

ХИРУРГИЯ

УДК 615.036:615.468.72

*Н. Г. Венгерович¹, А. К. Хрипунов², Э. А. Рузанова³, И. М. Иванов¹,
А. С. Никифоров¹, Н. В. Иванова³, П. С. Баева³, А. А. Ткаченко⁴*

**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТКАНЕВЫМИ ПРОТЕКТОРНЫМИ
ЦИТОКИНАМИ В СОСТАВЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Российская Федерация, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

² Институт высокомолекулярных соединений РАН, Российская Федерация, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. В. О., 31

³ ООО «Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм», Российская Федерация, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., 45, литер А, офис 216

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7/9

В эксперименте на крысах проведена сравнительная оценка эффективности применения тканевых протекторных цитокинов (эритропоэтин, АРА 290) в моноварианте и в сочетании с антисептическим препаратом (диоксидин), входящих в состав раневых покрытий на основе целлюлозы *Gluconacetobacter xylinus* на моделях контактного термического ожога ШБ степени и длительно незаживающей ожоговой раны. Установлено оптимальное время сорбции растворов субстанций пептидных препаратов гель-пленками — 24 часа. Показано, что местное применение таких раневых покрытий оптимизирует раневой процесс, сокращает сроки заживления гранулирующих ран на протяжении всего раневого процесса, а также снижает вероятность необходимости применения кожной пластики или обеспечивает качественную подготовку ожоговой раны к ее проведению. Библиогр. 20 назв. Ил. 3. Табл. 2.

Ключевые слова: эритропоэтин, АРА 290, бактериальная целлюлоза, *Gluconacetobacter xylinus*, раневое покрытие, ожог, раневой процесс.

**REGENERATIVE THERAPY BY TISSUE-PROTECTIVE CYTOKINES AS A COMPONENT
OF BACTERIAL CELLULOSE BASED WOUND DRESSINGS**

*N. G. Vengerovich¹, A. K. Khripunov², E. A. Ruzanova³, I. M. Ivanov¹,
A. S. Nikiforov¹, N. V. Ivanova³, P. S. Baeva³, A. A. Tkachenko⁴*

¹ Federal State Budgetary Institution "State Research Testing Institute of Military Medicine" Ministry of Defense of the Russian Federation, 4, ul. Lesoparkovaya, St. Petersburg, 195043, Russian Federation

² Institute of Macromolecular Compounds Russian Academy of Sciences, 31, Bolshoy pr., St. Petersburg, 199004, Russian Federation

³ «IPC «Silver Pharm», 45, liter A, ofis 216, Industrialniy pr., St. Petersburg, 195279, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

In experiments on rats we have conducted a comparative evaluation of effectiveness of tissue-protective cytokines application (erythropoietin, ARA 290) per se and combined with antiseptic agent (dioxidine) as components of wound dressings based on Gluconacetobacter xylinus cellulose using third degree contact thermal injury model and residual thermal injury model. We've determined an optimal sorption time of peptide solutions by gel films — 24 hours. We also show that local application of such wound dressings optimises wound process, reduces treatment time of granulating wounds during entire wound process, and mitigates risk of necessity for skin grafting or at least provides proper preparation of a wound to skin grafting. Refs 20. Figs 3. Tables 2.

Keywords: erythropoietin, ARA 290, bacterial cellulose, Gluconacetobacter xylinus, wound process, thermal injury, wound dressing.

Введение. Актуальность исследования процессов ранозаживления определяется в первую очередь тем, что до сих пор не найдено оптимальных методов стимуляции заживления ран и ожогов [1]. Несмотря на то что в эксперименте и в клинике оценено влияние многих биологически активных веществ, в том числе лекарственных средств, а также физиотерапевтических методов лечения, улучшающих регенерацию, их применение бывает малоэффективным, а лечение дефектов кожных покровов надолго затягивается [2, 3]. Актуальность проблемы ожогов определяется частотой их возникновения на производстве, в условиях катастроф мирного и военного времени, сложностью патогенеза, высокой инвалидизацией [4]. Оптимизация регенерации длительно незаживающих ран и подготовка ожоговых ран к аутодермопластике также остается весьма актуальной [5].

По данным мировой литературы, использование тканевых протекторных цитокинов для стимуляции репаративных процессов при лечении ран является чрезвычайно актуальным [6]. Известно, что эритропоэтин (ЭПО) относится к препаратам данной группы. Стимулирующие эффекты ЭПО на негемопоэтические ткани реализуются в силу его способности активировать цитокиновые рецепторы на мембранах клеток целевых тканей. Вместе с тем использование производных ЭПО, например карбомилированных соединений, не обладающих способностью стимулировать эритропоэз, но, несмотря на это, предупреждающих повреждение клеток *in vivo* и *in vitro* при гипоксических воздействиях, позволило предположить, что рецепция ЭПО клетками некроветворных тканей имеет свои особенности. Активация рецепторного комплекса (с субъединицей β (β cR), входящей в состав рецептора гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, ИЛ-3 и ИЛ-5) эритропоэтином или его неактивными в отношении стимуляции эритропоэза дериватами обеспечивает протекторный эффект в отношении неэритропоэтических тканей в условиях токсического воздействия [7]. Таким образом, рецепторы к ЭПО представлены во многих тканях организма, а он сам является «универсальным» тканевым протекторным цитокином.

