

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-001.4:616:5-001/-002:026.746-08

Мелконян К.И., Никифорова Е.Б.

Разработка и изучение влияния дермального гидрогеля с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами на процесс репарации скарифицированных ран в эксперименте

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава» России, 350063, Краснодар, Россия, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

Введение. Одним из наиболее перспективных способов терапии раневых поражений является использование коллагеновых гидрогелей. Добавление растительных БАВ кукурузы столбиков с рыльцами (КСР) может значительно повысить антиоксидантное, кровоостанавливающее и противовоспалительное действие коллагеновых гидрогелей. **Цель** работы – оценка цитотоксических и репаративных свойств поликомпонентного дермального гидрогеля (ДГ) с экстрактом КСР.

Методика. Густой экстракт КСР получали вакуумфльтрационным экстрагированием кукурузы столбиков с рыльцами. Для получения ДГ образцы свиной дермы подвергали децеллюляризации 5% NaOH. Для оценки цитотоксичности использовали дермальные фибробласты DF-1 с последующим анализом жизнеспособности методом Live&Dead. Исследование эффективности использования ДГ с 2% экстрактом КСР проводили на самцах крыс Вистар: группа 1-я – крысы без лечения (контрольная группа), 2-я – крысы с лечением ДГ с экстрактом КСР (опытная группа), 3-я – крысы с лечением ДГ без экстракта КСР (группа сравнения). Крысам в области холки наносили скарифицированные раны 30x20x2 мм, после чего раны крыс группы 2-й и 3-й обрабатывали ДГ в течение 7 сут. Препараты образцов кожи крыс обрабатывали антителами к CD68, CD3 или окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. ДГ и экстракт КСР в разведении 1:50 не проявляли токсических эффектов, поэтому данное разведение экстракта КСР было выбрано для получения комбинированного ДГ с 2% экстрактом КСР. По результатам визуальной, гистологической и иммуногистохимической оценки эффективности репарации в контрольной группе и группе сравнения на 7-е сут эксперимента в области раны отмечалось образование струпа, а в опытной группе на те же сроки формирование всех слоёв кожи. В опытной группе на 2-е сут в препаратах определялось значительное количество CD3 и CD68-позитивных клеток, а на 7-е сут данных клеток обнаружено не было.

Заключение. Используемая для получения комбинированного ДГ концентрация экстракта КСР не токсична для клеток. При оценке результатов лечения исследуемым комбинированным ДГ отмечается положительный репаративный эффект как относительно контрольной группы, так и группы сравнения.

Ключевые слова: дерма; гидрогель; экстракт кукурузы рыльцев со столбиками; регенерация; скарифицированные раны; экспериментальное лечение

Для цитирования: Мелконян К.И., Никифорова Е.Б. Разработка и изучение влияния дермального гидрогеля с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами на процесс репарации скарифицированных ран в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 87-93.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.87-93

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Мелконян К.И.; сбор и обработка материала – Никифорова Е.Б. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Мелконян Карина Игоревна, e-mail: cnil.ksma@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.12.2022

Принята к печати 26.01.2023

Опубликована 17.03.2023

Melkonyan K.I., Nikiforova E.B.

Development and study of the effect of a dermal hydrogel with corn silk extract on repair of scarified wounds in the experiment

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina St. 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

Introduction. One of the most promising methods for the treatment of wounds is application of collagen hydrogels. Supplements of plant bioactive compounds of corn silk (CS) can significantly enhance antioxidant, hemostatic, and anti-inflammatory effects of collagen hydrogels.

The aim of the study was to evaluate the cytotoxic and reparative properties of a multicomponent dermal hydrogel (DH) with the CS extract.

Methods. We obtained a thick CS extract by vacuum filtration. To obtain DH, samples of porcine dermis were decellularized with 5% NaOH. Cytotoxicity was assessed with DF-1 dermal fibroblasts, and their viability was determined by the Live&Dead method. The effect of DH with the 2% CS extract was evaluated on Wistar male rats: group 1, rats without treatment (control group); group 2, rats treated with DH with the CS extract (experimental group); and group 3, rats treated with DH without the CS extract (comparison group). Scarified wounds (30x20x2 mm) were inflicted in the shoulder area, then the wounds of groups 2 and 3 rats were treated for 7 days. Samples of rat skin were stained with hematoxylin and eosin or with CD68, CD3 antibodies.

