

Получена: 29 Сентября 2023 / Принята: 17 Марта 2024 / Опубликовано online: 30 Апреля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.2.016

УДК 616-001.4-039.22+577.11

## **РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Алия М. Атепилева<sup>1,2</sup>, Дина А. Сагинова<sup>1</sup>, Денис В. Римашевский<sup>3</sup>,  
Серик С. Балгазаров<sup>1</sup>, Жанатай К. Рамазанов<sup>1</sup>,  
Гульдаригаш К. Каукабаева<sup>4</sup>, Жанар С. Ахметкаримова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д.  
г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ТОО «Национальный центр биотехнологий», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** посттравматические, трофические и иные раны, патофизиологическими причинами которых является ряд факторов, в настоящее время излечиваются стандартными методами лечения, но необходимо учитывать, что заживление таких ран, как по площади, так и по времени, комфорту пациента и с экономической точки зрения не всегда являются оптимальными. В связи с чем разработка, модификация и внедрение различного вида раневых покрытий в последнее время приобретает все большую актуальность.

**Цель исследования:** Обосновать эффективность применения раневых повязок на основе биополимеров при лечении осложненных инфицированных ран, посредством обзора доклинических и клинических исследований.

**Стратегия поиска:** Проведен обзор клинических и доклинических исследований, обзоров и мета-анализов различных видов повязок на основе биополимеров, как в сравнении со стандартными методами исследования, так и друг с другом. Поиск исследований проводился в медицинских базах данных (PUBMED, MedLine, Scopus) за пятилетний период (2018-2023гг.). Ключевыми словами в поиске являлись WOUND (рана), DRESSING (покрытие), BIOPOLYMERS (биополимеры). Найдены 176 статей, описывающие применение повязки биополимерного покрытия. В соответствии с критериями исключения были отклонены 96 статей (отсутствие доказательности, повторы статей, либо несоответствие указанной тематике). 80 статей, соответствующие критериям включения приняты для анализа.

**Результаты.** Исследователями установлено, что применение раневых покрытий на основе биополимеров являются более эффективным методом лечения длительно незаживающих ран в сравнении со стандартными методами лечения, что было статистически доказано, при сравнении же различных видов повязок (на основе хитозана, альгината, целлюлозы, коллагена и их модификаций) друг с другом, основная масса исследований доказывает, что использование всех этих повязок имеет место быть, причем статистически доказанной разницы в эффективности их использования нет. Рассмотренные патологии, которые были представлены в статьях относятся к травматологии, комбустиологии, косметологии, стоматологии и общей хирургии.

**Заключение:** существует большое количество раневых покрытий, соответствующих требованиям специалистов, тем не менее на данный момент не существует «идеальной» повязки, подходящей по всем критериям одновременно и находящейся в широком доступе, исходя из этого проведенный нами литературный обзор выявил, что применение раневых покрытий более оправдано, в сравнении с применением стандартных методов лечения.

**Ключевые слова:** биополимеры, раневые покрытия, осложненные раны, трофические раны.

### **Abstract**

## **BIOPOLYMER-BASED WOUND COATINGS, USED FOR WOUND HEALING. LITERATURE REVIEW.**

**Aliya M. Atepileva<sup>1,2</sup>, Dina A. Saginova<sup>1</sup>, Serik S. Balgazarov<sup>1</sup>,  
Denis V. Rimashevskiy<sup>3</sup>, Zhanatay K. Ramazanov<sup>1</sup>,  
Zhanar S. Akhmetkarimova<sup>4</sup>, Guldarigash K. Kaukabaeva<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D.  
Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NAO "Medical University of Karaganda", Karaganda, Republic of Kazakhstan,

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation,

<sup>4</sup> LLP "National Center of Biotechnologies", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** post-traumatic, trophic and other wounds, the pathophysiological causes of which are a number of factors, are currently cured by standard methods of treatment, but it is necessary to take into account that the healing of such wounds, both in terms of area and time, patient comfort and from the economic point of view are not always optimal. In this

regard, the development, modification and implementation of various types of wound coverings has recently become increasingly important.

**Purpose:** To substantiate the efficacy of biopolymer-based wound dressings in the treatment of complicated infected wounds through a review of preclinical and clinical studies.

**Search strategy:** A review of clinical and preclinical studies, reviews and meta-analyses of different types of biopolymer-based dressings, both in comparison with standard research methods and with each other, was conducted. Studies were searched in medical databases (PUBMED, MedLine, Scopus) over a five-year period (2018-2023). Key words in the search were WOUND, DRESSING, and BIOPOLYMERS. 176 articles describing the application of biopolymer coating dressings were found. 96 articles were rejected according to the exclusion criteria (lack of evidence, repetition of articles, or inconsistency with the specified subject matter). 80 articles meeting the inclusion criteria were accepted for analysis.

**Results.** The researchers found that the use of wound coatings based on biopolymers is a more effective method of treatment of long non-healing wounds in comparison with standard methods of treatment, which was statistically proven, while comparing different types of dressings (based on chitosan, alginate, cellulose, collagen and their modifications) with each other, the bulk of studies proves that the use of all these dressings has a place, and there is no statistically proven difference in the effectiveness of their use. The considered pathologies that were presented in the articles belong to traumatology, combustiology, cosmetology, dentistry and general surgery.

**Conclusion:** there is a large number of wound dressings that meet the requirements of specialists, however, at the moment there is no "ideal" dressing that meets all criteria at the same time and is widely available, and therefore, our literature review revealed that the use of wound dressings is more justified in comparison with the use of standard methods of treatment.

**Keywords:** *biopolymers, wound coatings, complicated wounds, trophic wounds.*

Түйіндеме

## **ЖАРАЛАРДЫ ЖАБУҒА АРНАЛҒАН БИОПОЛИМЕРЛЕР НЕГІЗІНДЕГІ ЖАРАЖАПТЫҚТАР. ӘДЕБИ ШОЛУ.**

**Алия М. Атепилева<sup>1,2</sup>, Дина А. Сагинова<sup>1</sup>, Денис В. Римашевский<sup>3</sup>,  
Серик С. Балгазаров<sup>1</sup>, Жанатай К. Рамазанов<sup>1</sup>,  
Гульдаригаш К. Каукабаева<sup>4</sup>, Жанар С. Ахметкаримова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ҰАО «Қарағанды қаласының медициналық университеті», Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Ресей халықтар достығы университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы,

<sup>4</sup> «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе:** жарақаттан кейінгі, трофикалық және басқа да жаралар, олардың патофизиологиялық себептері бірқатар факторлар болып табылады, қазіргі уақытта стандартты емдеу әдістерімен емделеді, бірақ мұндай жаралардың аймақта да, уақытында да жазылатынын ескеру қажет. , пациенттің жайлылығы және экономикалық тұрғыдан алғанда, әрқашан оңтайлы бола бермейді. Осыған байланысты жараларды жабудың әртүрлі түрлерін жасау, өзгерту және енгізу соңғы уақытта өзекті бола бастады.

**Зерттеудің мақсаты:** Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерді шолу арқылы асқынған инфекцияланған жараларды емдеуде биополимер негізіндегі жараны таңғыштарды қолданудың тиімділігін негіздеу.

**Іздеу стратегиясы:** Клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулер, шолулар және биополимер негізіндегі таңғыштардың әртүрлі түрлерінің мета-талдаулары стандартты зерттеу әдістерімен және бір-бірімен салыстырылды. Зерттеулерді іздеу бес жылдық кезеңде (2018-2023) медициналық деректер базасында (PUBMED, MedLine, Scopus) жүргізілді. Іздеудегі түйінді сөздер WOUND (жара), DRESSING (жабын), BIOPOLYMERS (биополимерлер) болды. Біз биополимерлі жабындарды қолдануды сипаттайтын 176 мақаланы таптық. Алып тастау критерийлеріне сәйкес 96 мақала (дәлелдердің болмауы, мақалалардың қайталануы немесе көрсетілген тақырыпқа сәйкес келмеуі) бас тартылды. Қосылу критерийлеріне сәйкес келетін 80 мақала талдауға қабылданды.

**Нәтижелер.** Зерттеушілер биополимерлер негізіндегі жара таңғыштарын қолдану стандартты емдеу әдістерімен салыстырғанда ұзақ жазылмайтын жараларды емдеудің тиімді әдісі екенін анықтады, бұл таңғыштардың әртүрлі түрлерін (хитозан, альгинат, целлюлоза, коллаген және олардың модификациялары) бір-бірімен, зерттеулердің негізгі бөлігі барлық осы таңғыштарды қолданудың орны бар екенін және оларды қолдану тиімділігінде статистикалық дәлелденген айырмашылық жоқ екенін дәлелдейді. Мақалада ұсынылған қарастырылған патологиялар травматология, комбустиология, косметология, стоматология және жалпы хирургияға қатысты.

