко применяется в медицине: как костнопластический материал [4], инъекционный имплантат [5], при вертебропластике, для восстановления костных дефектов. Металлы, которыми замещен гидроксипатит, обладают антибактериальной активностью, а гидроксипатит, обладая сорбционными свойствами, способен сорбировать на своей поверхности патогенную флору, благодаря чему обеспечивается локальное противомикробное действие, что способствует

профилактике возникновения раневой инфекции. При описанном способе профилактики раневых инфекций снижается риск развития послеоперационных осложнений, для терапии которых требуется применение антибиотиков, оказывающих резорбтивное действие на организм пациента, вызывающих аллергические реакции и нарушающих микрофлору ЖКТ с возможным развитием диспепсических явлений.

Целью данного исследования является изучение морфологических особенностей заживления хирургических ран у крыс при имплантации модифицированного хирургического шовного материала.

## Материал и методы

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным, согласно принципам биоэтики и правилам лабораторной практики, Приказу Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977; Приказу Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003, Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и в других научных целях (Страсбург, 1986 г.) ETS № 123, «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985), «Правилам лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н), протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 4 от 07.12.2021).

Объектом исследования стал шовный материал Vicryl Plus (ETHICON, USA), модифицированный синтезированным составом на основе металл-замещенного гидроксипатита кальция, по ранее разработанной нами технологии.

Исследование выполнено на 40 белых крысах-самцах массой 300-350 г, разделенных на четыре экспериментальные группы, по 10 животных в каждой: первой группе сравнения был имплантирован немодифицированный шовный материал, второй опытной группе – шовный материал, модифицированный Zn-замещенным гидроксипатитом кальция, третьей опытной группе – шовный материал, модифицированный Ag-замещенным гидроксипатитом кальция, четвертой опытной группе – шовный материал, модифицированный Cu-замещенным гидроксипатитом кальция.

После предварительного введения животных в наркоз с использованием комбинации препаратов

Золетил 100 («VirbacSanteAnimale», Франция) и Ксиланит 2 % (Нита-Фарм, Россия), была проведена обработка операционного поля, после чего на выбриваемом участке в области холки на 1-1,5 см кнаружи от позвоночной линии производили линейный разрез кожи в кранио-каудальном направлении длиной 2,5-3 см. Далее раны ушивали простым узловым швом, используя модифицированный и немодифицированный шовный материал. Все группы животных в течение эксперимента содержались в стандартных условиях (12 часовой период освещения, комнатная температура 18-22 °С, влажность 50-70 %) вивария ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, был обеспечен свободный доступ к воде и пище. Ежедневно оценивалось состояние животных после операции, количество потребляемой пищи и воды, их активность и поведение. На 3, 5 и 10 сутки эксперимента визуально оценивали [6] состояние ткани, окружающей рану: определяли наличие и выраженность отека, цвет и температуру кожных покровов вокруг раны, болезненность при пальпации. На 10 сутки эксперимента животных вывели из эксперимента путем внутримышечного инъекционного введения препаратов анестезии Золетил 100 и Ксиланит 2 %, после чего проводили забор образцов кожи, содержащих лигатуру. Материалы помещались в 10 % нейтральный забуференный формалин, далее из фрагментов тканей изготавливали парафиновые срезы, толщиной 6-7 мкм. Для проведения морфометрического анализа применяли окраску препаратов гематоксилином и эозином.

Морфометрический и морфологический анализ гистологических препаратов кожи [7] проводили с использованием микроскопа проходящего света и системы анализа цифровых изображений микровизора медицинского  $\mu$ Vizo-101 ЛОМО. При морфометрическом исследовании определяли площадь грануляционной ткани, проводили количественный анализ ее клеточного состава: клеток фибробластического ряда, лимфоцитов и нейтрофилов, наличие гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и типа Пирогова-Лангханса. Васкуляризацию грануляционной ткани оценивали, подсчитывая количество гемокapилляров.

