

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ «СЛОЖНОГО» РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

**А.А. Супильников¹, Е.А. Ледовских¹, Н.М. Джамалова², Л.А. Трусова¹,
А.А. Старостина¹, Р.Р. Юнусов³, Б.И. Яремин¹**

¹Медицинский университет «Реавиз», Самара, Москва

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

³Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Заживление ран – это сложный биологический процесс, в который входят различные клетки, медиаторы и компоненты внеклеточного матрикса, участвующие в процессах коагуляции, воспаления, ангиогенеза, реэпителизации, и фиброплазии. Заживление ран описывается четырьмя взаимосвязанными фазами: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Каждая из фаз имеет свою роль на молекулярном и тканевом уровнях, и при возникновении дефекта в цепи одной из фаз раневого процесса нарушается процесс заживления, и возникает состояние хронической раны. Происходит это под влиянием различных факторов, таких как инфекции, нарушение артериального и венозного кровообращения, диабет 2 типа и хроническое воспаление. Длительно незаживающие раны представляют актуальную проблему современной медицины. В патогенезе хронических ран важнейшую роль играет окислительный стресс. В данном обзоре рассматривается патогенез хронических ран и участия в нём активных форм кислорода (АФК), окислительного стресса, роли митохондрий в генерации АФК, а также перспективы применения митохондриально-направленных антиоксидантов в лечении хронических ран.

Ключевые слова: митохондрия, раневой процесс, антиоксиданты, лечение ран.

Для цитирования: Супильников А.А., Ледовских Е.А., Джамалова Н.М., Трусова Л.А., Старостина А.А., Юнусов Р.Р., Яремин Б.И. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):28-36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>

THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN THE PATHOGENESIS OF THE "COMPLEX" WOUND PROCESS

**A.A. Supilnikov¹, E.A. Ledovskikh¹, N.M. Dzhamalova², L.A. Trusova¹,
A.A. Starostina¹, R.R. Yunusov³, B.I. Yaremin¹**

¹Reaviz Medical University, Samara, Moscow

²Skifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow

³Samara State Medical University, Samara

Abstract. Wound healing is a complex biological process involving various cells, mediators, and components of the extracellular matrix involved in the processes of coagulation, inflammation, angiogenesis, epithelialization, and fibroplasia. Wound healing is described by four interrelated phases: hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. Each of the phases has its role at the molecular and tissue levels, and if a defect occurs in the chain of one of the phases of the wound healing process, the healing process is disturbed and a chronic wound condition occurs. Various factors such as infections, arterial and venous circulatory disorders, type 2 diabetes and chronic inflammation contribute to this. Prolonged non-healing wounds represent an urgent problem of modern medicine. Oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of chronic wounds. In this review the pathogenesis of chronic wounds and its involvement of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress, the role of mitochondria in ROS generation as well as the prospects of mitochondrial-directed antioxidants in the treatment of chronic wounds are considered.

Key words: mitochondria, wound process, antioxidants, wound treatment.

Cite as: Supilnikov A.A., Ledovskikh E.A., Dzhamalova N.M., Trusova L.A., Starostina A.A., Yunusov R.R., Yaremin B.I. The role of mitochondria in the pathogenesis of the "complex" wound process. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):28-36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>



Заживление ран происходит в четыре перекрывающихся фазы: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование.

Фаза гемостаза начинается сразу после травмы и разделяется на первичную – тромбоцитарно-сосудистую реакцию, реализующуюся за счёт сокращения стенок кровеносных сосудов и образования первичного тромбоцитарного тромба, и вторичную – свёртывание крови, которая происходит за счёт клеток крови, а также плазменных ферментных систем (свёртывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др.). Повреждение эндотелия обнажает белки субэндотелиального матрикса, а также способствует выделению из сосудистой стенки АДФ, катехоламинов (адреналин, норадреналин), серотонина, тромбоксана А₂, ФАТ, которые в свою очередь стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов к участку повреждения. Впоследствии тромбин запускает активацию тромбоцитов, и под действием сократительных белков происходит их дегрануляция, в итоге стимуляторы агрегации выделяют уже сами тромбоциты. В процессе дегрануляции происходит высвобождение а-гранул, из которых секретируются b-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, фактор Виллебранда и фактор роста тромбоцитов (PDGF), плотных гранул, из которых образуется адреналин, серотонин и АДФ, и пероксисом и лизосом, из которых образуются ферменты протеазы и кислые гидролазы. Под действием хемотаксических факторов, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и трансформирующий фактор роста-b (TGF-b), которые продуцируют тромбоциты, происходит миграция нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, кератиноцитов и гладкомышечных клеток, которые необходимы для последующих фаз нормального заживления раны. В ходе агрегации новых тромбоцитов, под действием плазменной системы свертывания крови, формируется фибриновый тромб, в состав которого входят фибрин, фибронектин, витронектин, тромбоспондин и фактор Виллебранда. Фибриновый тромб служит не только для предотвращения кровотечения и защиты от инфицирования раны, но также действует как матрица для поступающих иммунных клеток, цитокинов и факторов роста [1, 29].