Results. The DH with the CS extract at a 1:50 dilution did not show toxic effects; thus, this dilution was chosen for the development of a composite DH with the 2% CS extract. According to the results of visual and histological assessment of the reparation effectiveness, a scab formed in the wound area in the control and comparison groups on day 7 of experiment, while in the experimental group, all skin layers formed during the same period. A considerable number of CD3, CD68-positive cells was detected in the preparations of the experimental group on day 2, while these cells were not found on day 7.

Conclusion. The concentration of the CS extract used for the development of DH is not toxic to cells. Evaluation of the experimental treatment with the composite DH showed a positive reparative effect compared to the control or the comparison group.

Keywords: dermis; hydrogel; corn silk; regeneration; scarified wounds; experimental treatment

For citation: Melkonyan K.I., Nikiforova E.B. Development and study of the effect of a dermal hydrogel with corn silk extract on repair of scarified wounds in the experiment *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1): 87-93. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.87-93

Author's contribution: research concept and design, writing the text – Melkonyan K.I.; collection and processing of material – Nikiforova E.B. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Karina I. Melkonyan*, Ph.D. in Medicine, Head of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation, e-mail: cnil.ksma@yandex.ru

Information about the authors:

Melkonyan K.I., <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Nikiforova E.B., <https://orcid.org/0000-0001-7081-3523>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20.12.2022

Accepted 26.01.2023

Publised 17.03.2023

К настоящему времени лечение ран различной этиологии с помощью консервативных методов не всегда приводит к ожидаемым результатам [1]. В зависимости от характеристик раневой поверхности, таких как глубина поражения, локализация и степень воспалительной реакции, подбирается определённое лечение [2]. Одним из наиболее эффективных и перспективных способов терапии раневых поражений является использование поликомпонентных гидрогелей на основе полимеров природного происхождения.

На сегодняшний день основным биополимером природного происхождения является коллаген, а од-

ним из доступных материалов для получения коллагенового геля – дерма свиньи [3]. Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани, являющийся естественным субстратом для клеток [4]. Данный белок успешно выполняет роль носителя других структурных элементов, используемых в целях регенеративной медицины, например, антибиотиков, факторов роста и других биологически активных веществ (БАВ) [5]. Особый интерес представляют БАВ кукурузы столбиков с рыльцами (КСР), такие как ситостерол, стигмастерол, флавоноиды, витамины К и С, жирные масла, обладающие подтвержденными антиоксидантным,

иммуноотропным и противовоспалительным эффектами, как *in vivo*, так и *in vitro* [6]. Вышесказанное обуславливает актуальность разработки поликомпонентных коллагеновых гелей с фитоконпонентами как перспективных материалов для лечения репаративных процессов, кроме того, важными требованиями к созданию таких поликомпонентных материалов является их биологическая активность и биосовместимость.

Цель исследования — оценка цитотоксических и репаративных свойств поликомпонентного дермального геля (ДГ) с экстрактом КСР.

Методика

Получение экстракта КСР и дермального гидрогеля.

Густой экстракт КСР получали вакуумфильтрационным экстрагированием растительного сырья — кукурузы столбиков с рыльцами спиртом этиловым 70% в соотношении 1:3 с последующим сгущением извлечения до остаточной влажности не более 25% [7]. Основой для создания ДГ была нативная дерма поросенка породы Ландрас возрастом 4 мес. Образцы дермы ($n=10$, размеры $30 \times 20 \times 0,5$ мм) подвергали химической децеллюляризации щелочным раствором. Дерму обрабатывали 5% раствором NaOH в течение 22 ч, при соотношении масса дермы к объёму раствора — 1:5. После этого полученный гидрогель промывали деионизированной водой до нейтрального значения pH.

Оценка цитотоксичности. Для оценки цитотоксичности ДГ и экстракта КСР (в разведениях 1:50, 1:40, 1:20 и 1:10) использовали линию человеческих дермальных фибробластов DF-1, полученную из Российской коллекции клеточных культур позвоночных ФГБУН Института цитологии РАН, 9 пассаж. Подсчёт клеток производили по стандартной методике в камере Горяева. К образцам в объёме 150 мкл добавляли по 200 мкл клеток (1 млн/мл) в полной питательной среде. Далее образцы инкубировали в CO₂-инкубаторе при температуре +37 °C и концентрации CO₂ 5%. Оценка жизнеспособности клеток проводилась через 48 и 96 ч инкубации. Эксперимент проводили в 3 итерациях.