**Қорытынды:** мамандардың талаптарын қанағаттандыратын жара таңғыштарының көп саны бар, алайда қазіргі уақытта бір уақытта барлық критерийлерге сәйкес келетін және кеңінен қол жетімді «идеалды» таңғыш жоқ, соның негізінде біздің әдебиеттік шолуымыз анықталды. стандартты емдеу әдістерін қолданумен салыстырғанда жараны таңғышты қолдану неғұрлым негізделген.

**Түйінді сөздер:** *биополимерлер, жараларды жабу, асқынған жаралар, трофикалық жаралар.*

**Для цитирования:**

Атепилева А.М., Сагинова Д.А., Римашевский Д.В., Балгазаров С.С., Рамазанов Ж.К., Каукабаева Г.К., Ахметкаримова Ж.С. Раневые покрытия на основе биополимеров, используемые для заживления ран. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (2). С. 121-134. doi 10.34689/SH.2024.26.2.016

Atepileva A.M., Saginova D.A., Balgazarov S.S., Rimashevskiy D.V., Ramazanov Zh.K., Akhmetkarimova Zh.S., Kaukabaeva G.K. Biopolymer-based wound coatings, used for wound healing. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (2), pp. 121-134. doi 10.34689/SH.2024.26.2.016

Атепилева А.М., Сагинова Д.А., Римашевский Д.В., Балгазаров С.С., Рамазанов Ж.К., Каукабаева Г.К., Ахметкаримова Ж.С. Жараларды жабуға арналған биополимерлер негізіндегі жаражаптықтар. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (2). Б. 121-134. doi 10.34689/SH.2024.26.2.016

**Введение:**

Ежегодно количество травм, сопровождающихся осложнениями в виде длительного не заживления ран, присоединением к ним инфекции увеличивается, с одной стороны благодаря научно-техническому прогрессу, обязывающему использовать все более сложные и травмоопасные механизмы, с другой стороны это обусловлено повышением резистентности микроорганизмов и выделением новых штаммов [29]. Посттравматические осложненные раны подразумевают собой дефекты мягких тканей, возникшие вследствие травматического прямого или косвенного воздействия на область раны, исключая раны, возникшие в результате трофических нарушений как эндокринной, так и сосудистой патологии [9]. Необходимо учитывать, что дефект тканей, лишенный естественного барьера, даже при ежедневных перевязках в асептических условиях существует риск присоединения инфекции, что провоцирует за собой целый каскад патологических реакций, таких как замедленное заживление, нагноение, появление патологических грануляций, повышенный местный воспалительный ответ на инвазию [69].

Что же касается ран, основным патофизиологическим звеном которых являлось нарушение трофики и кровоснабжения, без какого-либо травматического воздействия, применение раневых покрытий имеет как общие черты с посттравматическими ранами, так и существенные отличия в лечении, начиная с возраста пациента до субъективных ощущений от применения нового метода лечения [23].

На данный момент существует большое количество методов лечения данной патологии, но, к сожалению, единого современного протокола лечения в данный момент не существует. Критериями эффективного лечения ран считаются не только заживление их в достаточно короткие сроки, но также и достаточная динамика на всем протяжении терапии [52].

Модификация покрытий проходит от натуральных материалов, используемых для простого покрытия раны, до интерактивных материалов, которые могут облегчить процесс заживления, решая конкретные проблемы незаживающих ран. Эти новые типы повязок часто связаны с протеолитической раневой средой и антибактериальной нагрузкой для улучшения заживления [77]. В последнее время исследования по перевязке ран сосредоточены на замене синтетических полимеров натуральными белковыми материалами для доставки биоактивных агентов к ранам.

Достаточно широкое признание получило применение клеточных технологий [12], для изготовления раневых покрытий, содержащих в себе как антибиотики [19,51], ионы металлов, так и факторы роста, провоцирующее ускорение регенерации и закрытия ран [71]. Необходимо учитывать, что выделение активных веществ в рану должно быть дозировано, и с необходимой скоростью, чтобы пролонгировать терапевтический эффект, в то же время процесс не должен быть ускоренным, что может привести к большому количеству побочных явлений, таких как аллергические реакции, либо не усвоение препарата [18,7]. В данном исследовании рассмотрены наиболее актуальные и современные средства, используемые в мире для лечения осложненных длительно незаживающих ран при помощи раневых покрытий, исследуемых при помощи доклинических и клинических исследований, а также исследований, рассмотренных в систематических обзорах и мета-анализах.

**Цель исследования:** Обосновать эффективность применения раневых повязок на основе биополимеров при лечении осложненных инфицированных ран, посредством обзора доклинических и клинических исследований, исходя из критериев, представленных выше.

**Стратегия поиска:**

Нами рассмотрены статьи в поисковой базе PUBMED, MedLine, Scopus по следующим критериям: статьи за последние 5 лет (2018-2023гг.), включающие доклинические и клинические исследования, ключевыми словами которых являлись WOUND (рана), DRESSING (покрытие), BIOPOLYMERS (биополимеры). *Критерии включения:* срок публикации до 5-и лет, английский язык, экспериментальное исследование либо обзор. *Критерии исключения:* срок публикации более 5 лет, отсутствие доказательности, повторы статей либо несоответствие указанной тематике. По данным критериям отобрано 58 статей по рандомизированным клиническим испытаниям, 10 систематических обзоров и 3 метаанализа, так же произведен анализ 9 исследований клинических случаев рассмотренные нами далее, которые полностью соответствовали всем пунктам.

Анализ данных был произведен нами на основании сравниваемых раневых покрытий. Если в некоторых случаях сравниваются несколько видов раневых покрытий между собой, то в остальных случаях сравнивались покрытия, в перечень которых вошли и повязки, и гидрогели, и стандартные методы лечения с

применением марлевых повязок, пропитанных изотоническими растворами, перевязок антисептическими растворами. Основания раневых

покрытий, рассмотренные нами в обзоре, представлены хитозаном, коллагеном, целлюлозой и трансплантатами животного происхождения.



Рисунок 1. Алгоритм отбора статей.

(Figure 1. Article selection algorithm).

#### Результаты:

Повязки для ран являются одним из старейших продуктов, используемых для покрытия и заживления ран. Традиционные повязки на марлевой основе просты в изготовлении и использовании, что позволяет остановить кровотечение раневых поверхностей. Однако гемостатический эффект традиционных повязок неудовлетворителен, а увлажняющего эффекта они не проявляют [30]. Грануляционная ткань имеет тенденцию прорасти в материал, что приводит к прилипанию к материалам и образованию струпьев. Кроме того, большинство традиционных повязок не являются водонепроницаемыми, и экзогенные инфекции часто возникают, когда повязки пропитываются водой [48], что иногда может разрешаться использованием в повязку пектина [80], но это не уменьшает возможную инвазию бактериальной микрофлоры. Более того, эти повязки служат лишь пассивным дополнением и не могут положительно способствовать заживлению ран. Поэтому в последнее время большое количество исследований направлено именно на разработку, модернизацию и использование повязок из природных биополимеров, которые могут использоваться даже в комбинациях с какими-либо дополнительными материалами (Экзосомами [41], матриксными протеиназами [42]). Причем в качестве сравнения чаще всего используется стандартный метод лечения марлевыми повязками.

Материалы животного происхождения и использование дополнительных технологий были

представлены в остальных статьях, но большинство из них не имели статистически значимых результатов в сравнениях.

#### Хитозан:

Хитозан, как биоактивный полисахарид с положительным зарядом имеет множество преимуществ, благодаря которым может быть использован для лечения различных патологий. Раневая повязка, приготовленная из хитозана, выполняет функции не только естественного бактериостаза, гемостаза и стимуляции заживления ран [16]. Хотя некоторые авторы весьма скептически относятся к целесообразности использования хитозановых повязок, так как иногда результаты его использования не замедляет, но и не ускоряет заживление ран [66,74]. Гемостаз, который обеспечивают продукты хитозана, возникает за счёт положительного заряда на поверхности, где он взаимодействует с отрицательным зарядом на поверхности эритроцитов, следовательно, происходит агрегация и слипание раневой поверхности, остановка местного кровотечения. Стимуляция заживления ран происходит благодаря N-фталоцианин глюкозамину, что является основным компонентом гиалуроновой кислоты и важной матрицей человеческого организма, что крайне важно при использовании его в заживлении осложненных ран. Liu J. et al. произвели слепое рандомизированное клиническое испытание для сравнения лечения хитозановой гидроколлоидной повязкой и стандартным

методом лечения 80 пациентов при длительно незаживающих ранах различной этиологии размерами от 2-х до 10 см квадратных. Несмотря на существующие ограничения данного исследования в виде малой выборки пациентов, оценка критериев при различных патологиях с разными механизмами патогенетических цепей, и то, что оценка производилась практически полностью на субъективных критериях, исследователям удалось продемонстрировать субъективное уменьшение боли при смене повязок, уменьшение площади раны, особенно по истечении трех недель, а так же экономическую выгоду применения хитозановой гидрогелевой повязки по сравнению с обычными перевязками марлей с соевым инертным раствором [39].