Статистическую обработку результатов микроскопического исследования проводили в системе MatLab R2018b с помощью пакета Statistics Toolbox. Для оценки нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что распределение данных имело ненормальный характер, использовали следующие методы описательной статистики: расчет медианы (Me), определение верхнего и нижнего квартилей (Q25; Q75). Для сравнения двух выборок использовали

непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе визуальной оценки послеоперационной раны (табл. 1) определено, что в группе сравнения еще на 5-6 сутки сохранялся симптом отека ткани и уплотнение в виде инфильтрата в 40 % случаев. Макроскопически наблюдали выраженный отек дермы диаметром 5,2-6,1 см, кожа бледная, цианотичная в 33 % случаев, при пальпации отмечали резкую болезненность в 43 % случаев и местное повышение температуры в области раны в 21 % случаев. В опытных группах на 5-6 сутки только в 8 % случаев отмечали сохраняющийся отек и инфильтрацию с участками уплотнения ткани. Из указанных 8 % случаев наблюдение продолжающихся симптомов воспаления отмечали в 5 % случаев в группе применения нитей с Cu-замещенным ГА, 2 % в группе Ag-замещенного ГА, 1 % в группе Zn-замещенного ГА. В группе использования нитей с Zn-замещенным ГА при пальпации местной гипертермии не отмечали, наблюдали уплотнение ткани и отек, диаметр которого не превышал 2-2,4 см, болезненности при осмотре не выявлено.

При морфологическом анализе препаратов, у животных группы сравнения развивалась острая воспалительная реакция. Увеличение площади грануляционной ткани наблюдалось в 67 % случаев. Процессы неоангиогенеза в группе сравнения выражены не ярко, в 83 % случаев количество тонкостенных гемокapилляров синусоидного типа составляло не более 3 единиц в поле зрения при увеличении  $\times 200$ . Также в 53 % случаев наблюдали увеличение количества гранулоцитов. В 75 % случаев в зоне повреждения присутствовал воспалительный инфильтрат (табл. 2) с преобладанием в клеточном составе популяции нейтрофильных гранулоцитов. Стоит отметить наличие в грануляционной ткани гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и Пирогова-Лангханса, которые наблюдали в 62 % случаев.

В группе применения шовного материала с Zn-замещенным гидроксипатитом кальция площадь грануляционной ткани оказалась на 47 % меньше, чем площадь грануляционной ткани в группе сравнения (табл. 3). Количество фибробластов превосходит значения группы сравнения на 36 %. Достаточно выражена васкуляризация грануляционной ткани тонкостенными синусоидными гемокapиллярами, их количество на 74 % превышает значения группы сравнения. Количество гранулоцитов в опытной группе оказалось на 83 % ниже показателей группы сравнения. Наличие воспалительного инфильтрата отмечали лишь в 2 % случаев. В грануляционной ткани гигантские многоядерные клетки присутствовали в 7 % случаев.

Таблица 1

**Макроскопическая оценка состояния послеоперационной раны**

Table 1

**Macroscopic assessment of the postoperative wound condition**

Критерий	Сутки эксперимента	Группа сравнения	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
Отек ткани	3-4	++++	+	+++	+
	5-7	+++	+	++	+
	9-10	+	-	-	-
Местная гипертермия	3-4	+++	-	++	+
	5-7	++	-	+	-
	9-10	+	-	-	-
Болезненность при пальпации	3-4	++++	+	+++	+
	5-7	+++	-	+	-
	9-10	++	-	-	-
Нагноение раны	3-4	++	-	+	-
	5-7	+	-	+	-
	9-10	+	-	-	-

Таблица 2

**Наличие воспалительного инфильтрата после имплантации модифицированного шовного материала**

Table 2

**Presence of inflammatory infiltrate after implantation of modified suture material**

	Группа сравнения	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
Наличие воспалительного инфильтрата	++++	-	++	-
Преобладающие в инфильтрате клеточные популяции	Нейтрофильные гранулоциты	-	Клетки гранулоцитарного ряда	-

Морфометрический анализ группы использования нитей с Cu-замещенным гидроксиапатитом кальция выявил наличие фибробластов в грануляционной ткани, количество которых на 19 % превосходит их значения в группе сравнения. Количество гемокapилляров в грануляционной ткани на 40 % превосходит значения группы сравнения. В 32 % случаев отмечали наличие воспалительного инфильтрата с небольшим количеством клеток гранулоцитарного ряда. Также присутствие гигантских многоядерных клеток было на 55 % меньше, чем в группе сравнения.