Воспалительная фаза начинается с инфильтрации раны полиморфноядерными лейкоцитами, в основном нейтрофилами. Эти клетки мигрируют в область раны благодаря тромбоцитам, хемотаксическим факторам (трансформирующий фактор роста TGF-b), белку системы комплемента C5a, формилметионилу. Гранулоциты используют протеолитические ферменты, такие как металлопротеиназы (ММП) (эластазу и коллагеназу) и сериновые протеазы для расщепления белков матрикса и миграции во внеклеточное пространство, где они фагоцитируют бактерии и генерируют активные формы кислорода АФК. После выполнения основной функции нейтрофилов – предотвращения инфицирования, в рану мигрируют моноциты, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги. В позднюю фазу воспаления макрофаги имеют наиболее важное значение, поскольку помимо фагоцитоза они способны высвобождать АФК, продуцировать цитокины и факторы роста, стимулируя образование грануляционной ткани и ангиогенез, необходимые для пролиферативной фазы заживления ран. Факторы роста макрофагов включают: фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста-b (TGF-b), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α (TNF α). Завершающий этап воспаления характеризуется появлением лимфоцитов, которые могут быть привлечены интерлейкином-1 и IgG, и которые также участвуют в ремоделировании коллагена и внеклеточного матрикса [1].

Пролиферативная фаза включает в себя: фиброплазию, грануляцию, эпителизацию и ангиогенез. В эту фазу происходит регенерация клеточных структур внутри раны, идет пролиферация фибробластов с замещением фибринового матрикса на грануляционную ткань, активация кератиноцитов под действием фактора роста кератиноцитов (KGF) и эпидермального фактора роста (EGF), которые обеспечивают процесс эпителизации. Фибробласты синтезируют компоненты внеклеточного матрикса: белки внеклеточного матрикса, коллаген I и III типов, эластин, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые, разрушая фибриновый тромб, обеспечивают движение фибробластов к месту регенерации, и гликозаминогликаны (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота и дерматансульфат и протеоглики). Фибробласты

также выделяют цитокины и факторы роста (трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)), стимулирующие кератиноциты к синтезу компонентов базальной мембраны: коллагена IV и VII типов, ламинина-5, перликана. Ангиогенез запускается гипоксией и происходит на всех этапах заживления ран, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и фактор роста тромбоцитов (PDGF) секретируемые тромбоцитами во время фазы гемостаза и макрофагами во время воспаления, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые в свою очередь продуцируют фактор некроза опухоли α (TNF α), стимулируя ангиогенез. Также ангиогенезу способствует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который индуцирует гладкомышечные и эндотелиальные клетки к месту пролиферации [1, 4, 29].

С началом развития грануляционной ткани начинается **фаза ремоделирования**: переход от грануляционной к рубцовой ткани. Эта фаза характеризуется появлением фибронектина и гиалуронана, снижением клеточности, утолщением пучков коллагеновых волокон, замещением коллагена III типа коллагеном I типа, что увеличивает прочность соединения краев раны и обеспечивает образование более прочного рубца. Процесс ремоделирования почти полностью контролируется активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ТИМП). Основным типом клеток, ответственным за ремоделирование раны, являются фибробласты, которые заменяют фибриновый матрикс гиалуроновой кислотой, фибронектином и протеогликанами. В последующем в ответ на цитокины, фибробласты увеличивают экспрессию α -гладкомышечного актина и дифференцируются в миофибробласты, сближая края раны друг с другом. В этот момент синтез ВКМ снижается, а ранее синтезированные компоненты изменяются по мере ремоделирования матрикса. В завершении ремоделирования появляется эластин, реформирующий эластичные волокна, а клеточность резко снижается за счет апоптоза макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов и миофибробластов [3–6, 32].