Если же оценивать эффективность использования хитозановой повязки изолированно при одном виде ран, как например ожогов 2 степени, размерами до 10 см, при смене повязки раз в 7 дней и длительном наблюдении в течении трех месяцев, то можно сказать, что время заживления ран сократилось, что же касается площади заживления результат был статистически незначим. Интересно заметить, что при осмотре пациентов после полного заживления ран, отмечалось меньшее рубцевание посттравматического ложа, на котором было использован хитозан [32]. Стоит так же заметить, что подобные испытания хитозан-содержащих материалов относительно марлевых повязок, дали положительные результаты не только при применении их для лечения ран, но и в абдоминальной хирургии [78], а так же стоматологии для восстановления десневого матрикса [54]. Более того, хитозановая повязка может быть использована так же и совместно со стандартным методом лечения, при одновременном накладывании слоями [77].

Благодаря тому, что хитозан имеет хорошую биосовместимость, биоразлагаемость и биологическую функцию. Широко применяется при лечении хирургических травм и ожогов, практически наравне с повязками, содержащими наносеребро [79]. Кроме того, хитозановая повязка также может стимулировать пролиферацию клеток и способствовать заживлению ран за счет снижения местного напряжения кислорода, стимулирования ангиогенеза и факторов роста при контакте с раной [72]. Благодаря этим свойствам данные повязки могут использоваться не только при травматических воздействиях, но также и при ранах нижней конечности в результате нарушения микроциркуляции, как например, на фоне сахарного диабета. В данном исследовании при двойном ослеплении на основании 68 случаев диабетических ран типа Вагнер 1 и 2, где сравнивалось действие хитозанового геля, спрея изосорб-динитрат, их совместное использование, и плацебо. Критерием исключения было инфицированность раны, то есть все раны были исключительно диабетической этиологии, патогенезом которых являлось нарушение микроциркуляции. По результатам 75-дневного наблюдения за ранами, группы пациентов, где применялись спрей и гидрогель не показали статистически значимых отличий, в свою очередь при сравнении их с плацебо, все покрытия показали

хороший результат. А именно скорость и площадь заживления ран были на порядок лучше, чем в контрольной группе, что указывает на то, что повязка с хитозаном играет важную роль в ускорении заживления ран [56].

#### **Биоцеллюлоза.**

Биоцеллюлоза рассматривается как природный материал для заживления ран, отвечающий требованиям современной раневой повязки благодаря своим превосходным физико-химическим характеристикам и биологическим свойствам, иногда в качестве заменителя может использоваться алингинин – древесный аналог целлюлозы, обладающий сходными свойствами [67]. Трехмерная (3D) сетчатая структура биоцеллюлозы может эффективно предотвращать микробную инвазию, раневую инфекцию и обеспечивать нормальный газообмен и жидкостный обмен во время лечения раны [61,5]. Кроме того, из-за трехмерной сетчатой структуры ее можно использовать в качестве носителя для медленного высвобождения лекарств, чтобы эффективно способствовать заживлению ран и ускорять регенерацию тканей кожи. Обладает сильной водопоглощающей и удерживающей способностью, что позволяет впитывать раневую экссудат. Материал обладает высокой механической прочностью во влажном состоянии, что позволяет обеспечить механическую защиту раны. Высокая гибкость биоцеллюлозы гарантирует, что его можно использовать в качестве повязки для обработки ран неправильной формы [14]. Биоцеллюлоза демонстрирует превосходную биосовместимость с кожей. Кроме того, ее мембрана полупрозрачна, что делает ее удобной для осмотра раны [22,76,45]. Раннее проводимые исследования доказывали, что использование биоцеллюлозы при лечении ран не только уменьшало площадь раны, но и сокращали время ее заживления [68,75].

Биоцеллюлоза, благодаря своим свойствам, достаточно активно используется при лечении ран, возникших в результате нарушения микроциркуляции, что не всегда дает статистически значимый и применимый результат. Как например в исследовании *Maia AL. et al.* при сравнении результатов заживления ран у 24 пациентов, из которых у 13 было применено лечение повязками на основе биополимера из биоцеллюлозы, и 11 пациентов, использующих покрытие, содержащее незаменимые жирные кислоты, при ежедневной смене повязок и наблюдении в течении 90 дней не было различий ни в площади заживления, ни во времени. Хотя, возможно, что ограничения исследования такие как малое количество участников, и то, что лечение ран производилось только после удачного оперативного вмешательства, так же сыграли роль в результате исследования, так как нельзя явно указать на то что заживление произошло благодаря покрытиям, а не только тому, что произошло восстановление перфузии пораженного участка [67].

Подобное сравнение, но уже бактериальной целлюлозы с повязкой из сетки ацетата целлюлозы с незаменимыми жирными кислотами, но уже у взрослых при трофических язвах нижних конечностей с площадью до 20 см. Срок наблюдения 39 пациентов, 20 из которых

получали лечение на основе бактериальной целлюлозы, а 19 на основе ацетата целлюлозы, составлял 180 дней. При этом смена повязки производилась каждые 48-72 часа. В первой группе доказано лучшее заживление раны по площади за указанный период наблюдения, так же большинство пациентов отметили гораздо более удобное использование и применение при смене и уходе [17].

Такой же результат показало исследование, где покрытие на основе биоцеллюлозы сравнивалось с использованием солевой коллагеназы. На основании 35 случаев взрослых пациентов с венозными ранами до 20 см при наблюдении в течении 90 дней не было получено статистически значимых различий и было доказано, что использование обоих методов возможно [36].

Исследования проводились не только сравнительно с другими биополимерами и растворами, но и со свиным ксенотрансплантатом. На основании рассмотренных 24 случаев применения данных методов лечения у взрослых пациентов при ожогах различной степени толщины результат так же был статистически незначим [3].

Исследование же биоцеллюлозы при поверхностных ожогах с присоединением инфекции у пациентов старше 5 лет в сравнении с сульфадиазином серебра показало более однозначные результаты. При наблюдении 40 пациентов, 20 из которых получали лечение в виде покрытия из биоцеллюлозы, а 20 крем с сульфадиазином серебра, время заживления раны в первой группе было короче, чем во второй. Так же целлюлоза показала лучший результат в площади заживления и в борьбе с присоединившейся инфекцией, но при статистическом анализе, улучшение было незначительным. Пациенты при наблюдении в течении 17 дней отмечали меньшие болевые ощущения при использовании покрытия с биоцеллюлозой [24].

Следующее исследование проводилось посредством сравнения так же крема серебра с сульфадиазином и биоцеллюлозой, но уже так же с добавлением ионов наносеребра уже при лечении ран патогенезом которых являлась диабетическая микро- и макро- ангиопатия. Критерием отбора были «чистые», необсемененные микроорганизмами и бактериями раны нижних конечностей. При лечении данной патологии в ходе лечения инфекция не была присоединена. Лечение повязкой с использованием в качестве биополимера биоцеллюлозы и наносеребра была гораздо удобнее для исследователей, а так же показало большую площадь заживления [80].

В одном из исследований пока нет опубликованных результатов, но исследователями полностью указана методология использования регенеративной окисленной целлюлозы по отношению к альгинату кальция. Для исследования было отобрано 24 пациента, по 12 человек в каждой группе при лечении ран, возникающих в результате последних стадий злокачественных новообразований. При этом основным необходимым критерием оценки была остановка диapedезного кровотечения из них. Не смотря на имеющиеся ограничения исследования, такие как отсутствие какого бы то ни было ослепления,

проведение исследования только в одном центре, следует учитывать уникальность исследования и важность гемостаза при поражении мягких тканей опухолями в стадии распада [53].

Раневые покрытия из целлюлозы в качестве основания повязки используется не только при трофических нарушениях и травматических повреждениях, но также и при таком заболевании как булезная эритема. Проведенное исследование с участием 4-х детей, с 36 ранами в результате поражения эритемой было произведено с одним ослеплением. Сравнивались повязки с использованием биоцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и стандартное лечение марлевыми повязками с гипотоническим раствором. Размер ран был до 2 см в диаметре, срок наблюдения составлял 30 дней, срок смены повязок каждые три дня. Использование биоцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы дало более быстрое заживления ран, как по площади, так и по времени заживления по сравнению со стандартными перевязками марлевой повязкой. Что же касается сравнения их друг с другом, результат был статистически незначим, обе группы показали одинаковое время и площадь заживления [57].

Так же интересно заметить, что биоцеллюлозный материал позволяет даже воссоздать так называемый «бионготь», используемый при авульсии ногтевой пластины. При сроке наблюдения в течении 180 дней данный «бионготь» по сравнению с лечением марлевой повязкой с вазелином позволил пациентам (старше 12 лет), получить более эстетически привлекательные результаты заживления. Помимо этого, заживление по площади происходило гораздо быстрее, чем при использовании вазелиновой марлевой повязки [33].