Плеотропные эффекты ЭПО (противовоспалительный, ангиогенный, ингибирующий апоптоз и др.) обосновывают перспективность клинического применения ЭПО, рекомбинантного ЭПО и, особенно, ЭПО-миметиков, лишенных эритропоэтической активности, при различных заболеваниях, в том числе при раневом процессе [8].

Известны короткоцепочечные пептидные фрагменты ЭПО, составляющие наружную поверхность спирали «В» белка. К их числу относят ARA 290, пептид с последовательностью аминокислот QEQLERALNSS, обладающий протекторным

эффектом в отношении ряда негемопоэтических тканей [9]. Данный пептид селективен к тканевому рецептору ЭПО, не стимулирует кроветворные ткани и лишен большинства побочных эффектов ЭПО, в частности синдрома повышенной вязкости крови, нередко вызывающего острую энцефалопатию [10]. ARA 290 проявляет максимальную гистопротекторную активность в существенно меньших концентрациях, нежели его полноразмерный аналог-предшественник [11].

При лечении ран важным аспектом местного лечения является вид перевязочного материала или повязки. На сегодняшний день, помимо использования мазей в комбинации с фиксирующими повязками, чаще всего на основе марли, все большее распространение находят раневые покрытия. Раневое покрытие должно соответствовать ряду требований: создавать в ране оптимальную среду для заживления, обладать высокой абсорбционной способностью, предотвращать проникновение микроорганизмов, иметь достаточную проницаемость для газов, быть эластичным с возможностью моделироваться на сложном рельефе, не обладать пирогенным, антигенным и токсическим действием, быть носителем лекарственных веществ, быть подверженным стерилизации, легко удаляться с раневой поверхности и кожи [12]. Данным требованиям в полной мере соответствуют гель-пленки целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus*, которые существенно отличаются по надмолекулярной организации от растительной целлюлозы. При культивировании бактериальной целлюлозы (БЦ) самосборка макромолекул биополимера в отличие от растительной заканчивается на наноуровне и ведет к образованию уникальной, имеющей наноразмерную иерархию строения, гелеподобной пленки [13, 14]. Гидроколлоидные пленки целлюлозы могут выступать в качестве матриц — носителей практически любых лекарственных препаратов и, таким образом, могут быть использованы в качестве универсальных раневых покрытий при ожоговых, механических, химических и других видах травмы [15].

Цель исследования. В условиях эксперимента изучить эффективность применения тканезащитного пептида (эритропоэтина) и его пептидного производного (ARA 290) в составе раневых покрытий на основе целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus* при тяжелых термических ожогах.

Материалы и методы исследования

Для получения БЦ использовали синтезирующий целлюлозу штамм уксуснокислых бактерий, выделенный в 1992 г. и первоначально идентифицированный фенотипически как *Glucanacetobacter xylinus*. Культивирование бактерий производили в поверхностных условиях при $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в среде, содержащей (г/л): глюкоза — 20; дрожжевой экстракт — 0,5; этанол — 2,0 (о.б.). В качестве инокулята использовали семисуточную культуру штамма. Гель-пленку необходимой толщины отмывали от остатков культуральной жидкости дистиллированной водой и многократным кипячением в 0,5% растворе NaOH для удаления белка клеток, после чего тщательно отмывали дистиллированной водой до нейтральной реакции, получая таким образом химически чистую целлюлозу.

При изучении сорбционной способности гель-пленок БЦ в отношении исследуемых препаратов использовали изготовленные перфорированные пленки с дальнейшим их погружением в кюветы с растворами веществ. Сорбционная способ-

ность отжатых гель-пленок была оценена по массе в различных средах: раствор эритропоэтина (100 МЕ/мл), раствор АРА 290 (0,1 мг/мл), дистиллированная вода.

Исследование гель-пленок БЦ в качестве покрытия для лечения ран проводили на модели гранулирующих ран после глубоких ожогов III Б степени. Для воспроизведения модели тяжелой термической травмы у животных (70 беспородных крыс-самцов массой 200–240 г) выстригали шерсть в зоне нанесения ожога. В качестве обжигающей поверхности использовали медную пластину размером 2,0×2,0 см с температурой нагрева 180 °С. Ожог наносили контактным способом под эфирным наркозом в течение 12 сек. Через двое суток выполняли некрэктомию ожогового струпа с последующей аппликацией исследуемых материалов и фиксацией их тканевым лейкопластырем. перевязки проводили ежедневно. Критериями эффективности служили: скорость заживления, сроки полного заживления и макроскопическая картина ран на 5, 7, 10, 14, 17, 21, 23 и 28-е сутки.