В группе применения шовного материала с Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция морфометрический анализ показал статистически значимое уменьшение площади грануляционной ткани на 39 % в сравнении с группой сравнения. В грануляционной ткани присутствуют фибробласты, при этом их количество на 30 % превосходит показатели группы

сравнения. Число синусоидных гемокapилляров на 61 % превышает значения группы сравнения. В опытной группе количество гранулоцитов на 63 % ниже показателей группы применения немодифицированного материала. Количество лимфоцитов в грануляционной ткани на 31 % выше значений группы сравнения. Гигантские многоядерные клетки наблюдали лишь в 8 % случаев.

Из экспериментальных групп наименьшая площадь грануляционной ткани наблюдалась в группе использования нитей с Zn-замещенным гидроксиапатитом, а наибольшая - при применении нитей с Cu-замещенным гидроксиапатитом. При анализе препаратов опытных групп наибольшее количество лимфоцитов в грануляционной ткани наблюдалось в группе применения шовного материала, модифицированного Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция.

**Результаты морфометрического исследования образцов кожи экспериментальных животных, после имплантации шовного материала**

Table 3

**Results of morphometric examination of skin samples from the experimental animals after suture material implantation**

Морфологический признак	Значение	Модифицированный шовный материал			
		Немодифицированный шовный материал	Гидроксиапатит + Zn	Гидроксиапатит + Cu	Гидроксиапатит + Ag
		Группа сравнения			
Площадь грануляционной ткани, мм <sup>2</sup>	Me	0,147	0,078	0,115	0,090
	Q25; Q75	0,138; 0,164	0,056; 0,095	0,092; 0,136	0,077; 0,103
	p	-	*0,002	0,120	*0,015
Количество гемокapилляров в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	2,8	10,9	4,7	7,1
	Q25; Q75	1,9; 3,6	8,2; 15,4	2,5; 6,8	5,9; 9,7
	p	-	*0,011	*0,032	*0,015
Количество гранулоцитов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	25,4	4,2	19,5	9,3
	Q25; Q75	20,1; 31,4	1,5; 4,9	11,8; 16,7	6,8; 12,1
	p	-	*0,000	0,370	*0,001
Количество лимфоцитов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	16,7	14,4	13,1	24,2
	Q25; Q75	12,4; 24,2	10,3; 17,5	9,8; 15,5	15,1; 28,7
	p	-	0,130	0,110	*0,001
Количество фибробластов в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	23,5	36,8	28,9	33,5
	Q25; Q75	19,6; 26,2	34,2; 39,6	26,8; 30,4	31,7; 35,1
	p	-	*0,002	*0,003	*0,002
Наличие гигантских многоядерных клеток в грануляционной ткани, в поле зрения	Me	6,9	0,5	3,1	1,2
	Q25; Q75	5,0; 8,0	0,0; 1,0	2,0; 4,0	0,0; 2,0
	p	-	*0,000	*0,020	*0,012

Примечание: Me – медиана, Q25; Q75 – верхний и нижний квартили, \*p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля.

Note: Me – median, Q25; Q75 – upper and lower quartiles, \*p<0.05 – the differences are statistically significant in comparison with the control group.

В ходе данного исследования установлено, что во всех опытных группах применения модифицированного гидроксиапатитом кальция хирургического шовного материала, в сравнении с группой применения немодифицированных нитей, наблюдается увеличение количества тонкостенных гемокapилляров синусоидного типа. Это обусловлено способностью ионов кальция стимулировать процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, посредством инициирования активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом, Ca<sup>2+</sup>, присутствующий в составе для модификации нитей, участвует в стимуляции VEGF-индуцированного ангиогенеза [8], что обеспечивает формирование капиллярной сети для необходимой перфузии поврежденных тканей [9, 10].