#### **Коллаген.**

Коллаген является основным белком соединительной ткани, наиболее распространенным у млекопитающих, основным компонентом соединительной ткани, на который приходится около 25% от общего содержания белка. Из-за своей большой растяжимости этот материал часто используется для построения связок и сухожилий [37,31,28]. Коллаген большинства типов получают путем переработки бычьего либо свиного ксеноматериала, и достаточно большое количество исследований показывают положительный результат [69]. Стоматологические, ортопедические и хирургические процедуры используют коллагены, которых на данный момент известно более 29 различных видов, для изготовления искусственной замены кожи для лечения тяжелых ожогов. При производстве коллагена он может принимать форму структурированных твердых веществ или гелей с решетчатой структурой [26,66,11]. Использование коллагена в повязках, закрытии трансплантатов и даже закрытии десневых дефектов в местах удаления зубов восходит к 1970-м годам [60]. Например, в некоторых случаях применение коллагеновых трансплантатов помогает в заживлении десневых дефектов с наименьшей болью и большим комфортом для пациента [70].

Множественные рандомизированные клинические испытания, производимые с раневыми покрытиями на

основании коллагена, отчасти доказывают его преимущества для лечения различного рода ран [76]. Так, например, в исследовании *Radhakrishna S. et al.*, сравнивающим использование раневых покрытий, в основе которых есть коллаген, со стандартным методом лечения у 46 пациентов, с диабетической ангиопатией нижних конечностей показало гораздо лучшее заживление ран по площади. Примечательно, что все взрослые пациенты имели раны преимущественно на стопах, что в свою очередь являлось ограничением этого исследования. Изначально на ранах высевался бета-геммолитический стафилококк, раны были представлены типом Вагнер 1 и площадью до 1,5 см квадратного. Период наблюдения составил 14 дней при ежедневных сменах повязок [65].

Интересно что достаточно часто коллагеновые биополимеры используются в стоматологических целях для заполнения дефекта десны после удаления зуба, где так же показывают хорошие результаты по сравнению со стандартными методами лечения ватными тампонами [70, 79]. Но следует учитывать, что при лечении данных дефектов обогащенной тромбоцитами фибриновой мембраной разницы в сравнении с коллагеном обнаружено не было. Вывод был сделан на основании 40 пролеченных случаев с равным распределением в обеих группах, хотя фибриновая мембрана и показала более быстрое заживление раны по площади, при статистическом анализе данный результат не показал достаточной значимости [27].

Помимо стандартных модификаций коллагена и использование его как основы для раневого покрытия так же существует определенное количество запатентованных препаратов, содержащих в своем составе помимо коллагена витамины, природные вещества и т.д. Например, исследование, производимое с использованием гидрогеля Coloplast®, содержащего коллаген, пантенол, аллантоин в качестве контроля, по сравнению с 0,1% P1G10, приготовленного в Polawah показало гораздо лучшие результаты по заживлению в экспериментальной группе. Во. Время проведения исследования было произведено двойное ослепление. Лечение 50 пациентов, из которых 27 были в экспериментальной и 23 пациента в контрольной группе происходило на протяжении трех недель [54].

Немалый интерес представляет лечение ран в комбинации с отрицательным давлением. Так, исследователи *Zhu B. et al.* произвели сравнение в лечении открытых переломов с сопутствующим повреждением мягких тканей коллагеном и хондроитин 6-сульфатом на силиконе вкпе с давящей повязкой как группу контроля, и его же, но с применением воздействия отрицательного давления в экспериментальной группе. Было произведено лечение 36 случаев, половина из которой находилась в группе контроля, половина – в экспериментальной. Пациенты находились под наблюдением 24 недели, смена повязок в контрольной группе производилась ежедневно, тогда как смена повязок с аппаратом отрицательного давления раз в 4-5 дней, что существенно упростила использование повязки, но оказалось экономически невыгодным – стоимость лечения отрицательным

давлением превышала стоимость лечения только повязками. Тем не менее применение отрицательного давления значительно ускорило заживление ран, даже при последующем присоединении инфекции. Авторы выделили ряд ограничений, таких как невозможность в указанные сроки оценить дальнейший эстетический результат рубцевания и то, что во время исследования не был оценен биопат раны [4].

Стимуляцию неоколлагенеза используют не только при заживлении послеоперационных, посттравматических и трофических ран, а также после косметологических процедур, таких как чрескожной коллагеновой индукционной терапии. Во время данной процедуры происходит воздействие на кожу лица микроиглы, сопряженной с источником радиочастотного воздействия. Исследование, проведенное после процедуры, сравнивало повязки Stratacel®-Stratpharma SG, Швейцария, на основе силикона – в качестве экспериментальной повязки, Aquaphor®-Beiersdorf Inc, США – в качестве контроля. По результатам анализа кожи воспалительные процессы на поверхности снижались гораздо быстрее, так и субъективные ощущения пациентами комфорта в использовании были гораздо больше в экспериментальной группе [47].

Использование коллагена крупного рогатого скота имеет такие же результаты использования, что и применение амниотической мембраны человека. При исследовании 43 детей, доставленных в стационар спустя максимум 3х часов после ожога, оценивалось состояние раны до полного заживления, спустя 3 и 6 месяцев с момента травмы. Нанесение различных препаратов происходило на одну и ту же рану, но с двух разных сторон, оставлялась до эпителизации раны. В обоих случаях заживление происходило достаточно быстро, осложнения в виде аллергической реакции было только в 3%. Сделаны выводы, что использование обоих видов повязок рационально, выбор лишь в доступности [10].

Некоторые раневые покрытия показывают статистически незначимые отличия и могут использоваться оба варианта, в зависимости от их наличия.

#### **Альгинат**

Повышение исследовательского интереса к альгинатным составам в биомедицинских и фармацевтических исследованиях благодаря их биоразлагаемым, биосовместимым и биоклеимым характеристикам подтверждает его будущее использование в качестве эффективной матрицы доставки лекарств. Альгинаты, полученные из природных источников, представляют собой коллоидную полисахаридную группу, которая является водорастворимой, нетоксичной и нераздражительной. Это линейные сополимерные блоки остатков I-гулуруновой кислоты (G) и  $\beta$ -(1→4) остатков d-маннуруновой кислоты (M)  $\beta$ -(1→4). Благодаря секвенированию моносахарида и ферментативно управляемым реакциям альгинаты хорошо известны как важная биополимерная группа для разнообразных биомедицинских реализаций. Кроме того, биоклеящие свойства альгината делают его значимым в фармацевтической промышленности. Альгинат на

сегодняшний день продемонстрировал огромный потенциал в заживлении ран и доставке лекарств, потому что его способность к гелеобразу поддерживает структурное сходство с внеклеточными матрицами в тканях и может быть изменена для выполнения многочисленных важных функций [55].

Известны рандомизированные контролируемые исследования у пациентов после операций на пилоидальной кисте, где в экспериментальной группе использовали в лечении альгинатный ионный комплекс с серебром, целлюлозой, и комплексом иммуноглобулина G, а в контрольной – лечение марлевыми повязками. По результатам исследования 65 случаев у детей при размерах ран от 2 до 7 см и длительности наблюдения 21 день статистически значимых различий получено не было [64].

Для ран, возникших в результате трофических нарушений при диабете 2 типа, исследовалось применение аморфного гидрогеля, обогащенного жирными кислотами и витаминами А и Е. Благодаря структуре гидрогеля, происходит дебридирование раневого ложа, альгинат, витамины катализируют и облегчают реэпителизацию ран. В исследовании было произведено лечение 19 пациентов с ранами от 1 квадратного см, без инфекционных осложнений. В качестве контроля было применено стандартное лечение ацетатам целлюлозы и ватной марлевой повязкой. Гистологический анализ продемонстрировал снижение воспалительного инфильтрата, но стимуляции коллагеноза не произошло. Ускорение заживления по площади и по времени наблюдения в 12-недельный период – не произошло. Исследователями был сделан вывод в бесполезности повязки, ввиду отсутствия статистически значимых результатов [38].

#### Прочее:

В последнее время все больший интерес представляют раневые покрытия на основе материалов животного происхождения.

Так, например, использование свиного коллагена типа 1 в сравнении с плацебо при лечении пациентов с сосудистыми язвами различной этиологии, возникающих при нарушении трофики. При лечении 30 взрослых пациентов 17 из которых были в экспериментальной группе, а 13 оставшихся принимали плацебо. Были отобраны случаи язвенных дефектов диаметром более 1см, без присоединения инфекционной микрофлоры. Экспериментальная группа показала более высокую скорость заживления раны по сравнению с группой плацебо [43].