На модели термического поражения сформировано 7 групп по 10 животных в каждой. Группа 1 — контроль без лечения; группа 2 — контроль БЦ — гель-пленки с физиологическим раствором; группа 3 — гель-пленки БЦ с ЭПО в концентрации 100 МЕ/мл; группа 4 — гель-пленки БЦ с тканевым протекторным цитокином АРА 290 в концентрации 0,1 мг/мл; группа 5 — гель-пленки БЦ с 1 %-ным раствором диоксида; группа 6 — гель-пленки БЦ с 1 %-ным раствором диоксида и ЭПО в концентрации 100 МЕ/мл; группа 7 — гель-пленки БЦ с 1 %-ным раствором диоксида и тканевым протекторным цитокином АРА 290 в концентрации 0,1 мг/мл. Скорость заживления ран оценивали планиметрическим методом [15].

Для исследования эффективности воздействия тканевых протекторных цитокинов на модели длительно незаживающей раны 40 животным моделировали ожог вышеописанным методом, выполняли некрэктомию. В течение 28 суток при ежедневных перевязках дополнительного лечения не проводили. Таким образом формировался раневой дефект с площадью не менее 50 % от исходной. Животные были рандомизированы (по 10 в каждой) в группу контроля и 3 опытные группы: АРА 290 — введение подкожно (ежедневно при перевязках), в края раны (ежедневно при перевязках), в составе гель-пленок БЦ. Наблюдение за животными осуществляли в течение 17 суток.

Лабораторные животные были получены из ФГУП «Питомник лаборатории животных «Рапполово»» (Ленинградская область). Крыс содержали в стандартных условиях вивария, кормление осуществляли *ad libitum* в первой половине дня при свободном доступе к воде. Все опытные и контрольные животные были взяты из одного привоза и прошли карантин в течение 14 суток.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 10. Для сравнения средних величин полученных значений и установления достоверности различий со сравниваемыми группами проводили статистическую обработку по непараметрическому тесту множественных сравнений (тест Краскелла-Уоллиса). Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Пленки целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus* обладают сложной ультраструктурой [16], позволяющей удерживать недоступное для растительной целлюлозы количество воды и вводить в гель-пленку БЦ самые разнообразные системы с сохранением высокой механиче-

ской прочности на разрыв. Ранее было показано, что для достижения максимальной концентрации сорбированного гель-пленкой БЦ лекарственного препарата экспозиция дегидратированной гель-пленки должна в среднем составлять 24 ч [17].

Проведенные исследования показали, что масса пленки, сорбирующей раствор ЭПО, через 24 ч составила $83,9 \pm 7,18\%$ от массы гель-пленки, содержащей воду (рис. 1). При сорбции раствора АРА 290 этот показатель составил $94,25 \pm 2,1\%$. При дальнейшем наблюдении масса гель-пленок не изменялась, что позволило подтвердить наиболее оптимальное время для сорбции гель-пленкой БЦ растворов различных биологически активных веществ.

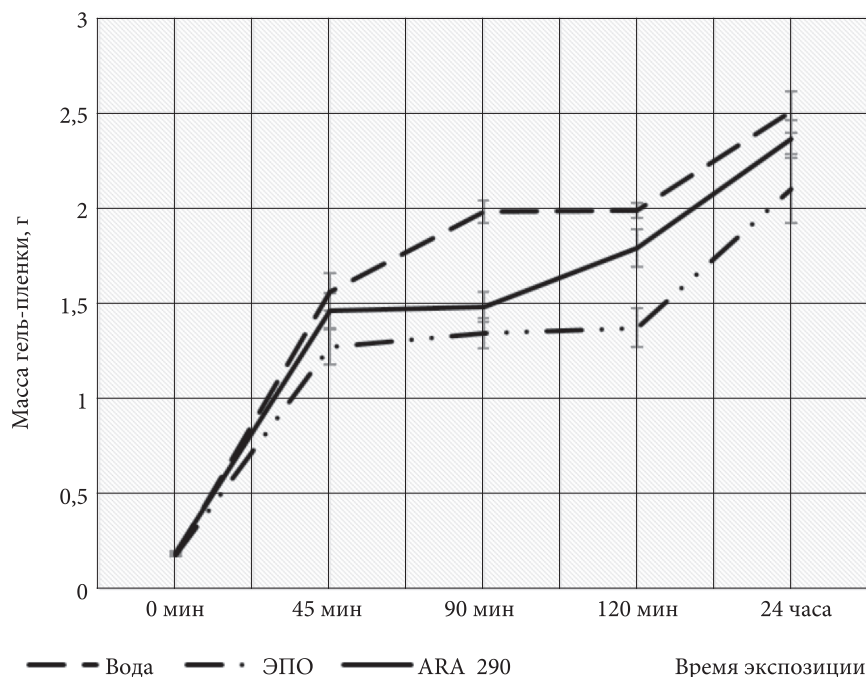


Рис. 1. Кинетика сорбции дегидратированной пленкой целлюлозы *Gluconacetobacter xylinus* растворов эритропоэтина и АРА 290