Регуляция окислительно-восстановительных процессов при нормальном заживлении ран

Молекулярный кислород (O_2) необходим для аэробного энергетического метаболизма, основан-

ного на окислительном фосфорилировании, посредством которого окислительно-восстановительная энергия митохондриального электронного транспорта преобразуется в аденозинтрифосфат (АТФ), его большое количество необходимо для восстановления тканей в процессе заживления ран.

Вместе с процессом окислительного фосфорилирования, происходят реакции восстановления кислорода, которые образуют его активные формы (АФК). К активным формам кислорода (АФК) относят супероксиданион (O_2^-), перекись (O_2), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (ОН), гидроксильные (OH^-) ионы т.д. На физиологических уровнях АФК, генерируемые нейтрофилами, мононуклеарными фагоцитами, выполняют ряд функций: защита организма от инфекционных агентов, диапедез лейкоцитов, участие в сужении сосудов и образовании тромбов, действуют как вторичные молекулы, высвобождают TNF- α и PDGF, которые передают сигналы, вызывающих активацию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. АФК вовлечены как в катаболические (процессы, связанные с окислением молекул, АФК забирают электроны у последних, повреждая их структуру; например, в дыхательной цепи митохондрий, электронно-транспортной цепи микросом, при окислении катехоламинов и т.д.), так и в анаболические (синтез лейкотриенов, тромбоксанов, простагландинов) процессы.

В физиологических условиях выработка АФК и RNS достаточно низкая, и окислительное повреждение сводится к минимуму благодаря антиоксидантной защите. Для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза аэробные организмы имеют эффективные антиоксидантные системы. Антиоксидантная система включает в себя антиоксидантные ферменты: каталазу, изоформы глутатионпероксидазы (GPX) и супероксиддисмутазы (SOD), глутатионредуктазу. Изоформы каталазы и глутатионпероксидазы (GPX) устраняют H_2O_2 , а также других органических гидропероксидов, изоформы супероксиддисмутазы (SOD) преобразуют O_2^- в H_2O_2 . Одновременно с этим в защите от АФК участвуют тиолы (глутатион, липоевая кислота и N-ацетилцистеин), убихинон (коэнзим Q10), мелатонин, и металлосвязывающие белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, металлотин и лактоферрин), которые связывают окисли-

тельно-активные ионы металлов. Экзогенные антиоксиданты могут дополнять действие эндогенных антиоксидантов или напрямую уничтожать АФК. К экзогенным антиоксидантам относятся некоторые витамины и минералы, каротиноиды, полифенолы, флавоноиды, жирные кислоты, омега-3 и омега-6 [8, 9, 31].

На рисунке 1 показаны роли АФК во время заживления ран (относится к нормальным, а не избыточным уровням АФК).

(1) АФК играют важную роль на начальном этапе раневого процесса, уменьшая кровоток и локальную передачу клетками сигналов о тромбообразовании;

(2) локальное высвобождение АФК привлекает связанные с кровеносными сосудами местные нейтрофилы к месту раны для защиты от бактерий;

(3) в процессе фагоцитоза высвобождается АФК, чтобы остановить рост бактерий;

(4) другие иммунные клетки, включая моноциты, мигрируют к месту раны, помогая атаковать вторгающиеся патогенные микроорганизмы;

(5) высвобождение АФК стимулирует деление и миграцию эндотелиальных клеток для перестройки кровеносных сосудов, деление и миграцию фибробластов для образования компонентов нового внеклеточного матрикса (включая синтез коллагена) и способствуют пролиферации и миграции кератиноцитов [7, 30].

Заживление хронических ран и окислительный стресс

Хронические раны – это раны, которые не заживают в течение определенного периода времени несмотря на соответствующее лечение, из-за нарушения фаз заживления ран и стойких сопутствующих патологий, таких как инфекции, локальная ишемия, нарушение артериального и венозного кровообращения, диабет 2 типа и хроническое воспаление. Несмотря на различные причины возникновения хронических ран, патогенез происходит по общему сценарию [10, 11].