В отличие от ксенотрансплантатов животных, трансплантаты из рыб имеют значительный липидный профиль, состоящий в основном из омега-3 жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислот. Было доказано, что рыбий жир приводит к более высокой скорости эпителизации ран, а омега-3 жирные кислоты обеспечивают барьерную функцию, а также изменяют воспалительный профиль ран как при нарушениях трофики [78], так и при травматическом воздействии, ожогах [58]. Что было так же подтверждено в исследовании на 94 пациентах с диабетическими трофическими язвами стоп при сроке наблюдения 12 недель. Так при сравнении

коллагенового альгинатного покрытия и бесклеточного трансплантата из рыбьей кожи заживление раны по истечении наблюдения составило 63% и 31% соответственно, что продемонстрировало явное преимущество экспериментальной группы перед контрольной [34].

При лечении различного типа ран используется не только полноценные ксенотрансплантаты, но и различные клетки животного происхождения. Так, например, новейшие исследования показали, что в заживлении ран участвует кератин типа 6/16/17, который играет свою роль в миграции кератиноцитов с краев ран [68]. Однако при различных воспалительных процессах, происходящих в ране данный процесс замедляется, но, некоторые исследования показали, что введение кератина извне дает не только работу его внутри раны, но и стимуляцию выработки эндогенного кератина [62], что было проверено в одиночном слепом исследовании, проводимом на 143 пациентах (71/72 пациента в экспериментальной и контрольной группе соответственно) с трофическими венозными язвами нижних конечностей при сроке наблюдения в 24 недели. Так при сравнении лечения кератиновой повязки на основе шерсти животных в сравнении со стандартным методом лечения обычными марлевыми повязками взрослых людей с площадью язв более 5 см в кв, либо болящих более 26 недель статистически значимых результатов в скорости, площади заживления, частоте возникновения побочных эффектов не было. Авторы заключили что эффект от добавления кератиновой повязки к существующим стандартным методам лечения остается неясным [75].

Использование клеточных технологий демонстрирует хорошие результаты в заживлении ран, что только подтверждается в исследовании, где сравнивался эффект лечения с применением биотехнологической двухслойной конструкцией живых клеток (BLCC) в совокупности со стандартной компрессионной терапией и в качестве контроля лечение компрессионной терапией. Результаты, полученные при наблюдении в течении 28 дней при проведении генотипирования, геномного профилирования и функционального анализа биопсии раневого слоя в контрольной группе наблюдалось повышение регулируемых металлопротеиназов и коллагеназы MMP8, полученную из фибробластов, и способствовал эндогенному высвобождению MMP-активирующего цинка для стимуляции антифибротного ремоделирования, нового механизма заживления кожных ран. Тем не менее не смотря на положительные результаты гистологического анализа, исследование имеет ограничения. Не был проведен анализ заживления самой раны по площади, по времени, исследован только биоптат [49].

Помимо клеточных технологий используются различные физические методы ускорения заживления, например, терапия красным светом (RLT), которая используется в системе Rapha. В рандомизированном исследовании сравнивали на основании 15 случаев результаты лечение системой P, при котором смену повязок производил медицинский работник на дому у пациента, раз в две недели производился контрольный



осмотр в медицинском учреждении, вторая группа представлена 5-ью пациентами лечение которых производилось по стандартному протоколу лечения в медицинском учреждении, третья группа из такого же количества пациентов принимала лечение подобное первой группе, но система применялась пациентом самостоятельно дома. Заживление ран составило 77%, 55,4%, и 80% в каждой из групп соответственно. Из чего сделан вывод, что использование системы Р на дому показывает гораздо лучшее заживление по сравнению со стандартным протоколом лечения в медицинском учреждении [50].

Использование природных материалов, обладающих определенными свойствами, помогающими в заживлении ран, так же показывают достаточно хорошие результаты в заживлении. Прополис – как продукт пчелиного производства, представленный смесью природных материалов, помимо антисептических свойств, так же оказывает противовоспалительное воздействие [8]. Исследования, доказывающие ранозаживляющие свойства прополиса датируются началом 1900 года, и с каждым годом популярность использования данного продукта возрастает [70]. Так при рандомизированном контролируемом исследовании в 31 случае диабетических ран нижних конечностей пациенты с диабетом 2 типа наблюдались в течении 8 недель. Производилось сравнение между стандартными методами лечения и лечением, где в качестве адьювантной терапии использовался 3% спрей на основе прополиса, наносимый на поверхность раны [59].

Помимо прополиса в повязках может так же использоваться шелк и продукты его промышленной обработки. Сам по себе шелк часто использовался в виде вспомогательного вещества не только в повязках, но и в качестве элементов каркасов в косметологии и реконструктивной хирургии, однако, несмотря на большое количество исследований в основном все они завершались на теоретическом и доклиническом уровне [71]. При производстве текстильной продукции из шелка выделяется большое количество продуктов сточных вод, остающихся при производстве шелка. Интересно то, что при сбросах сточных вод значительно нарушается экосистема, но в то же время там содержится серицин шелка, белок, способствующий ускорению пролиферации фибробластов и синтезу коллагена [72]. Исследователи *Naravichayanun S. et al.* произвели сравнение повязки, содержащей помимо серицина шелка Полигексаметиленбигуанид, который благодаря возможности разрушения клеточной мембраны, обладает широким антимикробным спектром действия, с уже существующей повязкой Vactigras® (хлоргексидина ацетат 0,5% в белом мягком парафине). Повязка Vactigras® является стандартной повязкой для лечения ран в Таиланде. При применении повязок на донорских ранах, возникших в результате интраоперационного взятия расщепленного кожного лоскута, большие трудности создавала именно высокая стоимость лечения. Размеры ран, обработанные покрытием, содержащим серицин шелка и полигексаметиленбигуанид, оказывались после лечения

меньшими по размеру по сравнению с Vactigras®, но тем не менее при статистическом анализе незначимыми. Результаты исследования биоптатов ран 16 крыс размерами 1,5 на 1,5 см при еженедельной смене повязок показали незначительный результат, но тем не менее никаких побочных явлений не было выявлено, следовательно, по предварительным данным на практике, после прохождения всех этапов клинических испытаний обе повязки могут использоваться для лечения ран [20].

Стандартная терапия так же сравнивалась с медицинскими изделиями класса 2б, а именно натуральной матрицей (далее - NMBM) при лечении трофических язв нижней конечностей. Состав NMBM безрецептурный, состоит из комплекса натуральных восков, сахаров, липидов, аминокислот и осморегуляторов. Продукт NMBM представляет собой эмульсию, которая создает гипертоническую пленку на поверхности раны, которая притягивает воду и другие гипотонические жидкости в рану, поддерживая гидратацию раны. 30 пациентов были равномерно, по желанию, распределены в 2 группы. В контрольной группе пациенты получали TenderWet Active (Medline Industries, США), TenderWet (Medline Industries, США), Tielle (Kinetic Concepts, Inc., США), Jelonet (Smith+Nephew plc., Великобритания), Versiva (ConvaTec Group plc., Великобритания), Biatain (Coloplast, Дания) и Granugel (ConvaTec Group plc., Великобритания). В тех случаях, когда у пациентов развилась местная инфекция, использовали антимикробную альгинатную повязку Silvercel (Kinetic Concepts, Inc., США). В экспериментальной группе каждый пациент получал для домашнего ухода крем NMBM, который наносился 2 раза в день, в течение четырех недель. Оба метода лечения были объединены с компрессионной терапией, тем не менее, результаты пилотного исследования были статистически незначимыми. Исследование было направлено на оценку скорости заживления, площади, субъективные ощущения пациента, наличие инфекции. Существенных различий между группами пациентов представлено не было [46].

#### Обсуждение.

Раневые покрытия, претерпевающие ежегодную модернизацию, использование новых материалов в качестве основы для покрытия, в настоящее время становятся все более популярными. Возможно, в будущем он полностью вытеснит стандартные методы лечения марлевыми повязками. Необходимо помнить, что при выборе раневого покрытия, следует опираться не только на патофизиологические механизмы возникновения ран, но и на доступность того или иного раневого покрытия. Клинические испытания позволяют провести сравнительную характеристику методов лечения, и на основании статистической обработки результатов определиться с оптимальным методом лечения той или иной патологии.

Тем не менее следует учитывать, что достаточное количество исследований имеют ограничения, большую часть из которых составляет небольшое количество выборки пациентов, а также географическая изолированность проведения эксперимента. Почти все

работы были произведены как пилотные испытания, для определения необходимого количества выборки пациентов для клинических исследований. В некоторых исследованиях не был доказан статистически значимый результат, что не говорит о том, что использование каких-либо повязок необоснованно, а наоборот, доказывает нам, что применение обоих видов возможно в зависимости от доступности в той или иной ситуации.

Как показывает обзор, раневые покрытия используются не только при лечении пациентов в стационарах, но и позволяют использовать в амбулаторных, а порой и домашних условиях, что значительно облегчает их использование и дает комфорт пациентам. Если раньше раневые покрытия были направлены на лечение исключительно осложненных ран при трофических и посттравматических патологиях, то на данный момент времени эта отрасль активно развивается как в стоматологии, так и в косметологии.