Для лечения термических повреждений в эксперименте применен ряд раневых покрытий на основе целлюлозы *Gluconacetobacter xylinus*, содержащей в своей структуре исследуемые препараты. Концентрация сорбируемого гель-пленкой БЦ раствора ЭПО составила 100 МЕ/мл, АРА 290 — 0,1 мг/мл [18].

В связи с тяжелой моделью термического поражения заживление ран шло медленно, и в большинстве случаев полного заживления не удалось достичь даже на 28-е сутки. Динамика уменьшения площади раневого дефекта в первой серии экспериментов представлена в таблице 1. В группе контроля без лечения отмечалась гибель 2-х животных, а общая площадь ран к концу наблюдения снизилась до $67,4 \pm 6,2\%$ от исходной. При этом стоит отметить, что увеличение площади раневого дефекта после первичной хирургической фасциальной некрэктомии ожогового струпа, наблюдаемое в группах 4 и 5 до 5-х сут. после оперативного вмеша-

тельства, в контрольной группе сохранялось до 10-го дня эксперимента. В группе контроля на ранних сроках наблюдения отмечали фиксацию повязок к ране, при этом их удаление сопровождалось капиллярным кровотечением и травматизацией эпителия. Перевязки в группах гель-пленок БЦ проходили атравматично за счет легкого отделения пленки от поверхности раны.

Таблица 1. Динамика изменения площади раневого дефекта (в процентах к площади раны после некрэктомии) на фоне применения исследуемых средств, $M \pm m$, $n = 10$

Группа Срок, сут	Группа 1 (контроль без лечения)	Группа 2 (БЦ + физиоло- гический раствор)	Группа 3 (БЦ + ЭПО)	Группа 4 (БЦ + ARA 290)
5	119,7 ± 26,0	75,2 ± 6,2	91,2 ± 12,1	105,2 ± 12,1
7	107,5 ± 38,2	82,1 ± 18,7	67,9 ± 21,6	81,9 ± 41,7
10	108,4 ± 27,3	57,4 ± 9,7	56,2 ± 11,9	54,2 ± 8,9
14	89,3 ± 41,6	53,5 ± 7,6	52,5 ± 21,5	48,0 ± 5,1
17	63,1 ± 47,8	54,7 ± 20,0	37,3 ± 8,3	38,7 ± 4,6
21	71,0 ± 28,6	47,1 ± 21,6	35,0 ± 7,6	36,1 ± 3,9
23	66,1 ± 27,4	38,7 ± 17,5	30,9 ± 8,4	33,6 ± 3,0
28	67,4 ± 6,2	34,6 ± 16,7	3,8 ± 3,0#Δ	25,8 ± 1,8

Примечания: # — различия с контрольными значениями статистически значимы при $p < 0,01$; Δ — различия с группой терапии физ. раствором статистически значимы при $p < 0,05$.

Несмотря на ежедневные перевязки с обработкой ран антисептическим раствором, у животных в контрольной группе и группах, где гель-пленки БЦ не содержали диоксидин, до 17–21-х суток наблюдали гнойный характер экссудата. При этом добиться заживления ран в данных группах удалось только при применении ЭПО, а достоверные отличия от группы контроля и группы контроля гель-пленки БЦ были выявлены только на 28-е сутки наблюдения.

В исследовании показано, что при лечении ран целесообразно иммобилизовать в структуре БЦ растворы антисептических препаратов. В связи с этим в состав раневых покрытий, содержащих тканевые протекторные цитокины, был введен 1 %-ный раствор диоксида, показавший ранее высокую эффективность при применении в составе гель-пленки БЦ как на контрольных (референтных), так и на госпитальных штаммах микроорганизмов [19].

Наиболее благоприятную клиническую картину отмечали в группе с применением гель-пленки БЦ, содержащей ЭПО и 1 %-ный раствор диоксида (табл. 2). Так, регистрировали статистически значимое по отношению к группам контроля и группе БЦ + диоксидин сокращение площади ран через 14–23 сут после ожога с $37,1 \pm 12,2$ до $8,8 \pm 1,4$ %, что соответствовало II фазе раневого процесса. В группе, где применялись ARA 290 с раствором антисептического препарата, интенсификацию процессов репарации отмечали к концу наблюдения (к 28-м суткам).