Благодаря способности цинка, внедренного в состав нитей, коагулировать белки патогенных микроорганизмов, тем самым оказывая противомикробное [11] и антитоксическое [12] действие, в группе использования нитей с Zn-замещенным гидроксиапатитом

кальция воспалительный инфильтрат отсутствовал, процессы заживления протекали активнее, инфекционно-воспалительные реакции не наблюдались. Наиболее выраженное среди опытных групп противовоспалительное действие шовного материала отмечалось при применении нитей, модифицированных гидроксиапатитом, замещенным цинком, что обеспечивается способностью катионов цинка защелачивать среду и стабилизировать величину pH в зоне повреждения для предотвращения формирования избыточного местного ацидоза, который приводит к усилению воспалительных реакций, провоцируя ферментативное разрушение тканей и накопление медиаторов воспаления. Также ионы цинка обеспечивают антиоксидантную ферментную защиту клеток [13], ингибируя свободно-радикальное окисление липидов [14], и предотвращают повреждение здоровых тканей.

При морфометрическом анализе установлено, что в группе использования нитей с Ag-замещенным гидроксиапатитом кальция увеличено количество

лимфоцитов в грануляционной ткани, по сравнению с группой контроля, это обусловлено иммунологической активностью катионов серебра. Как иммуномодулятор, серебро действует на специфический иммунитет, при этом увеличивается количество Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А, G, М. Выраженное антибактериальное действие при применении нитей, содержащих гидроксипатит замещенный серебром, обеспечивается за счет бактерицидного действия серебра: ионы проникают внутрь бактериальной клетки, что приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования, а также ингибированию ферментов дыхательной цепи, что в конечном счете приводит к гибели микробной клетки [15].

### Заключение

Имплантация хирургического шовного материала, модифицированного металл-замещенным гидроксипатитом кальция в кожу белых крыс-самцов в эксперименте, приводит к снижению воспалительных реакций в ткани, по сравнению с реакцией на имплантацию немодифицированного материала.

Наибольший противовоспалительный эффект экспериментально установлен при имплантации шовного материала, модифицированного Zn-замещенным гидроксипатитом кальция, что подтверждает предыдущие исследования антибактериального действия нитей *in vitro*, при этом указанный экспериментальный образец способен повышать регенераторную активность ткани, облегчая течение послеоперационного периода.