#### **Вывод.**

Раневые покрытия в данный момент являются все более популярной и эффективной альтернативой стандартному методу лечения. Как показывает практика данные покрытия являются более эффективными, удобными и экономически выгодными по сравнению с перевязками асептическими растворами.

Ежегодно появляются все более модернизированные материалы, которые помимо обычных свойств, содержат так же факторы роста, повышая регенеративные свойства раны, антибиотики, ионы серебра, повышающие местную инфекционную устойчивость.

Большое количество исследований в последние 5 лет, подтверждает прогресс в их изготовлении, и их актуальность. Сравняется не только эффективность использования повязок относительно стандартного лечения, но также сравнение их по различным параметрам относительно друг друга. Необходимо понимать, что в качестве основы раневого покрытия должен выступать материал, не только способствующий заживлению, но и доступный материал. Тем не менее существует достаточное количество ограничений при проведении обзора, мы рассматривали исключительно клинические испытания, содержащие недостаточно полную картину о разработке, исследовании и применении раневых покрытий для лечения длительно незаживающих ран, так же рассматривалось использование раневых покрытий при различных патологиях, существенно отличающихся как по этиологии происхождения, так и по патогенетическим механизмам.

**Ограничения:** в данной статье рассмотрены доклинические и клинические исследования, в том числе исследовательские экспериментальные статьи, описания случаев и серий случаев. Нами рассмотрены покрытия основой которой являются биополимеры, тогда как в настоящее время активно используются раневые покрытия с модификацией их применением клеточных технологий и использование иногда более экономичных и доступных синтетических материалов в качестве основы.

#### **Вклад авторов:**

*Атепишева Алия Мухтаровна* - обзор литературы, сбор данных, анализ данных.

*Сагинова Дина Азимовна* - разработка дизайна и методологии исследования.

*Балгазаров Серик Сабыржанович* - научное редактирование.

*Рамазанов Жанатай Кольбаевич* - сбор данных, редактирование статьи.

*Ахметкаримова Жанар Саматовна* - научное руководство и редактирование статьи.

*Каукабаева Гульдаригаши Куанышовна* – обзор литературы, сбор данных, статистическая обработка данных.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** не проводилось.

**Сведения о публикации:** Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### **Литература:**

1. *Abdollahimajd F., Moravvej H., Dadkhahfar S., Mahdavi H., Mohebal M., Mirzadeh H.* Chitosan-based biocompatible dressing for treatment of recalcitrant lesions of cutaneous leishmaniasis: a pilot clinical study // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2019. Т. 85. С. 609.

2. *Abdollahimajd F., Pourani M. R., Mahdavi H., Mirzadeh H., Younespour S., Moravvej H.* Efficacy and safety of chitosan-based bio-compatible dressing versus nanosilver (Acticoat™) dressing in treatment of recalcitrant diabetic wounds: A randomized clinical trial // *Dermatologic Therapy*, 2022. Т. 35. №. 9. С. e15682.

3. *Aboelnaga A., Elmasry M., Adly O.A., Elbadawy M.A., Abbas A.H., Abdelrahman I., Salah O., Steinvall I.* Microbial cellulose dressing compared with silver sulphadiazine for the treatment of partial thickness burns: A prospective, randomised, clinical trial // *Burns*, 2018. Т. 44. №. 8. С. 1982-1988.

4. *Abourehab M.A.S., Rajendran R.R., Singh A., Pramanik S., Shrivastav P., Ansari M.J., Manne R., Amaral L.S., Deepak A. Abourehab M.A.S. et al.* Alginate as a promising biopolymer in drug delivery and wound healing: A review of the state-of-the-art // *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. Т. 23. №. 16. С. 9035.

5. *Ahmed J., Gultekinoglu M., Edirisinghe M.* Bacterial cellulose micro-nano fibres for wound healing applications // *Biotechnology advances*, 2020. Т. 41. С. 107549.

6. *Araujo T.A.T., Almeida M.C., Avanzi I., Parisi J., Simon Sales A.F., Na Y., Renno A.* Collagen membranes for skin wound repair: A systematic review // *Journal of Biomaterials Applications*, 2021. Т. 36. №. 1. С. 95-112.

7. *Arribas-López E., Zand N., Ojo O., Snowden M.J., Kochhar T.* The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine // *Nutrients*, 2021. Т. 13. №. 8. С. 2498.

8. *Atias Z., Pederson J. M., Mishra H.K., Greenberger S.* The effect of natural matrix biopolymer membrane on hard-to-heal venous leg ulcers: a pilot randomised clinical trial // *Journal of wound care*, 2020. Т. 29. №. 5. С. 295-302.

9. *Atkin L.* Chronic wounds: the challenges of appropriate management // *British Journal of Community Nursing*, 2019. Т. 24. №. Sup9. С. S26-S32.

10. Barbosa M.G., Carvalho V.F., Paggiaro A.O. Hydrogel enriched with sodium alginate and vitamins A and E for diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial // *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*, 2022. T. 34. №. 9. C. 229-235.
11. Basma H.S., Saleh M.H.A., Abou-Arrej R.V., Imbrogno M., Ravida A., Wang H.L., Li P., Geurs N. Patient-reported outcomes of palatal donor site healing using four different wound dressing modalities following free epithelialized mucosal grafts: A four-arm randomized controlled clinical trial // *Journal of Periodontology*, 2023. T. 94. №. 1. C. 88-97.
12. Berthet M., Gauthier Y., Lacroix C., Verrier B., Monge C. Nanoparticle-based dressing: the future of wound treatment? // *Trends in biotechnology*, 2017. T. 35. №. 8. C. 770-784.
13. Chandler L.A., Alvarez O.M., Blume P.A., Kim P.J., Kirsner R.S., Lantis J. C., Marston W.A. Wound conforming matrix containing purified homogenate of dermal collagen promotes healing of diabetic neuropathic foot ulcers: Comparative analysis versus standard of care // *Advances in Wound Care*, 2020. T. 9. №. 2. C. 61-67.
14. Chansanti O., Mongkornwong A. Treating hard-to-heal ulcers: biocellulose with nanosilver compared with silver sulfadiazine // *Journal of wound care*, 2020. T. 29. №. Sup12. C. S33-S37.
15. Chen Y., Du P., Lv G. A meta-analysis examined the effect of oxidised regenerated cellulose/collagen dressing on the management of chronic skin wounds // *International Wound Journal*, 2023. №. 20. C. 1544-1551.
16. Chowdhry S.A., Nieves-Malloure Y., Camardo M., Robertson J. M., Keys J. Use of oxidised regenerated cellulose/collagen dressings versus standard of care over multiple wound types: a systematic review and meta-analysis // *International Wound Journal*, 2022. T. 19. №. 2. C. 241-252.
17. Colenci R., Miot H.A., Marques M.E.A., Schmitt J.V., Basmaji P., Jacinto J.D.S., Abbade L.P.F. Cellulose biomembrane versus collagenase dressing for the treatment of chronic venous ulcers: a randomized, controlled clinical trial // *European Journal of Dermatology*, 2019. T. 29. C. 387-395.
18. DCunha A. R., Jehangir S., Rebekah G., Thomas R. J. Human amniotic membrane vs collagen in the treatment of superficial second-degree burns in children // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 2022. T. 34. №. 5. C. 135-140.
19. Ding D. et al. The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies // *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023. T. 254. C. 114-134.
20. Dissemmond J., Augustin M., Dietlein M., Faust U., Keuthage W., Lobmann R., Münter K.C., Strohal R., Stücker M., Traber J., Vanscheidt W., Läuchli S. Efficacy of MMP-inhibiting wound dressings in the treatment of chronic wounds: a systematic review // *Journal of wound care*, 2020. T. 29. №. 2. C. 102-118.
21. Dwiyana R.F., Yogya Y., Gondokaryono S.P., Diana I.A., Suwarsa O., Ramali L.M., Sutedja E.K., Rahardja J.I., Gunawan H. Clinical efficacy of biocellulose, carboxymethyl cellulose and normal saline dressing in epidermolysis bullosa // *Journal of wound care*, 2019. T. 28. №. Sup10. C. S4-S9.
22. El Guerraf A., Jadi S. B., Ziani I., Dalli M., Sher F., Bazzaoui M., Bazzaoui E.A. Multifunctional Smart Conducting Polymers–Silver Nanocomposites-Modified Biocellulose Fibers for Innovative Food Packaging Applications // *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2022. T. 62. №. 11. C. 4540-4553.
23. Firdoose N., Hasoon U. Efficacious use of a Calgigraf Ag foam dressing in complete healing of a difficult-to-heal, long-standing ulcer of osteoradionecrosis // *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 2018. T. 9. №. 1. C. 78.
24. Firmino F., Santos J., Meira K.C., de Araújo J.L., Júnior V.A., de Gouveia Santos V.L.C. Regenerated oxidised cellulose versus calcium alginate in controlling bleeding from malignant breast cancer wounds: randomised control trial study protocol // *Journal of Wound Care*, 2020. T. 29. №. 1. C. 52-60.
25. Foppiani J.A., Weidman A., Alvarez A.H., Valentine L., Devi K., Kaplan D.L., Lin S.J. Clinical Use of Non-Suture Silk-Containing Products: A Systematic Review // *Biomimetics*, 2023. T. 8. №. 1. C. 45.
26. Frahs S.M., Oxford J.T., Neumann E.E., Brown R.J., Keller-Peck C.R., Pu X., Lujan T.J. Extracellular matrix expression and production in fibroblast-collagen gels: Towards an in vitro model for ligament wound healing // *Annals of biomedical engineering*, 2018. T. 46. C. 1882-1895.
27. Gold M.H., Biron J. Randomized, single-blinded, crossover study of a novel wound dressing vs current clinical practice after percutaneous collagen induction therapy // *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2019. T. 18. №. 2. C. 524-529.
28. Gouveia P.J., Hodgkinson T., Amado I., Sadowska J.M., Ryan A.J., Romanazzo S., Carroll S., Cryan S.A., Kelly D.J., O'Brien F.J. Development of collagen-poly (caprolactone)-based core-shell scaffolds supplemented with proteoglycans and glycosaminoglycans for ligament repair // *Materials Science and Engineering: C*, 2021. T. 120. C. 111657.
29. Haalboom M. Chronic wounds: innovations in diagnostics and therapeutics // *Current medicinal chemistry*, 2018. T. 25. №. 41. C. 5772-5781.
30. He W., Wu J., Xu J., Mosselhy D. A., Zheng Y., Yang S. Bacterial cellulose: functional modification and wound healing applications // *Advances in wound care*, 2021. T. 10. №. 11. C. 623-640.
31. Henninger H.B., Ellis B.J., Scott S.A., Weiss J.A. Contributions of elastic fibers, collagen, and extracellular matrix to the multiaxial mechanics of ligament // *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2019. T. 99. C.118-126.
32. Hu J., Lin Y., Cui C., Zhang F., Su T., Guo K., Chen T. Clinical efficacy of wet dressing combined with chitosan wound dressing in the treatment of deep second-degree burn wounds: A prospective, randomised, single-blind, positive control clinical trial // *International Wound Journal*, 2023. T. 20. №. 3. C. 699-705.
33. Hudson D.M., Archer M., Rai J., Weis M., Fernandes R.J., Eyre D.R. Age-related type I collagen modifications reveal tissue-defining differences between ligament and tendon // *Matrix biology plus*, 2021. T. 12. C. 100070.