Таблица 2. Динамика изменения площади раневого дефекта (в процентах к площади раны после некрэктомии) на фоне применения исследуемых средств, $M \pm m$, $n = 10$

Группа Срок, сут	Группа 1 (контроль без лечения)	Группа 2 (БЦ + диоксидин)	Группа 3 (БЦ + ЭПО + диоксидин)	Группа 4 (БЦ + АРА 290 + диоксидин)
5	119,7 ± 26,0	105,6 ± 18,3	92,4 ± 4,3	121,6 ± 31,7
7	107,5 ± 38,2	87,3 ± 26,1	72,4 ± 7,8	84,2 ± 34,6
10	108,4 ± 27,3	47,1 ± 13,2#	59,2 ± 12,3	97,2 ± 28,1
14	89,3 ± 41,6	51,1 ± 14,5	37,1 ± 12,2#	56,3 ± 17,1
17	63,1 ± 47,8	46,1 ± 13,1	22,0 ± 4,0Δ	50,1 ± 15,3
21	71,0 ± 28,6	26,1 ± 6,5	16,0 ± 2,3##	34,5 ± 14,1
23	66,1 ± 27,4	21,3 ± 6,6	8,8 ± 1,4##	22,4 ± 9,3
28	67,4 ± 6,2	4,4 ± 3,2#	6,9 ± 4,0	5,8 ± 3,2#

Примечания: # — различия с контрольными значениями статистически значимы при $p < 0,05$; ## — различия с контрольными значениями статистически значимы при $p < 0,01$; Δ — различия с группой терапии диоксидином достоверны при $p < 0,05$.

Установлено, что наличие антисептического препарата в составе раневых покрытий позволило предотвратить развитие гнойных осложнений в I фазе раневого процесса, а тканевый протекторный цитокин (в большей степени ЭПО) обеспечил усиление процессов репарации во II фазу и осуществление регенерации за счет краевой эпителизации к 28-м суткам после некрэктомии. Полного замещения раневого дефекта в группах 1, 2 и 4 добиться не удалось, что, вероятно, связано с гибелью в пораженной коже придатков не только за счет первичной термической травмы, но и за счет инфекционных осложнений. Тем не менее, несмотря на то что существенных изменений в динамике замещения раневого дефекта между группами ЭПО с антисептическим препаратом и без не наблюдали (рис. 2), при перевязках отмечали отсутствие гнойного экссудата, что, несомненно, является благоприятным прогностическим фактором при ведении раны.

Таким образом, установлено, что использование гель-пленок БЦ, содержащих антисептический препарат и тканевый протекторный цитокин ЭПО, при местном лечении тяжелых глубоких ожоговых ран III Б степени после хирургической некрэктомии может быть показано не только на этапе подготовки ран к аутодермопластике (без чего заживление в контрольной группе оказалось невозможно), но и в качестве самостоятельного регенеративного средства.

Неубедительные данные по эффективности пептидного производного ЭПО (АРА 290) явились поводом для его исследования на модели длительно незаживающих ран при подкожном введении и введении в края раны [20]. Динамика изменения площади раневого дефекта в контрольной группе за 17 суток наблюдения варьировала в пределах ошибки, что подтверждает адекватность выбранной модели.

В группе, где пептид вводился подкожно, была отмечена тенденция к сокращению площади ран, однако достоверных изменений зарегистрировано не было. К 17-м суткам наблюдения в группах гель-пленок БЦ и при введении препарата

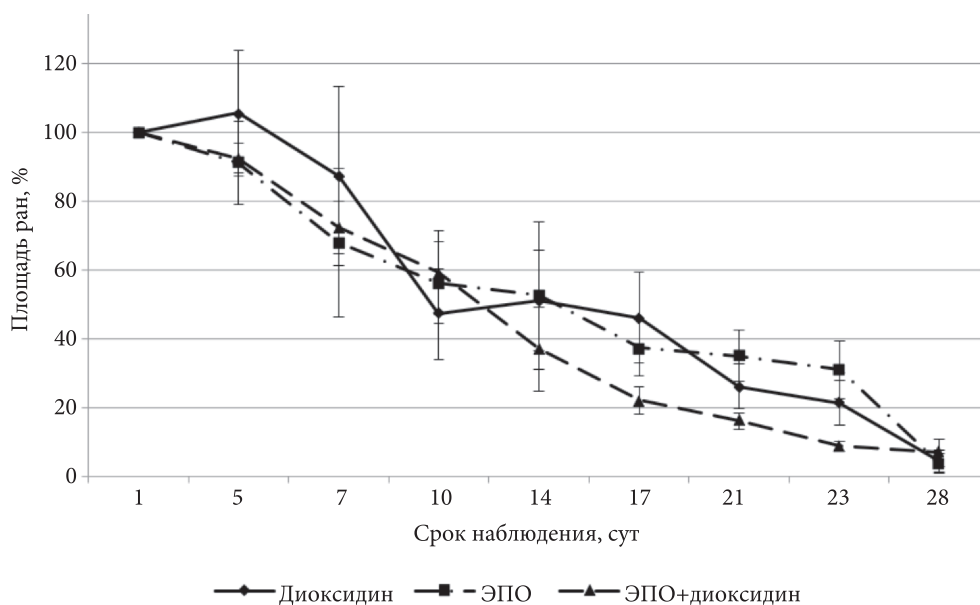


Рис. 2. Сравнение динамики изменения площади раневого дефекта в группах, в которых регистрировали заживление