Для оценки цитотоксичности образцов *in vitro* использовался метод Live/Dead (ThermoFisher Scientific Inc., США), по протоколу фирмы-производителя. При этом живые клетки приобретали зелёное, а мёртвые — красное свечение за счёт взаимодействия с кальцеином-AM и гомодимером этидия соответственно. Флуоресцентные исследования проводились в 3 полях зрения для каждого образца с использованием микроскопа со светофильтром Olympus CX 41, данные и изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Olympus CellSens Entry.

Экспериментальное лечение дермальным гидрогелем с экстрактом КСР.

Густой экстракт КСР растворяли в очищенной воде в соотношении 1:50 и вводили в полученный гидрогель в массо-объёмной концентрации 2%.

Исследование клинической эффективности полученного ДГ с экстрактом КСР было проведено на 30 самцах крыс Вистар массой 160-200 г, возраст 3-4 месяца, содержащихся в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. Работа проводилась в соответствии с регламентом декларации ЕС от 22 Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Крысы были разделены на 3 группы: 1-я — крысы без лечения, или контрольная группа ($n=10$), 2-я — крысы с лечением ДГ с экстрактом КСР, или опытная группа ($n=10$), 3-я группа — с лечением ДГ без экстракта КСР, или группа сравнения ($n=10$). Крысам под общим газовым наркозом «Изофлуран» (индукция 2-5%, поток 0,25-4%; Laboratorios Karizoo, Испания) в области холки на размеченной заранее поверхности наносили скарифицированные раны $30 \times 20 \times 2$ мм, после чего раны крыс группы 2-й и 3-й обрабатывали ежедневно в течение 7 сут ДГ с экстрактом КСР и ДГ без экстракта КСР в объёме 0,5 г соответственно. Всем животным после оперативного вмешательства вводился анальгезирующий препарат Кетопрофен 10% (5 мг/кг; Нита-Фарм, Россия) и антибиотик Конвенция (4 мг/кг; Конвенция, Zoetis, США).

Гистологический и иммуногистохимический анализ.

На 2-е и 7-е сут эксперимента образцы кожи крыс эксплантировались с прилежащими нативными тканями с помощью устройства для биопсии кожи диаметром 8 мм (Medax, Италия) для проведения дальнейшего гистологического и иммуногистохимического анализа. Исследование проводили на двух независимых биопсийных фрагментах образцов, для каждого из них было выполнено и проанализировано 5 срезов. Для гистологического анализа проводилось окрашивание гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического анализа использовали термическую демаскировку антигена и поликлональные антитела к Т-лимфоцитарному рецептору — CD3 (кат. номер DF7518, Affinity Biosciences, Китай) и к интегральному трансмембранному белку, маркеру клеток моноцитарной и макрофагальной линии — CD68 (кат. номер DF7518, Affinity Biosciences, Китай). Все образцы исследовали с помощью микроскопа Olympus CX 41 (Olympus, Япония) при увеличении 400. Для количественной оценки патогистологических изменений использовали компьютерную морфометрию с помощью программы ImageJ (National Institution of Health, США) и плагина IHC metrics. При количествен-

ном подсчете результатов иммуногистохимического исследования использовали цветовую сегментацию с выделением зеленого канала, бинаризацию по цвету и инструмент «анализатор частиц».

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы MedCalc Statistical Software (Бельгия). Для проверки характера распределения значений в вариационных рядах использовали критерий Шапиро–Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха $Me[Q_1; Q_3]$. Значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при значении порога доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам количественного анализа клеток в образцах с ДГ было установлено, что через 48 ч процент живых клеток составил $92 \pm 7,4$, при этом в контрольных образцах (ППС без ДГ) – $88 \pm 5,1\%$. Через 96 ч количество клеток в образцах с ДГ незначимо повышалось до $94,3 \pm 3,2\%$ ($p > 0,05$) живых клеток против $79,3 \pm 4,2\%$ клеток в контроле ($p < 0,05$).