### Литература / References

1. Fernandez-Moure JS, Wes A, Kaplan LJ, Fischer JP. Actionable Risk Model for the Development of Surgical Site Infection after Emergency Surgery. *Surgical Infections*. 2021;22(2):168-173. DOI:10.1089/sur.2019.282
2. Блинова НП, Валиахмедова КВ, Алексеев АМ, Бондарев ИО. Морфологические изменения при контаминированных ранах. *Политравма*. 2018;(1):76-80. [Blinova NP, Valiakhmedova KV, Alekseev AM, Bondarev IO. Morphological changes in contaminated wounds. *Polytrauma*. 2018;(1):76-80. (In Russian)]
3. Злобина ОВ, Бугаева ИО, Глухова ИВ, Глухова АВ, Пичхидзе СЯ. Экспериментальная модификация и исследование антибактериального хирургического шовного материала. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(1):51-56. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-51-56. [Zlobina OV, Bugaeva IO, Glukhova IV, Glukhova AV, Pichkhidze SYa. Experimental modification and investigation of antibacterial surgical suture material. *Siberian Medical Review*. 2023;(1):51-56. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-51-56. (In Russian)]
4. Cardoso G, Tondon A, Maia L, Cunha MR, Zavaglia C, Kaunas RR. In vivo approach of calcium deficient hydroxyapatite filler as bone induction factor. *Materials Science and Engineering*. 2019;(99):999-1006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.060>.
5. Moradi A, Shirazi A, David R. Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. *Facial Plastic Surgery*. 2019;35(2):140-148. DOI: 10.1055/s-0039-1683854
6. Chepurnaya YL, Melkonyan GG, Gulmuradova NT, Sorokin AA. Improving the results of treatment of patients with purulent diseases of fingers and hands using laser irradiation and photodynamic therapy. *Laser Medicine*. 2021;25(2):28-40. DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-2-28-40
7. Сысоев АВ. Морфологические изменения в экспериментальной ране у крыс. *Морфология*. 2019;155(2):276. [Sysoev AV. Morphological changes in experimental wound in rats. *Morphology*. 2019;155(2):276. (In Russian)]
8. Moccia F, Negri S, Shekha M, Faris P, Guerra G. Endothelial Ca<sup>2+</sup> Signaling, Angiogenesis and Vasculogenesis: just What It Takes to Make a Blood Vessel. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3962. DOI: 10.3390/ijms20163962
9. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2022;123(12):1938-1965. DOI: 10.1002/jcb.30344
10. Spadaccio C, Nenna A, Rose D, Piccirillo F, Nusca A, Grigioni F, Chello M, Vlahakes GJ. The Role of Angiogenesis and Arteriogenesis in Myocardial Infarction and Coronary Revascularization. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2022;15(5):1024-1048. DOI:10.1007/s12265-022-10241-0
11. Anita P, Sathyanarayana HP, Kumar K, Ramanathan K, Kailasam V. Antimicrobial efficacy of zinc oxide nanoparticle-coated aligners on Streptococcus mutants and Candida albicans. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2023;163(3):338-346. DOI:10.1016/j.ajodo.2021.11.020
12. Yao S, Chi J, Wang Y, Zhao Y, Luo Y, Wang Y. Zn-MOF Encapsulated Antibacterial and Degradable Microneedles Array for Promoting Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(12):e2100056. DOI:10.1002/adhm.202100056
13. Scavo S, Oliveri V. Zinc ionophores: chemistry and biological applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022;(228):111691. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2021.111691
14. Будко ЕВ, Ямпольский ЛМ, Тимонов ЯН, Клёсова ЕЮ, Костырко ДГ, Николенко НА. Активность растворов соли цинка в заживлении полнослойной плоской раны в эксперименте. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016,2-3;(46):109-119.

[Budko EV, Yampolsky LM, Timonov YaN, Kolesova EYu, Kostyrko DG, Nikolenko NA. The activity of zinc salt solutions in the healing of a full-layer planar wound in the experiment. *Modern Medicine: Topical Issues*. 2016;2-3(46):109-119. (In Russian)]

15. Тамразова ОБ. Препараты серебра в лечении пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(3):4957. [Tamrazova OB. Silver preparations in the treatment of pyoderma. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(3):4957. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Злобина Ольга Вячеславовна, к. м. н., доцент кафедры гистологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: zlobinaow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>

Бугаева Ирина Олеговна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гистологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д.112, тел.: +7(845)2273370, e-mail: bugaeva@sgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>

Глухова Иулиания Вячеславовна, студент, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д.112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: iulianiya.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-4744>

Пахомий Светлана Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: spakhomy03@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>

Глухова Анна Вячеславовна, студент, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья д. 112, тел.: +7(845)2273370; e-mail: gluhovaaaanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9945-2290>

Пичхидзе Сергей Яковлевич, д. т. н., профессор, Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.; адрес: Российская Федерация, 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, 77, тел.: +7(845)2998603, e-mail: serg5761@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6513-9386>

### Author information

Olga V. Zlobina, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Histology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: zlobinaow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9506-7210>

Irina O. Bugaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Histology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370, e-mail: bugaeva@sgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0334-2471>

Iulianiya V. Glukhova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: iulianiya.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-4744>

Svetlana S. Pakhomiy, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: spakhomy03@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8540-6901>

Anna V. Glukhova, student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation 410012, Phone: +7(845)2273370; e-mail: gluhovaaaanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9945-2290>

Sergey Ya. Pichkhidze, Dr. Techn. Sci., Professor, Saratov State Technical University. Gagarina Yu. A.; address: 77 Politechnicheskaya str., Saratov, Russian Federation 410054, Phone: +7(845)2998603, e-mail: serg5761@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6513-9386>

Дата поступления: 01.04.2023

Дата рецензирования: 13.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 April 2023

Revision Received 13 June 2023

Accepted 26 June 2023