в края раны площадь кожных дефектов сократилась до $11,9 \pm 7,0$ и $11,3 \pm 4,8$ % от исходной соответственно (рис. 3). При этом статистически значимых отличий между экспериментальными группами на протяжении всего срока наблюдения не было.

По результатам проведенных экспериментов можно заключить, что применение гель-пленок БЦ, содержащих антисептический препарат в сочетании с тканевым протекторным цитокином ЭПО в дозе 100 МЕ/мл, существенно сокращает сроки заживления ран при тяжелой термической травме, создает благоприятную среду для репаративных процессов, улучшает клиническую картину. Под действием раневых покрытий на основе целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus* наблюдаются более раннее завершение воспалительного процесса, отчетливая стимуляция роста грануляционной ткани и усиление процессов краевой эпителизации. Введение в схемы терапии длительно незаживающих ран и при подготовке ожоговых ран к кожной пластике пептидного производного ЭПО АРА 290 может способствовать интенсификации репаративных процессов при местном применении препарата.

Учитывая полученные результаты и данные литературы, можно предположить, что тканезащитный эффект ЭПО проявляется в виде стимуляции ангиогенеза и снижения активности провоспалительных факторов. Применение ЭПО в сочетании с антисептическим препаратом иммобилизованным в составе раневых покрытий на основе гель-пленок БЦ, вероятно, оказывает общий защитный эффект в отношении чувствительных к травме компонентов сосудов, предотвращает их повреждение, нарушение проницаемости, формирование плазматического и клеточного экссудата, что снижает развитие отека и гиперемии на начальных этапах раневого процесса, предотвращает развитие инфекционных осложнений и способствует интенсификации репаративных процессов во II и III фазах раневого процесса.

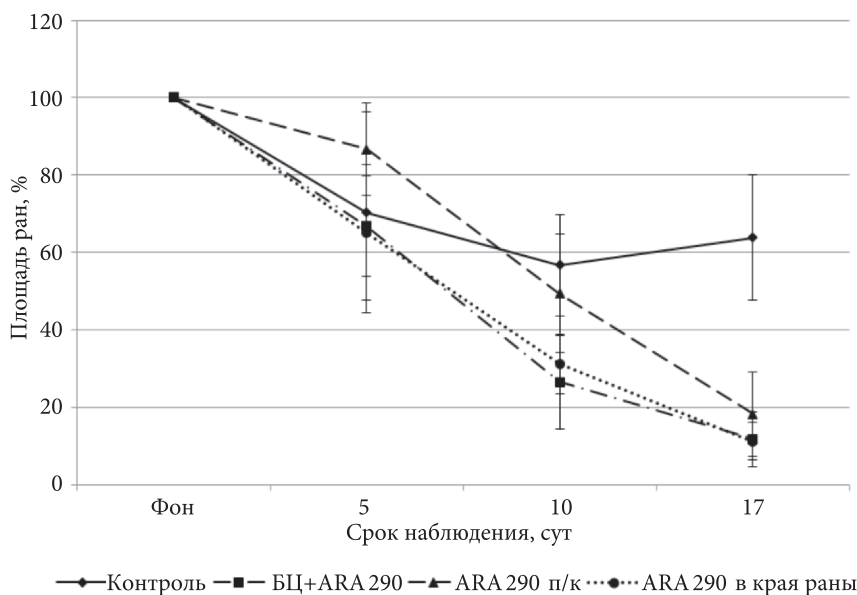


Рис. 3. Динамика изменения площади длительно незаживающих ран при различных путях введения ARA 290

На основе гель-пленок бактериальной целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus*, показавших высокую сорбционную активность в отношении растворов тканевых протекторных цитокинов пептидной структуры, получена основа для разработки биоактивных раневых покрытий, потенциально обладающих регенеративной активностью.

Местное применение раневого покрытия на основе гель-пленок бактериальной целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus*, содержащего раствор антисептического препарата (диоксидин 1 %) и тканевый протекторный цитокин (эритропоэтин 100 МЕ/мл), оптимизирует раневой процесс при тяжелых обширных термических ожогах и сокращает сроки заживления гранулирующих ран на протяжении всех его фаз, а также снижает вероятность необходимости применения кожной пластики.