Хроническая рана характеризуется обилием иммунных клеток, выделяющих избыточное количество провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и активных форм кислорода (АФК). Нарушается баланс между провоспалительными цитокинами, хемокинами, протеазами и их ингибиторами, присутствующим остроим ранам.

Особую роль в патогенезе хронических ран играет повышенная активность таких протеаз как серинпротеазы и матриксные металлопротеазы (ММП) (коллагиназы, эластазы, гелатиназы А и В) наряду со сниженным уровнем ингибиторов протеаз (тканевые ингибиторы ММП (ТИМП)) [12]. Высокий уровень протеаз способствует разрушению компонентов ВКМ и основных факторов роста: фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), а серинпротеазы способствуют деградации фибронектина – основного белка, участвующего в фазе ремоделирования [29].

Среди этих факторов ключевую роль в хронических ранах играет ксантиноксидоредуктаза (XOR), усиливая процессы свободнорадикального окисления, предотвращает пролиферацию, васкуляризацию и реэпителизацию, тем самым поддерживая хроническое воспаление в ране. XOR существует в двух формах: ксантиндегидрогеназа (XDH) и ксантиноксидаза (XO), они потребляют молекулярный кислород, чтобы катализировать превращение гипоксантина в ксантин и, наконец, в мочевую кислоту с сопутствующим образованием супероксида (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2).

АФК, полученные из XO, могут также опосредовать высвобождение интерлейкина- 1β (IL- 1β), мощного провоспалительного цитокина, повышенный уровень IL- 1β увеличивает привлечение иммунных клеток к месту повреждения, что только усиливает воспаление. Сочетание вышеописанных явлений вызывает истощение внеклеточного матрикса, ингибирование фазы пролиферации, сохранение воспаления, препятствуя заживлению раны [13].

Окислительный стресс при хронической ране

Основная причина возникновения труднозаживающих ран – хронический окислительный стресс, при котором в течение продолжительного времени уровень АФК поднимается, а антиоксидантная система ингибируется. Несбалансированные уровни АФК вызывают окисление различных биомолекул, происходит усиленное окисление белка и перекисное окисление липидов, вызывающее окислительное повреждение.

4. Привлечение лимфоцитов. Миграция лимфоцитов в зону раны, стимулированная свободными радикалами

2. Привлечение нейтрофилов. Быстрая миграция нейтрофилов из локальных кровеносных сосудов в зону повреждения, стимулированная свободными радикалами

5. Восстановление тканей. Стимулированное свободными радикалами деление клеток и миграция кератиноцитов, эндотелиальных клеток (ангиогенез) и фибробластов, синтез коллагена