Анализ данных при оценке жизнеспособности клеток в присутствии экстракта КСР в различных разведениях показал, что наиболее высокий процент живых

клеток по сравнению с контролем был зафиксирован в образцах с разведением экстракта КСР 1:50 ($84 \pm 4,2\%$ живых клеток) через 48 ч инкубации, при этом через 96 ч в образцах с тем же разведением экстракта КСР наблюдалось $88,3 \pm 1,2\%$ живых клеток, что незначимо отличалось от показателей в образцах с разведением экстракта КСР 1:40 на те же сутки ($87,4 \pm 2,1\%$; $p > 0,05$). Полученные данные позволяют сделать заключение об отсутствии токсических эффектов ДГ и экстракта КСР в разведении 1:50 *in vitro*.

Сравнительный анализ результатов визуальной оценки репаративного действия 2% экстракта КСР в ДГ при экспериментальном лечении крыс породы Вистар показал, что в группе без лечения (рис. 1, А, Б) заживление проходило медленнее, и на 7-е сут в области раны оставался струп. Схожая картина отмечалась в группе сравнения (рис. 1, Д, Е), при этом в опытной группе (рис. 1, В, Г) к 7-м сут уже наблюдалось почти полное удаление струпа и отмечалось формирование здоровой кожи в области нанесения раны.

Данные сравнительного гистологического анализа показали, что на 2-е сут в биопсийных образцах крыс контрольной группы отмечались признаки выраженного воспаления, диапедезные кровоизлияния, а на поверхности – слой фибринозно-гнойного экссудата (рис. 2, А). К концу эксперимента в образ-

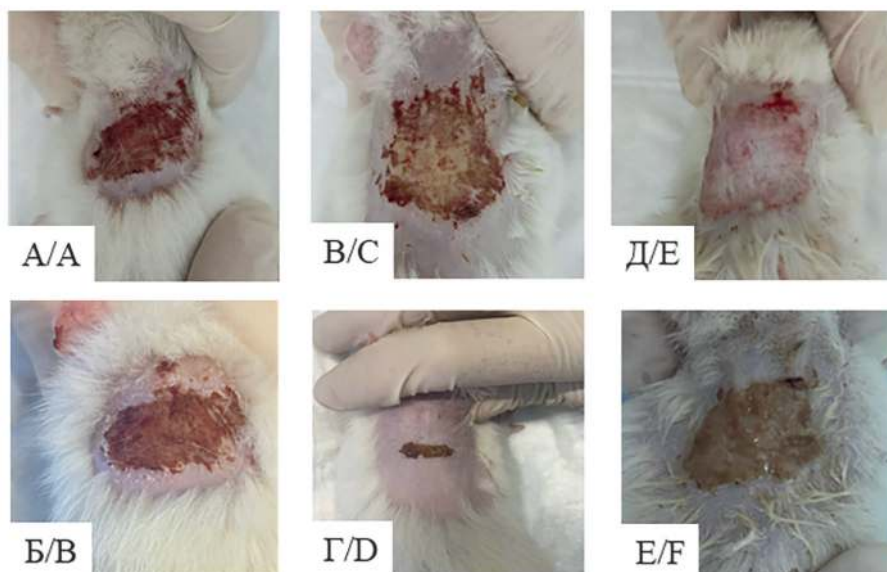


Рис. 1. Внешний вид раны животных в течение эксперимента. А, Б – контрольная группа, без лечения, В, Г – опытная группа, лечение дермальным гидрогелем с КСР, Д, Е – группа сравнения, лечение дермальным гелем. А, В, Д – 2-е сут, Б, Г, Е – 7-е сут эксперимента.

Fig. 1. Appearance of the wound of the animals during the experiment. А, В – control group, no treatment, С, D – experimental group, treatment with dermal hydrogel with CSR, E, F – comparison group, treatment with dermal gel. А, С, D – 2nd day, В, D, E – 7th day of the experiment.

цах крыс этой же группы отмечалось полнокровие сосудов, в ткани наблюдалось умеренно выраженное воспаление, а также эпителий на поверхности раны с явлениями паракератоза (рис. 2, Б). В группе сравнения на 2-е сут морфологическая картина характеризовалась наличием на поверхности раны слоя фибринозно-гнойного экссудата, при этом сосуды были незначительно полнокровны (рис. 2, Д). На 7 сут у крыс этой же группы не было признаков воспаления, а на поверхностном эпителии отмечался выраженный роговой слой (рис. 2, Е). На 2-е сут после операции в препаратах животных опытной группы эпидермис отсутствовал, в поверхностных слоях дермы выявлялись признаки фибринозно-гнойного воспаления и выраженная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами; коллагеновые волокна выглядели набухшими и частично фрагментированными. На поверхности раны отмечался фибринозно-геморрагический экссудат (рис. 2, В). На 7-е сут после операции у этой же группы животных гистологическая картина характеризовалась полностью сформированным эпидермисом со слабо выраженным очаговым акантозом и полным отсутствием воспалительной реакции (рис. 2, Г).