Применение раневого покрытия на основе гель-пленок бактериальной целлюлозы *Glucanacetobacter xylinus*, содержащего раствор пептидного производного ЭПО (ARA 290 0,1 мг/мл), а также введение данного биологически активного вещества в края длительно незаживающих ран обеспечивает уменьшение площади раневого дефекта, стимулирует репаративные процессы.

Литература

1. Junker J.P., Philip J., Kiwanuka E. Assessing quality of healing in skin: review of available methods and devices // *Wound Repair Regen.* 2014. Vol. 1. P. 2–10.
2. Mayet N., Choonara Y.E., Kumar P. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems // *J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 103, N 8. P. 2211–2230.
3. Pazyar N., Yaghoobi R., Rafiee E. Skin wound healing and phytomedicine: a review // *Skin Pharmacol Physiol.* 2014. Vol. 27, N 6. P. 303–310.
4. Bilwani P.K. Unfavourable results in acute burn management // *Indian J. Plast. Surg.* 2013. Vol. 46, N 2. P. 428–433.

5. Whitney J.D. Overview: acute and chronic wounds // *Nurs Clin North Am.* 2005. Vol. 40, N 2. P. 191–205.
6. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common β -subunit heteroreceptor // *PNAS.* 2004. Vol. 101. P. 14907–14912.
7. Taoufik E., Petit E., Divoux D. TNE receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury // *PNAS.* 2008. Vol. 105, N 16. P. 6185–6190.
8. Erbayraktar Z., Erbayraktar S., Yilmaz O. Nonerythropoietic tissue protective compounds are highly effective facilitators of wound healing // *Mol. Med.* 2009. Vol. 15, N 7. P. 235–241.
9. Ghezzi, P., Conklin D. Tissue-protective cytokines: structure and evolution // *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 982. P. 43–58.
10. Pulman K.G., Smith M., Mengozzi M. The erythropoietin-derived peptide ARA290 reverses mechanical allodynia in the neuritis model // *Neuroscience.* 2013. Vol. 13, N 233. P. 174–183.
11. Brines M., Patel N.S., Villa P., Brines C. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, N 31. P. 10925–10930.
12. Назаренок Г.И., Сугорова И.Ю., Глянецев С.П. Рана. Повязка. Большой. М.: Медицина, 2002. 472 с.
13. Wojciech K., David J., Kawecki M. The Future Prospects of Microbial Cellulose in Biomedical Applications // *Biomacromolecules.* 2007. Vol. 8, N 1. P. 314–318.
14. Brown R., Malcolm Jr., Inder M. Cellulose: Molecular and Structural Biology, Selected Articles on the Synthesis, Structure, and Applications of Cellulose. Springer.: 2007. 355 p.
15. Попов В.А. Раневый процесс: нанобиотехнологии оптимизации. СПб.: СпецЛит, 2013. 199 с.
16. Brown M. Jr. The Biosynthesis of cellulose // *Pure Appl. chem.* 2002. Vol. 4. P. 1345–1373.
17. Венгерович Н.Г., Антоненкова Е.В., Андреев В.А., Зайцева О.Б., Хрипунов А.К., Попов В.А. Применение биоактивных наноматериалов при раневом процессе // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* СПб., 2011, № 1. С. 162–167.
18. Siebert N., Xu W., Grambow E. Erythropoietin improves skin wound healing and activates the TGF- β signaling pathway // *Lab. Invest.* 2011. Vol. 91, N 12. P. 1753–1765.
19. Андреев В.А., Венгерович Н.Г., Касанов К.Н., Попов В.А., Сбойчаков В.Б., Хрипунов А.К. Антибактериальная активность традиционных и наноантисептиков, перспектива их абсорбции на раневых покрытиях // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* СПб., 2012. № 3. С. 173–177.
20. Bohr S., Patel S.J., Shen K., Vitalo A. G. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // *PNAS.* 2013. Vol. 110, N 9. P. 3513–3518.