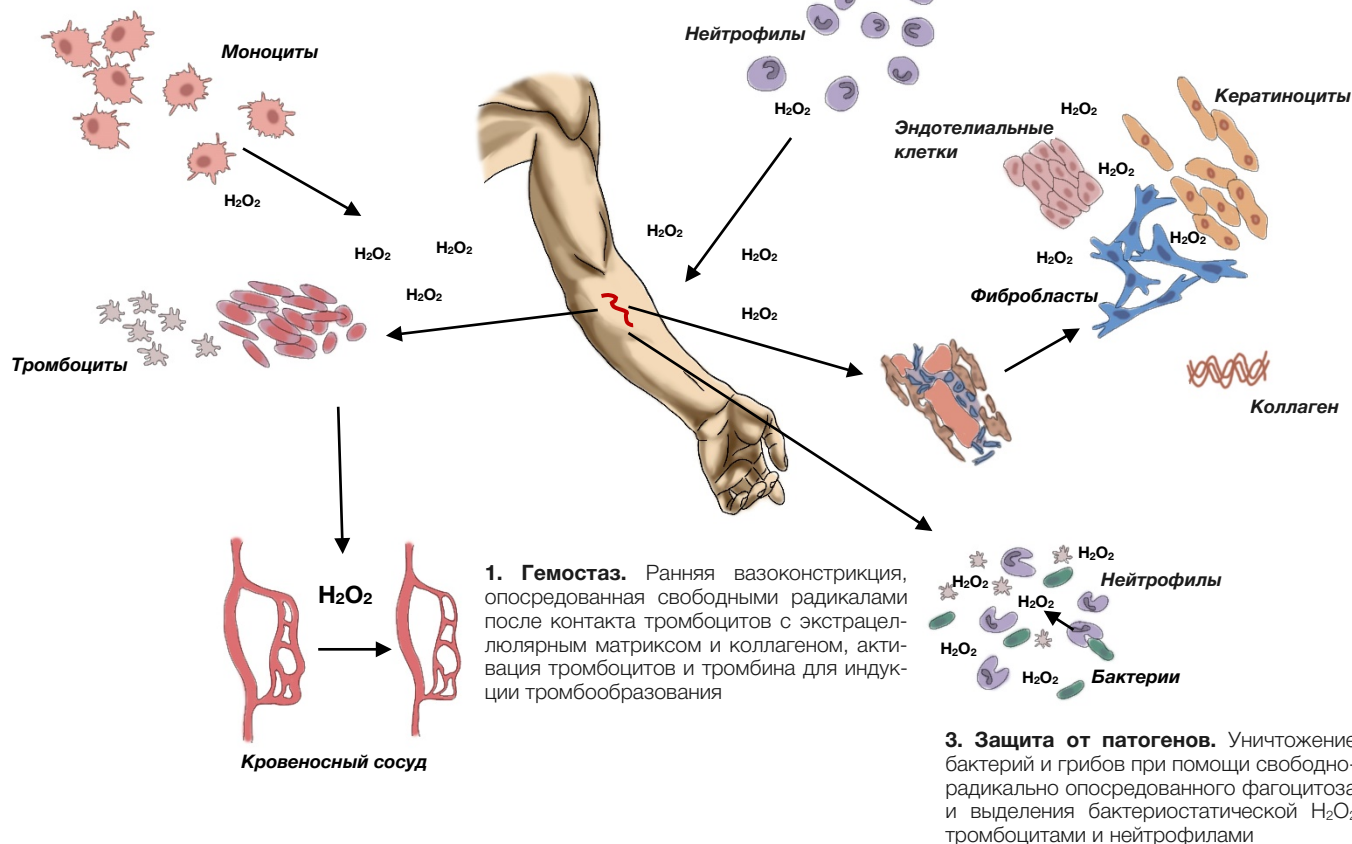


Рисунок 1. Роли АФК в заживлении ран
Figure 1. Roles of ROS in wound healing

Неконтролируемая продукция АФК не только вызывает окислительное повреждение, но также стимулирует пути передачи сигналов, приводящие к усиленной экспрессии сериновых протеаз, ММП и воспалительных цитокинов. Нарушается баланс между протеазами и их ингибиторами, усиливая воспаление.

Основную сложность при окислительном стрессе представляет то, что перекисное окисление липидов начинается с внедрения свободного радикала в липидный слой (инициация), который окисляет жирные кислоты с образованием липидного радикала, который, в свою очередь, вступает в реакцию с молекулярным кислородом, растворенным в среде. Таким образом, образуется новый свободный радикал. Этот радикал атакует следующий липид с образованием гидроперекиси липида и нового радикала. Процесс продолжается до тех пор, пока не произойдет обрыв цепи, результатом

которого могут стать повреждения клеточных мембран, это ограничивает подвижность полипептидной цепи и снижает активность ферментов, белков, встроенных в клеточные мембраны и рецепторов, что в итоге приводит к нарушению свойств и функций, таких как ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, окисление белков с изменением их третичной структуры (аминокислоты, как аргинин, лизин, пролин), как следствие происходит ингибирование различных ферментов, разрыв нитей ДНК.

Помимо этого, активные формы кислорода (АФК), реагируют с оксидом азота (NO), образуя активные формы азота (RNS). Оксид азота и его метаболиты играют важную роль в ряде физиологических процессов, таких как регуляция кровяного давления и образование тромбов. Действие NO опосредованно его метаболитами (S-нитрозотиол). S-нитрозотиолы действуют как эндотелиальный

фактор релаксации, активируют гемсодержащую гуанилатциклазу и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Оксид азота (NO), вырабатываемый изоформами NO-синтазы (NOS), самопроизвольно вступает в реакцию с супероксидом (O_2^-), продуцируемым в реакциях с НАДФН-оксидазой, образуя пероксинитрит ($ONOO^-$). Пероксинитрит ($ONOO^-$) реагирует с такими веществами как коэнзим Q, белки, в том числе белки дыхательной цепи митохондрий, липиды (перекисное окисление липидов) и нуклеиновые кислоты (окислительные модификации в нуклеиновых основаниях). Эти реакции влияют на структуру и функцию белка и могут вызывать изменения каталитической активности ферментов, изменения цитоскелета, нарушение передачи клеточного сигнала и усиление апоптоза клеток.