34. Jull A., Wadham A., Bullen C., Parag V., Weller C., Waters J. Wool-derived keratin dressings versus usual care dressings for treatment of slow healing venous leg ulceration: a randomised controlled trial (Keratin4VLU) // *BMJ open*, 2020. T. 10. №. 7. C. e036476.
35. Kamalathevan P., Ooi P. S., Loo Y.L. Silk-based biomaterials in cutaneous wound healing: a systematic review // *Advances in skin & wound care*, 2018. T. 31. №. 12. C. 565-573.
36. Karlsson M., Elmasry M., Steinvall I., Huss F., Olofsson P., Elawa S., Larsson A., Sjöberg F. Biosynthetic cellulose compared to porcine xenograft in the treatment of partial-thickness burns: A randomised clinical trial // *Burns*, 2022. T. 48. №. 5. C. 1236-1245.
37. Kim D.U., Chung H. C., Choi J., Sakai Y., Lee B. Y. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Nutrients*, 2018. T. 10. №. 7. C. 826.
38. Kotronoulas A., de Lomana A. L. G., Karvelsson S. T., Heijink M., Stone li R., Giera M., Rolfsson O. Lipid mediator profiles of burn wound healing: Acellular cod fish skin grafts promote the formation of EPA and DHA derived lipid mediators following seven days of treatment // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2021. T. 175. C. 102358.
39. Liu J., Shen H. Clinical efficacy of chitosan-based hydrocolloid dressing in the treatment of chronic refractory wounds // *International Wound Journal*, 2022. T. 19. №. 8. C. 2012-2018.
40. Liu R., Gong Z. Effect of chitosan-based gel dressing on wound infection, synechia, and granulations after endoscopic sinus surgery of nasal polyps: A meta-analysis // *International Wound Journal*, 2022. T. 19. №. 8. C. 2146-2153.
41. Liu Y., Chen J., Li P., Ning N. The Effect of Chitosan in Wound Healing: A Systematic Review // *Advances in Skin & Wound Care*, 2021. T. 34. №. 5. C. 262-266.
42. Liu Y., Wang X., Wu Q., Pei W., Teo M. J., Chen Z. S., Huang C. Application of lignin and lignin-based composites in different tissue engineering fields // *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022. T. 8. №. 222. C. 994-1006.
43. Lullove E.J., Liden B., McEneaney P., Raphael A., Klein R., Winters C., Lantis li J.C. Evaluating the effect of omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, nonresponsive diabetic foot ulcers: penultimate analysis of a multicenter, prospective, randomized controlled trial // *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*, 2022. T. 34. №. 4. C. E34-E36.
44. Machado Velho J.C., França T.A., Malagutti-Ferreira M.J., Albuquerque E.R., Lívero F.A.D.R., Soares M.R., Soares A.E.E., Ribeiro-Paes J.T. Use of propolis for skin wound healing: systematic review and meta-analysis // *Archives of Dermatological Research*, 2023. T. 315. №. 4. C. 943-955.
45. Maia A.L., Lins E.M., Aguiar J.L.A., Pinto F.C.M., Rocha F.A., Batista L.L., Fernandes W.R.M.A. Bacterial cellulose biopolymer film and gel dressing for the treatment of ischemic wounds after lower limb revascularization // *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2019. T. 46.
46. Maita K.C., Avila F.R., Torres-Guzman R.A., Garcia J.P., Eldaly A.S., Palmieri L., Emam O.S., Ho O., Forte A.J. Local anti-inflammatory effect and immunomodulatory activity of chitosan-based dressing in skin wound healing: A systematic review // *Journal of Clinical and Translational Research*, 2022. T. 8. №. 6. C. 488.
47. Mamaloudis I., Perivoliotis K., Zlatanov C., Baloyiannis I., Spyridakis M., Kouvata E., Samara AA., Christodoulidis G., Tepetes K. The role of alginate dressings in wound healing and quality of life after pilonidal sinus resection: A randomised controlled trial // *International Wound Journal*, 2022. T. 19. №. 6. C. 1528-1538.
48. Manning S.W., Humphrey D.A., Shillinglaw W.R., Crawford E., Pranami G., Agarwal A., Schurr M.J. Efficacy of a Bioresorbable Matrix in Healing Complex Chronic Wounds: An Open-Label Prospective Pilot Study // *Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice*, 2020. T. 32. №. 11. C. 309-318.
49. Mujica V., Orrego R., Fuentealba R., Leiva E., Zúñiga-Hernández J. Propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot wounds receiving care in the diagnostic and treatment centre from the regional hospital of Talca // *Journal of diabetes research*, 2019. T. 11. №. 18. C. 273-276.
50. Napavichayanun S., Ampawong S., Harnsilpong T., Angspatt A., Aramwit P. Inflammatory reaction, clinical efficacy, and safety of bacterial cellulose wound dressing containing silk sericin and polyhexamethylene biguanide for wound treatment // *Archives of Dermatological Research*, 2018. T. 310. C. 795-805.
51. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu A.M. Treatment strategies for infected wounds // *Molecules*, 2018. T. 23. №. 9. C. 2392.
52. Obagi Z., Damiani G., Grada A., Falanga V. Principles of wound dressings: a review // *Surg Technol Int*, 2019. T. 35. C. 50-57.
53. Oliveira M.H., Pinto F.C.M., Ferraz-Carvalho R.S., Albuquerque A.V., Aguiar J.L. BIO-NAIL: a bacterial cellulose dressing as a new alternative to preserve the nail bed after avulsion // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2020. T. 31. C. 1-9.
54. Park J.U., Song E.H., Jeong S.H., Song J., Kim H.E., Kim S. Chitosan-based dressing materials for problematic wound management // *Novel biomaterials for regenerative medicine*, 2018. C. 527-537.
55. Park K.H., Kwon J.B., Park J.H., Shin J.C., Han S.H., Lee J.W. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: a prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study // *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019. T. 156. C. 107861.
56. Portela R., Leal C.R., Almeida P.L., Sobral R.G. Bacterial cellulose: A versatile biopolymer for wound dressing applications // *Microbial biotechnology*, 2019. T. 12. №. 4. C. 586-610.
57. Puetzer J.L., Ma T., Sallent I., Gelmi A., Stevens M.M. Driving hierarchical collagen fiber formation for functional tendon, ligament, and meniscus replacement // *Biomaterials*, 2021. T. 269. C. 120527.
58. Qiang L., Yang S., Cui Y.H., He Y.Y. Keratinocyte autophagy enables the activation of keratinocytes and fibroblasts and facilitates wound healing // *Autophagy*, 2021. T. 17. №. 9. C. 2128-2143.