В дальнейшем проводился иммуногистохимический анализ образцов биопсии крыс в указанные сроки (рис. 3). Иммунофенотипирование воспалительного инфильтрата на 2-е сутки в контрольной группе выявило 14,2 [11,8; 16,6] макрофагов (CD68⁺- клеток)

на 1 мм² ткани (рис. 3, А). На 7-е сут в образцах крыс этой же группы наблюдались остаточные воспалительные изменения с незначительной лимфомакрофагальной инфильтрацией (4,6 [2,2; 5,7] макрофагов на 1 мм² ткани) (рис. 3, Б). По данным компьютерной морфометрии в срезах группы сравнения на 2-е сут присутствовало 8,7 [7,9; 10,4] макрофагов на 1 мм² ткани (рис. 3, Д). Морфологический анализ тканей животных группы сравнения на те же сутки выявил минимальное количество лейкоцитов (2,4 [1,8; 1,9] макрофагов на 1 мм² ткани по данным компьютерной морфометрии), однако здесь отмечалось более выраженное полнокровие сосудов, некробиотические изменения стромы и её отёк. В опытной группе на 2-е сут после операции в препаратах определялось значительное количество CD68-позитивных клеток (по данным компьютерной морфометрии – 23,14 [19,55; 27,04] клеток на 1 мм²ткани) (рис. 3, В). При иммуногистохимическом выявлении маркера CD68 на 7-е сут в опытной группе положительного сигнала не было обнаружено (рис. 3, Г).

На 2-е сут в срезах ткани раны животных, не получавших лечения, выявлено значительное количество CD3-позитивных лимфоцитов. У животных, для лечения которых использовался гидрогель, обнаружена умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Наконец, животные, получавшие экстракт кукурузных рылец, имели слабо выраженные скопления CD3-позитивных лимфоцитов.

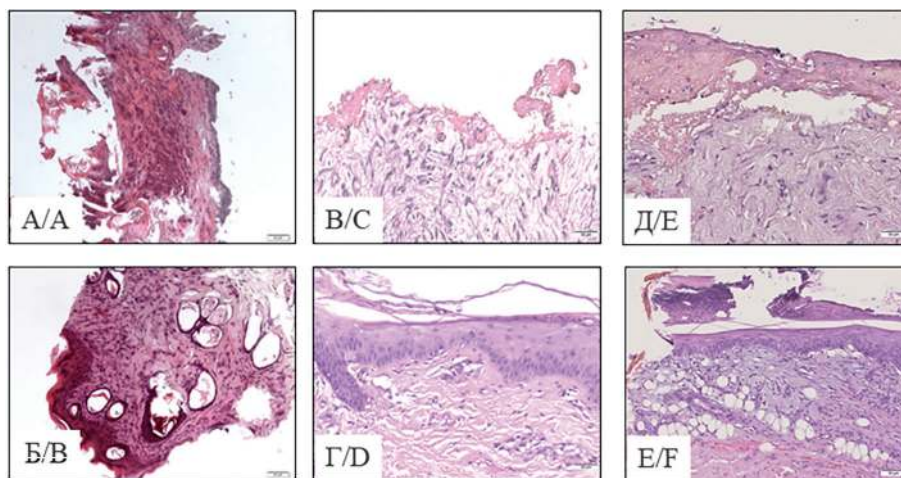


Рис. 2. Гистологический анализ образцов биопсии области раны крыс. А, Б – контрольная группа, без лечения, В, Г – опытная группа, лечение дермальным гидрогелем с КСР, Д, Е – группа сравнения, лечение дермальным гидрогелем. А, В, Д – 2-е сутки, Б, Г, Е – 7-е сутки эксперимента. Ув. 400.

Fig. 2. Histological analysis of rat biopsy samples. А, В – the control group, rats without treatment; С, D – the experimental group, rats treated with the dermal hydrogel with the corn silk extract; E, F – the comparison group, rats treated with the dermal hydrogel without corn silk extract. А, С, Е – day 2, В, D, F – day 7. Magnification × 400.