Лечение хронических ран. Митохондриально-направленные антиоксиданты

Для классических антиоксидантов есть много ограничений, главное из которых то, что они нейтрализуют свободные радикалы только *in vitro* и не попадают туда, где образуются супероксид-радикалы.

Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1:

- 10-(6t-пластохинонил). Пластохинон очень эффективный переносчик электронов и антиоксидант хлоропластов, конъюгировали с децилтрифенилфосфонием для получения катиона, легко проникающего через мембраны. Этот катион, называемый SkQ1, специфически воздействует на митохондрии с помощью электрофореза в электрическом поле, образованном дыхательной цепью митохондрий. Дыхательная цепь также восстанавливает восстановленный SkQ1H(2) из его окисленной формы, которая появляется в результате антиоксидантной активности SkQ1H(2). SkQ1H(2) предотвращает окисление кардиолипина, митохондриального фосфолипида, который особенно чувствителен к воздействию активных форм кислорода (АФК). В клеточных культурах SkQ1 и его аналог пластохинонилдецилродамин 19 (SkQR1) останавливают H_2O_2 -индуцированный апоптоз [26].

Высокоэффективный митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 стимулирует заживление кожных ран, действуя на воспалительную и пролиферативную фазы ранозаживления в различных экспериментальных моделях *in vivo* и *in*

vitro. Имеются основания полагать, что препараты для локальной терапии труднозаживающих ран на основе SkQ1 послужат эффективным средством борьбы с длительно незаживающими ранами у разных категорий пациентов, в том числе при сахарном диабете, а также у пациентов с хроническими критическими состояниями и рецидивирующими инфекциями [27].

Производные пластохинона, ковалентно конъюгированные с липофильными катионами (SkQ), являются одной из наиболее интенсивно изучаемых групп митохондриально-направленных антиоксидантов. Было показано, что введение SkQ1 мышам с ожирением, содержащимся на диете с высоким содержанием жиров и сахарозы, нормализовало уровни H_2O_2 и белковых карбониллов в мышцах. Интересно, что SkQ1 предотвращает увеличение митохондриального биогенеза, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, вероятно, опосредованное активацией Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы CaMKII [28]. Другие липофильные антиоксиданты, например, коэнзим Q10, также хорошо проникают в мембраны, но при этом они практически полностью остаются в тех мембранах, в которые попали первыми. Т.е. в мембране клетки или, в крайнем случае, во внешней мембране митохондрий. SkQ1 за счет заряженного компонента может перемещаться из мембраны в воду.

Антиоксиданты, направленные на митохондрии, включают молекулы на основе липофильных катионов трифенилфосфония, такие как:

- мито- α -липоевая кислота. MitoQ представляет собой перорально доступное митохондриально-направленное производное антиоксиданта убихинона. MitoQ содержит липофильный катион трифенилфосфония (TPP), который обеспечивает быстрое проникновение в двойные слои фосфолипидов и приводит к накоплению в митохондриях. В митохондриальном матриксе MitoQ постоянно восстанавливается дыхательной цепью до своей активной формы и защищает митохондрии от окислительного повреждения. Из-за характеристики избирательного накопления и непрерывной рециркуляции в митохондриях было продемонстрировано, что MitoQ защищает *in vitro* и *in vivo* от многих патологий, связанных с окислительным повреждением, включая ишемически-реперфузионное повреждение, сердечно-сосудистые заболевания, этанолзависимый гепатостеатоз и сепсис. MitoQ

успешно прошел клинические испытания фазы I и фазы II и показал свою эффективность против повреждения печени у пациентов с инфекцией гепатита C. Важно отметить, что эти клинические испытания показали, что MitoQ не имеет серьезных побочных эффектов. В клинических испытаниях MitoQ было показано, что препарат улучшает острую травму толстой кишки в мышинной модели колита не только благодаря своим антиоксидантным эффектам, но и благодаря противовоспалительным эффектам, которые подавляют созревание провоспалительных цитокинов IL-1 бета и IL-18. Учитывая мощную защитную роль MitoQ в экспериментальной модели колита и его доказанную безопасность в клинических испытаниях на людях, MitoQ является возможным препаратом для лечения хронических ран [25].