59. Qiao Z., Wang X., Zhao H., Deng Y., Zeng W., Yang K., Chen H., Yan Q., Li C., Wu J., Chen Y. The effectiveness of cell-derived exosome therapy for diabetic wound: a systematic review and meta-analysis // *Ageing Research Reviews*, 2023. T. 85. C. 101–108.
60. Radhakrishna S., Shukla V., Shetty S.K. Is Chitosan Dental Dressing Better Than Cotton Gauze in Achieving Hemostasis in Patients on Antithrombotics? // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2023. T. 81. №. 2. C. 224-231.
61. Rauchfuß F., Helble J., Bruns J., Dirsch O., Dahmen U., Ardelt M., Settmacher U., Scheuerlein H. Biocellulose for incisional hernia repair—an experimental pilot study // *Nanomaterials*, 2019. T. 9. №. 2. C. 236.
62. Rosa S.S., Rosa M.F., Marques M.P., Guimarães G.A., Motta B.C., Macedo Y.C.L., Inazawa P., Dominguez A., Macedo F.S., Lopes C.A.P., da Rocha A.F. Regeneration of diabetic foot ulcers based on therapy with red LED light and a natural latex biomembrane // *Annals of biomedical engineering*, 2019. T. 47. №. 4. C. 1153-1164.
63. Sabando C., Ide W., Rodríguez-Díaz M., Cabrera-Barjas G., Castaño J., Bouza R. et al. novel hydrocolloid film based on pectin, starch and *Gunnera tinctoria* and *Ugni molinae* plant extracts for wound dressing applications // *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2020. T. 20. №. 4. C. 280-292.
64. Seth N., Chopra D., Lev-Tov H. Fish skin grafts with omega-3 for treatment of chronic wounds: exploring the role of omega-3 fatty acids in wound healing and a review of clinical healing outcomes // *Surg Technol Int*, 2022. T. 40. C. 38-46.
65. Sharma V., Kumar A., Puri K., Bansal M., Khatri M. Application of platelet-rich fibrin membrane and collagen dressing as palatal bandage for wound healing: A randomized clinical control trial // *Indian Journal of Dental Research*, 2019. T. 30. №. 6. C. 881.
66. Shenoy M., Abdul N.S., Qamar Z., Bahri B.M.A., Al Ghalayini K.Z.K., Kakti A. Collagen Structure., Synthesis., and Its Applications: A Systematic Review // *Cureus*, 2022. T. 14. №. 5.
67. Silva L.G., Albuquerque A.V., Pinto F.C.M., Ferraz-Carvalho R.S., Aguiar J.L.A., Lins E.M. Bacterial cellulose an effective material in the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2021. T. 32. №. 7. C. 79.
68. Stone R.C., Stojadinovic O., Sawaya A. P., Glinos G.D., Lindley L.E., Pastar I., Badiavas E., Tomic-Canic M. A bioengineered living cell construct activates metalloproteinase/zinc/MMP8 and inhibits TGF $\beta$  to stimulate remodeling of fibrotic venous leg ulcers // *Wound repair and regeneration*, 2020. T. 28. №. 2. C. 164-176.
69. Stryja J. Surgical site infection and local management of the wound meta-analysis // *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 2021. T. 100. №. 7. C. 313-324.
70. Tavelli L., Ravidà A., Saleh M.H., Maska B., Del Amo F.S., Rasperini G., Wang H.L. Pain perception following epithelialized gingival graft harvesting: a randomized clinical trial // *Clinical Oral Investigations*, 2019. T. 23. C. 459-468.
71. Thanigaimani S., Jin H., Ahmad U., Anbalagan R., Golledge J. Comparative efficacy of growth factor therapy in healing diabetes-related foot ulcers: A network meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes / Metabolism Research and Reviews*, 2023. C. e3670.
72. Totsuka Sutto S.E., Rodríguez Roldan Y.I., Cardona Muñoz E.G., Garcia Cobian T.A., et al. Efficacy and safety of the combination of isosorbide dinitrate spray and chitosan gel for the treatment of diabetic foot ulcers: a double-blind, randomized, clinical trial // *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2018. T. 15. №. 4. C. 348-351.
73. Wang C.H., Cherng J.H., Liu C.C., Fang T.J., Hong Z.J., Chang S.J., Fan G.Y., Hsu S.D. Procoagulant and antimicrobial effects of chitosan in wound healing // *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. T. 22. №. 13. C. 7067.
74. Wang X., Fu L., Guo S., Fang X. A meta-analysis examined the effect of topical nursing application of antimicrobial as a prophylaxis for the stoppage of surgical wound infection in colorectal surgery // *International Wound Journal*, 2023. T. 6. №. 20. C. 2010-2019.
75. Yang J., Pi A., Yan L., Li J., Nan S., Zhang J., Hao Y. Research progress on therapeutic effect and mechanism of propolis on wound healing // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022. T. 7. №. 11. C. 236-242.
76. Yosboonruang A., Phimnuan P., Yakaew S., Oonkhanond B., Rawangkan A., Ross S., Ross G., Viyoch J. Development of Biocellulose Sheet Incorporating Aloe vera Gel Extract for Diabetic Wound Healing // *ACS omega*, 2023. T. 8. №. 19. C. 1624-1632.
77. Zeng Q., Qi X., Shi G., Zhang M., Haick H. Wound dressing: from nanomaterials to diagnostic dressings and healing evaluations // *ACS nano*, 2022. T. 16. №. 2. C. 1708-1733.
78. Zhang X., Yin M., Zhang L. Keratin 6, 16 and 17—critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis // *Cells*, 2019. T. 8. №. 8. C. 807.
79. Zhu B., Cao D., Xie J., Li H., Chen Z., Bao Q. Clinical experience of the use of Integra in combination with negative pressure wound therapy: An alternative method for the management of wounds with exposed bone or tendon // *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 2021. T. 55. №. 1. C. 31-35.
80. Zmejkoski D.Z., Marković Z.M., Budimir M.D., Zdravković N.M., Trišić D.D., Bugárová N., Danko M. et al. Photoactive and antioxidant nanochitosan dots/biocellulose hydrogels for wound healing treatment // *Materials Science and Engineering: C*, 2021. T. 122. C. 111-125.

**Информация об авторах:**

**Атеpileва Алия Мухтаровна** - докторант второго года обучения НАО МУК, врач комбустиолог отделения Травматологии №4 ННЦТО имени академика Батпенова Н. Д. atepileva.nncto@mail.ru. г. Астана, 010000, ул. Абылай хана 15а. +7 707 667 34 77

**Сагинова Дина Азимовна** – PhD, руководитель научного центра прикладных исследований ННЦТО имени академика Батпенова Н. Д. saginova\_d@nscto.kz. г. Астана, 010000, ул. Абылай хана 15а. +7 701 599 87 58

**Римашевский Денис Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российского Университета Дружбы Народов, drimashe@yandex.ru. г. Москва, Российская Федерация. 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6. +7 909 943 06 18

**Балгазаров Серик Сабыржанович** – к.м.н., заведующий отделением Травматология №4 ННЦТО имени академика Батпенова Н.Д. balgazarovss@gmail.com. г. Астана, 010000, ул. Абылай хана 15а. +7 701 544 20 09

**Рамазанов Жанатай Кольбаевич** – к.м.н., врач комбустиолог отделения Травматология №4 ННЦТО имени академика Батпенова Н.Д. 66zhanatay@gmail.com. . г. Астана, 010000, ул. Абылай хана 15а. +7 701 389 27 28

**Каукабаева Гульдаригаш Куанышовна** – докторант первого года обучения ГУ им. Шакарима, научный сотрудник лаборатории стволовых клеток РГП «Национальный центр биотехнологий» КН МОН РК. Guldarigash.kaukabaeva@mail.ru. Казахстан 010000 г. Астана, Кургальджинское шоссе 13/5. +7 701 629 32 31

**Ахметкаримова Жанар Саматовна** – PhD, ассоциированный профессор, руководитель лаборатории стволовых клеток РГП «Национальный центр биотехнологий» КН МОН РК. akhmetkarimova@biocenter.kz. Казахстан 010000 г. Астана, Кургальджинское шоссе 13/5. +44 7425 33 48 11

**Автор-корреспондент:**

**Атеpileва Алия Мухтаровна** - докторант 2 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, M01K7G6, г. Караганда, ул. Гоголя 40;

**e-mail:** atepileva.nncto@mail.ru

**Телефон:** +7 (707) 667 34 77