На 7-е сут в образцах от контрольного животного выявлена умеренная лимфоцитарная инфильтрация. У животных, получавших гидрогель, выявлена слабо-выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Наконец, в образцах от животного, на котором применяли экстракт кукурузных рылец, выявлены лишь единичные лимфоциты.

Заключение

Компоненты комбинированного препарата и все разведения экстракта КСР не проявляют цитотоксичности по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на ранних сроках эксперимента (48 ч), при этом наилучшая жизнеспособность клеток наблюдалась при разведении

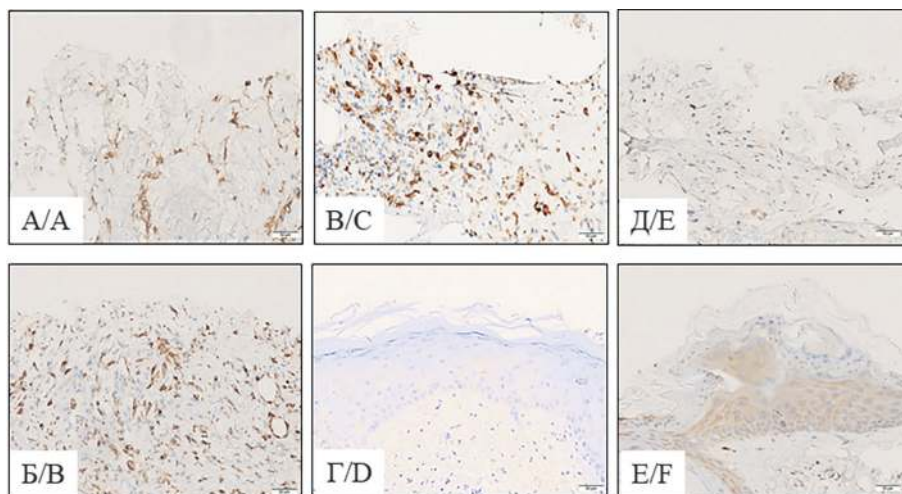


Рис. 3. Иммуногистохимический анализ (иммунотипирование CD68) образцов биопсии из области раны крыс. А, Б – контрольная группа, без лечения, В, Г – опытная группа, лечение дермальным гидрогелем с КСР, Д, Е – группа сравнения, лечение дермальным гидрогелем. А, В, Д – 2-е сут, Б, Г, Е – 7-е сут эксперимента. Ув. 400.

Fig. 3. Immunohistochemical analysis (CD68 immunotyping) of biopsy specimens from the wound area of rats. А, В – control group, no treatment, С, D – experimental group, dermal hydrogel treatment with CSR, E, F – comparison group, dermal hydrogel treatment. А, С, D – 2nd day, В, D, E – 7th day of the experiment. Magnification $\times 400$.

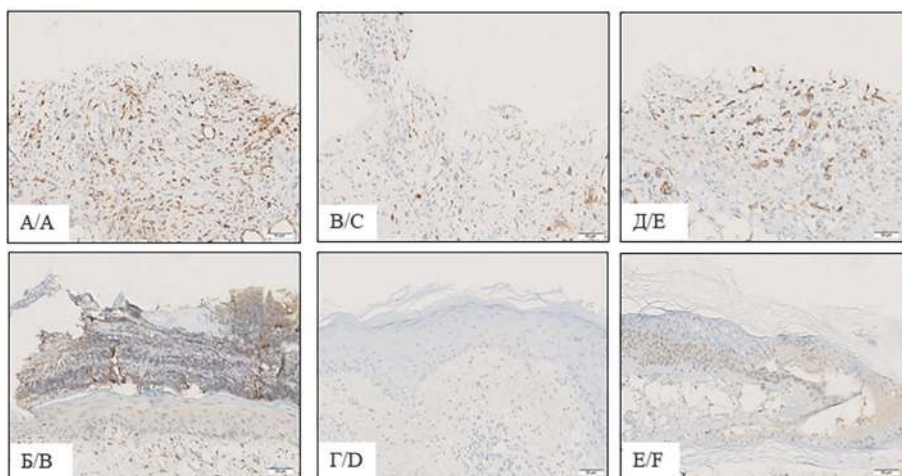


Рис. 4. Иммуногистохимический анализ (иммунотипирование CD3) образцов биопсии из области раны крыс. А, Б – контрольная группа, без лечения, В, Г – опытная группа, лечение дермальным гидрогелем с КСР, Д, Е – группа сравнения, лечение дермальным гидрогелем. А, В, Д – 2-е сут, Б, Г, Е – 7-е сут эксперимента. Ув. 400.