Выводы

Окислительный стресс играет важнейшую роль в патогенезе хронических ран, повышенная

индукция АФК повреждает комплексы дыхательной цепи митохондрий, индуцируя апоптоз. Чрезмерный и неконтролируемый окислительный стресс способствует поддержанию и дерегулированию процессов воспаления, которые являются ключевыми факторами патогенеза труднозаживающих ран. В свою очередь, терапия с применением митохондриально-направленных антиоксидантов на основе производных антиоксиданта убихинона и пластохинона оказалась полезной для улучшения состояния хронических ран. Учитывая доказанную безопасность и эффективность препаратов, подтвержденную клиническими испытаниями на людях, митохондриально-направленные антиоксиданты являются возможным препаратом для лечения хронических ран.

Литература/References

- 1 Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):589-605; quiz 605-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.068>. PMID: 26979352.
- 2 Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219-29. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139336; PMCID: PMC2903966.
- 3 Kasuya A, Tokura Y. Attempts to accelerate wound healing. *J Dermatol Sci*. 2014 Dec;76(3):169-72. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.11.001>. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25468357.
- 4 Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Oct;73(20):3861-85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>. Epub 2016 May 14. PMID: 27180275; PMCID: PMC5021733.
- 5 Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 Mar 1;5(3):119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>. PMID: 26989578; PMCID: PMC4779293.
- 6 Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013 Aug;22(8):407-8, 410-12. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.8.407>. PMID: 23924840.
- 7 Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):89-96. <https://doi.org/10.1111/iwj.12557>. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26688157; PMCID: PMC7950185.
- 8 Kim HK, Nilius B, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Cardiac Response to Oxidative Stress Induced by Mitochondrial Dysfunction. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;170:101-27. https://doi.org/10.1007/112_2015_5004. PMID: 26744346.
- 9 Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen BX, Marks AR. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2015 Jul 14;5:11427. <https://doi.org/10.1038/srep11427>. PMID: 26169582; PMCID: PMC4501003.
- 10 Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):89-96. <https://doi.org/10.1111/iwj.12557>. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26688157; PMCID: PMC7950185.
- 11 Schäfer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res*. 2008 Aug;58(2):165-71. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.06.004>. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18617006.
- 12 Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016 Jan;25(1):46-55. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.1.46>. PMID: 26762498.
- 13 Fernandez ML, Stupar D, Croll T, Leavesley D, Upton Z. Xanthine Oxidoreductase: A Novel Therapeutic Target for the Treatment of Chronic Wounds? *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Mar 1;7(3):95-104. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0724>. PMID: 29644146; PMCID: PMC5833883.
- 14 Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen*. 2009 Jan-Feb;17(1):1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>. PMID: 19152646; PMCID: PMC2704021.