References

1. Junker J.P., Philip J., Kiwanuka E. Assessing quality of healing in skin: review of available methods and devices. *Wound Repair Regen.* 2014, vol. 1, pp. 2–10.
2. Mayet N., Choonara Y.E., Kumar P. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 103, no. 8, pp. 2211–2230.
3. Pazyar N., Yaghoobi R., Rafiee E. Skin wound healing and phytomedicine: a review. *Skin Pharmacol Physiol.*, 2014, vol. 27, no. 6, pp. 303–310.
4. Bilwani P.K. Unfavourable results in acute burn management. *Indian J. Plast. Surg.*, 2013, vol. 46, no. 2, pp. 428–433.
5. Whitney J.D. Overview: acute and chronic wounds. *Nurs Clin North Am.*, 2005, vol. 40, no. 2, pp. 191–205.
6. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common β -subunit heteroreceptor. *PNAS*, 2004, vol. 101, pp. 14907–14912.
7. Taoufik E., Petit E., Divoux D. TNE receptor I sensitizes neurons to erythropoietin- and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury. *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 16, pp. 6185–6190.
8. Erbayraktar Z., Erbayraktar S., Yilmaz O. Nonerythropoietic tissue protective compounds are highly effective facilitators of wound healing. *Mol. Med.*, 2009, vol. 15, no. 7, pp. 235–241.
9. Ghezzi, P., Conklin D. Tissue-protective cytokines: structure and evolution. *Methods Mol. Biol.*, 2013, vol. 982, pp. 43–58.
10. Pulman K.G., Smith M., Mengozzi M. The erythropoietin-derived peptide ARA290 reverses mechanical allodynia in the neuritis model. *Neuroscience*, 2013, vol. 13, no. 233, pp. 174–183.
11. Brines M., Patel N.S., Villa P., Brines C. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 31, pp. 10925–10930.

12. Nazarenok G.I., Sugorova I. Ju., Gljancev S.P. *Rana. Povjazka. Bol'noj* [Wound. Bandage. Patient]. Moscow, Medicine Publ., 2002. 472 p. (In Russian)
13. Wojciech K., David J., Kawecki M. The Future Prospects of Microbial Cellulose in Biomedical Applications. *Biomacromolecules*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 314–318.
14. Brown R., Malcolm Jr., Inder M. *Cellulose: Molecular and Structural Biology, Selected Articles on the Synthesis, Structure, and Applications of Cellulose*. Springer, 2007. 355 p.
15. Popov V.A. *Ranevoj process: nanobiotehnologii optimizacii* [Nanobiotechnology for optimization wound process]. St. Petersburg, SpecLit Publ., 2013. 199 p. (In Russian)
16. Brown M. Jr. The Biosynthesis of cellulose. *Pure Appl. chem.*, 2002, vol. 4, pp. 1345–1373.
17. Vengerovich N.G., Antonenkova E.V., Andreev V.A., Zajceva O.B., Hripunov A.K., Popov V.A. Primenenie bioaktivnykh nanomaterialov pri ranevom processe [Application of bioactive nanomaterials in a wound process]. *Vestnik of the Russian Academy of Military Medicine*. St. Petersburg, 2011, no. 1, pp. 162–167. (In Russian)
18. Siebert N., Xu W., Grambow E. Erythropoietin improves skin wound healing and activates the TGF- β signaling pathway. *Lab. Invest.*, 2011, vol. 91, no. 12, pp. 1753–1765.
19. Andreev V.A., Vengerovich N.G., Kasanov K.N., Popov V.A., Sbojchakov V.B., Hripunov A.K. Antibakterial'naja aktivnost' tradicionnykh i nanoantiseptikov, perspektiva ih absorbcii na ranevykh pokrytijah [Antibacterial activity of traditional and nano-antiseptics, the prospect of their absorption on wound dressings]. *Vestnik of the Russian Academy of Military Medicine*. St. Petersburg, 2012, no. 3, pp. 173–177. (In Russian)
20. Bohr S., Patel S.J., Shen K., Vitalo A.G. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns. *PNAS*, 2013, vol. 110, no. 9, pp. 3513–3518.

Статья поступила в редакцию 28 января 2016 г.

Контактная информация:

Венгерович Николай Григорьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник; ng@vengerovich.ru
Хрипунов Альберт Константинович — кандидат химических наук, старший научный сотрудник; biocell@mail.macro.ru
Рузанова Эллина Анатольевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник; room9elka@gmail.com
Иванов Игорь Михайлович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник; toxlabs@ya.ru
Никифоров Александр Сергеевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник; nikiforov2004@mail.ru
Иванова Наталья Владимировна — младший научный сотрудник; tigris900@gmail.ru
Баева Полина Сергеевна — младший научный сотрудник; b-i-r-d-8-8@mail.ru
Ткаченко Альбина Александровна — кандидат биологических наук, старший преподаватель; albinatkachenko@mail.ru

Vengerovich Nikolai G. — PhD, Researcher; ng@vengerovich.ru
Khripunov Albert K. — PhD, Senior Researcher; biocell@mail.macro.ru
Ruzanova Ellina A. — PhD, Researcher; room9elka@gmail.com.
Ivanov Igor M. — PhD, Researcher; toxlabs@ya.ru
Nikiforov Aleksandr S. — PhD, Leading Researcher; nikiforov2004@mail.ru
Ivanova Natalia V. — Junior Researcher; tigris900@gmail.ru
Baeva Polina S. — Junior Researcher; b-i-r-d-8-8@mail.ru
Tkachenko Albina A. — PhD, Senior Lecturer; albinatkachenko@mail.ru