Fig. 4. Immunohistochemical analysis (immunotyping CD3) of biopsy specimens from the wound area of rats. А, В – the control group, rats without treatment; С, D – the experimental group, rats treated with the dermal hydrogel with the corn silk extract; E, F – the comparison group, rats treated with the dermal hydrogel without corn silk extract. А, С, E – day 2; В, D, F – day 7. Magnification $\times 400$.

экстракта КСР 1:50 в течение 4 сут. При оценке эффективности экспериментального лечения *in vivo* ДГ с 2% экстрактом КСР отмечался положительный репаративный эффект по данным гистологического и иммуногистохимического анализа как относительно контрольной группы, так и группы сравнения. Это указывает на эффективность биологически активных веществ экстракта КСР, а также его потенциальную возможность использования в качестве ранозаживляющего препарата на гидрогелевой основе.

Литература (п.п. 3 см. References)

1. Гильмутдинова И.Р., Мустафина Р.Д., Еремин П.С. Исследование биологических свойств раневого покрытия на основе компонентов внеклеточного матрикса. *Гены и клетки*. 2019; 14(5): 62-2.
2. Ниязов Б.С., Мамакеев Ж.Б., Сабитов А.А., Маманов Н.К. Современный взгляд на этиологию и патогенез раневого процесса (обзор литературы). *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(12): 176-90.
4. Алексеев А.А., Пантелеев А.А., Мальцев В.И. Современные биотехнологические методы в комплексном лечении термических поражений. *Высокотехнологическая медицина*. 2019; 6(3): 22-33.
5. Нащекина Ю.А., Дарвиш Д.М., Луконина О.А., Сироткина М.С., Блинова М.И., Михайлова Н.А. Коллагеновые носители различной формы и архитектуры для целей и задач регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2019; 14(3): 109.
6. Мельник С.И., Торикашвили В.Д., Якута К.Д., Лебедева С.А. Раневые повязки и мягкие лекарственные формы на основе кол-

лагена для лечения ран различной этиологии. *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. 2020; 6: 10-6.

7. Никифорова Е.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В., Нечаева А.Г., Козмай Я.А. Изучение осмотической активности поликомпонентного геля репаративного действия. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2022; 24(6): 79-83.

References

1. Gilmutdinova I.R., Mustafina R.D., Yeregin P.S. Study of the biological properties of wound dressing based on extracellular matrix components. *Geny i kletki*. 2019; 14(5):62. (in Russian)
2. Niyazov B.S., Mamakeev Zh.B., Sabitov A.A., Mamanov N.K. Modern view on the etiology and pathogenesis of the wound process (literature review). *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6(12): 176-90. (in Russian)
3. Araujo T.A.T., Almeida M.C., Avanzi I., Parisi J., Simon Sales A.F., Na Y., et al. Collagen membranes for skin wound repair: a systematic review. *Journal of Biomaterial Applications*. 2021; 36(1): 95-112.
4. Alekseev A.A., Pantelev A.A., Maltsev V.I. Modern biotechnological methods in the complex treatment of thermal. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2019; 6(3): 22-33. (in Russian)
5. Nashchekina Yu.A., Darvish D.M., Lukonina O.A., Sirotkina M.S., Blinova M.I., Mihaylova N.A. Collagen carriers of various shapes and architectures for the goals and objectives of regenerative medicine. *Geny i kletki*. 2019; 14(3): 109-9. (in Russian)
6. Melnik S.I., Torikashvili V.D., Yakuta K.D., Lebedeva S.A. Wound dressings and soft medicinal forms based on collagen for the treatment of wounds of various etiologies. *Farmatsevticheskoye delo i tekhnologiya lekarstv*. 2020; 6: 10-6. (in Russian)
7. Nikiforova E.B., Melkonyan K.I., Veselova D.V., Nechaeva A.G., Kozmai Ya.A. Study of the osmotic activity of a multicomponent reparative gel. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal Pul's*. 2022; 24(6): 79-83. (in Russian)

Сведения об авторах:

Мелконян Карина Игоревна, канд. мед. наук, доцент, зав. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: cnil.ksma@yandex.ru;

Никифорова Елена Борисовна, канд. фарм. наук, доцент каф. фармации, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.