- 15 Sen CK, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. *J Biol Chem*. 2002 Sep 6;277(36):33284-90. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203391200>. Epub 2002 Jun 14. PMID: 12068011.
- 16 Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care*. 2008 Sep;17(9):399-402. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.17.9.30937>. PMID: 18833899.
- 17 Toledo-Pereyra LH, Lopez-Neblina F, Toledo AH. Reactive oxygen species and molecular biology of ischemia/reperfusion. *Ann Transplant*. 2004;9(1):81-3. PMID: 15478900.
- 18 Willam C, Schindler R, Frei U, Eckardt KU. Increases in oxygen tension stimulate expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1999 Jun;276(6):H2044-52. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.6.H2044>. PMID: 10362686.
- 19 Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol*. 1992 Nov;141(5):1085-95. PMID: 1279979; PMCID: PMC1886678.
- 20 Oskertizian CA. Mast Cells and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012 Feb;1(1):23-28. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0357>. PMID: 24527274; PMCID: PMC3623594.
- 21 Wulff BC, Wilgus TA. Mast cell activity in the healing wound: more than meets the eye? *Exp Dermatol*. 2013 Aug;22(8):507-10. <https://doi.org/10.1111/exd.12169>. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23802591; PMCID: PMC3723719.
- 22 Zinovkin RA, Zamyatnin AA. Mitochondria-Targeted Drugs. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):202-214. <https://doi.org/10.2174/1874467212666181127151059>. PMID: 30479224; PMCID: PMC6875871.
- 23 Kim HK, Han J. Mitochondria-Targeted Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:621-646. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_32. PMID: 28551810.
- 24 Reddy AP, Reddy PH. Mitochondria-Targeted Molecules as Potential Drugs to Treat Patients With Alzheimer's Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:173-201. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.010>. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28253985.
- 25 Dashdorj A, Jyothi KR, Lim S, Jo A, Nguyen MN, Ha J, Yoon KS, Kim HJ, Park JH, Murphy MP, Kim SS. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines. *BMC Med*. 2013 Aug 6;11:178. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-178>. PMID: 23915129; PMCID: PMC3750576.
- 26 Skulachev MV, Antonenko YN, Anisimov VN, Chernyak BV, Cherepanov DA, Chistyakov VA, Egorov MV, Kolosova NG, Korshunova GA, Lyamzaev KG, Plotnikov EY, Roginsky VA, Savchenko AY, Severina II, Severin FF, Shkurat TP, Tashlitsky VN, Shidlovsky KM, Vysokikh MY, Zamyatnin AA Jr, Zorov DB, Skulachev VP. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun;12(6):800-26. <https://doi.org/10.2174/138945011795528859>. PMID: 21269268.
- 27 Zinovkin R.A., Popova E.N., Pletjushkina O.Yu., Ilyinskaya O.P., Pisarev V.M., Chernyak B.V. Prospects for Drugs Based on the Mitochondria-Targeting Antioxidant SkQ1 in Treatment of Wounds with Impaired Healing. *General Reanimatology*. 2018;14(2):69-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-69-86>
- 28 Demyanenko IA, Zakharova VV, Ilyinskaya OP, Vasilieva TV, Fedorov AV, Mansikh VN, Zinovkin RA, Pletjushkina OY, Chernyak BV, Skulachev VP, Popova EN. Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 Improves Dermal Wound Healing in Genetically Diabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6408278. <https://doi.org/10.1155/2017/6408278>. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28761623; PMCID: PMC5518517.
- 29 Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020 Sep;10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32993416; PMCID: PMC7536089.
- 30 Novo E, Parola M. Redox mechanisms in chronic wound healing and fibrogenesis in the liver. *Tissue repair in fibrogenesis*. 2008;5. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-5>
- 31 Рязанцева Л.Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2011;7(2):126-129. [Ryazantseva L.T. Antioxidant enzymes: structural and functional properties and role in the regulation of metabolic processes. *Vestnik of Voronezh State Technical University*. 2011;7(2):126-129. (In Russ)].
- 32 Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 11;17(12):2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>. PMID: 27973441; PMCID: PMC5187885.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём, а А.А. Супильников – членом редакционной коллегии журнала, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовали.

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary, and A.A. Supilnikov, a member of the editorial board of the journal, did not participate in reviewing the work and making a decision on publication.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- Супильников Алексей Александрович** первый проректор по научной работе, заведующий кафедрой морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: a.a.supilnikov@reaviz.online
ORCID 0000-0002-1350-0704
Вклад в статью 22 % – постановка задач исследования, определение литературы
- Ледовских Елена Анатольевна** студентка 3 курса лечебного факультета, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: e.a.ledovskikh@reaviz.online
ORCID 0000-0002-1945-231X
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Джамалова Нигяр Мехман** врач-клинический ординатор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
E-mail: jamalovanm@sklif.mos.ru
ORCID 0000-0003-3619-0101
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Трусова Людмила Андреевна** ассистент кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-6438-685X
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Старостина Анна Александровна** ассистент кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-4951-7735
Вклад в статью 13 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Юнусов Ренат Рафатович** доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-2642-4664
Вклад в статью 13% – анализ данных литературы, подготовка текста работы
- Яремин Борис Иванович** проректор по клинической работе, заведующий кафедрой хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад в статью 13 % – анализ полученных результатов, подведение итогов