

Полимеры в лечении ран: реалии и горизонты

О.А. Легонькова¹, М.С. Белова¹, Л.Ю. Асанова¹, А.Д. Алиев², А.Е. Чалых²

¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

²ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук»;

Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

Контакты: Ольга Александровна Легонькова legonkova@ixv.ru

Сегодня биополимеры и биоматериалы — это широкая и активно развивающаяся сфера, интересная как для специалистов из различных областей наук, так и для общества в целом. В статье обсуждаются вопросы терминологической интерпретации таких понятий, как биополимеры, биоразлагаемость, гели и гидрогели, гидроколлоиды, пленки, губки, полимерные матрицы. Представлены результаты собственных исследований перевязочных средств в виде пленок и пористых губок с заявленным в инструкции содержанием серебра (11 опытных образцов от различных отечественных и зарубежных производителей). По данным электронной сканирующей микроскопии выявлено различное содержание основного вещества в опытных образцах в диапазоне от 0 (не обнаружено даже следов серебра) до 7,29 %. Таким образом, действие проанализированных образцов перевязочных средств не всегда может быть связано с тем «активным» компонентом, который позиционируется основным, а лечебный эффект достигается, например, за счет полимерной основы данного перевязочного материала. Основные направления дальнейших исследований полимеров для медицинских целей: разработка технологических подходов производства биополимеров для снижения их стоимости и получение биоматериалов с заданными свойствами.

Ключевые слова: перевязочные средства, медицинские изделия, биополимеры, биоразлагаемость, гели, гидрогели, гидроколлоиды, пленки, губки, полимерные матрицы

DOI: 10.17 650/2408-9613-2016-3-1-12-18

Polymers in the treatment of wounds: realities and perspectives

O.A. Legon'kova¹, M.S. Belova¹, L.Yu. Asanova¹, A.D. Aliev², A.E. Chalykh²

¹A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bol'shaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia;

²A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences;

Build. 4, 31 Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

Today, biopolymers and biomaterials are a broad and growing sphere of interest to both specialists from various fields of science and to society as a whole. The paper discusses the issues concerning the terminological interpretation of concepts, such as polymers, biodegradability, gels and hydrogels, hydrocolloids, films, sponges, and polymer matrices. It gives the results of the authors' investigations of bandages as films and porous sponges containing the silver levels as given in the instruction (11 prototypes from different Russian and foreign manufacturers). Electron scanning microscopy revealed a varying content of the ground substance in the prototypes within the range from 0 (even no traces of silver were found) to 7.29 %. Thus, the effect of the test samples of bandages may not be always related to the active component that is positioned the ground components, and the therapeutic effect is achieved, for example, by the polymer base of this dressing agent. The main directions in further investigations of polymers for medical purposes are to elaborate technological approaches to producing biopolymers for the reduction of their cost and to make biomaterials with tailor-made properties.

Key words: bandages, wounds, medical products, biopolymers, biodegradability, gels, hydrogels, hydrocolloids, films, sponges, polymer matrices

Использование полимеров в медицине является бурно развивающимся направлением современных исследований. Особая роль отводится биоматериалам, которые применяют в хирургии, регенеративной медицине, фармацевтике, терапии [1, 2].

Хотелось бы начать с рассмотрения вопросов достаточно запутанной классификации биополимеров, биопластиков и биоматериалов, процессов биоразложения.

Под биополимерами в настоящее время принято понимать высокомолекулярные соединения, синтези-

рованные при участии живых организмов и состоящие из одного типа макромолекул [3].

Под биоматериалами согласно определению National Institutes of Health (NIH) понимают любое вещество, природное или синтетическое, из которого целиком или частично состоит биомедицинская система. К биоматериалам относят биополимеры, используемые не только в медицине, но и в других отраслях промышленности, а также не биоразлагаемые, но имеющие медико-биологическое назначение полимеры.

Таблица 1. Раневые покрытия на основе полисахаридов и их производных

Table 1. Wound coatings based on polysaccharides and its derivatives

Особенности полимерной матрицы Polymer matrix peculiarities	Биоактивный компонент Bioactive component	Источник Source
Поперечносшитый хитозан с полиэтиленгликолем Cross-linked chitosan with polyethylene glycol		[4, 14]
Смесь хитин + хитозан + альгинаты Chitin + chitosan + alginates mixture	Фукоидан Fucoidan	[5]
Смесь хитин + желатин Chitin + gelatin mixture	Мед Honey	[6]
Графтирование эпоксипропилтриметиламмония хлоридом Epoxypropyltrimethylammonium grafting with chloride		[7]
Нановибрилы хитина/гликолат/хитозан Chitin/glycolate/chitosan nanofibrils	Хлоргексидин Chlorhexidine	[8]
Хитин/поливинилпирролидон Chitin/polyvinylpyrrolidone	TiO ₂	[9]
Хитозан с различной степенью деацетилирования Chitosan with different deacetylation level	Олигомеры ацетилглюкозамина Acetylglucosamine oligomers	[10]
Тиолированный хитозан — оксидированный декстран Thiolated chitosan — oxidated dextrane		[11]
Хитозан/альгинат/полиглутамат Chitosan/alginate/polyglutamate		[12]
Иммобилизация хитина/коллагена на полипропиленовую нетканую основу Chitin/collagen immobilization on the polypropylene nonwoven base		[13]
N-карбоксибутилхитозан/коллаген/целлюлоза/гиалуроновая кислота N-carboxybutylchitosan/collagen/cellulose/hyaluronic acid	Экстракт <i>Libidibia ferrea</i> <i>Libidibia ferrea</i> extract	[15]

Биопластики — это материалы на основе биополимеров, которые могут быть переработаны традиционными для термопластов методами (термопласты — полимерные материалы, способные обратимо переходить при нагревании в высокоэластическое либо вязкотекучее состояние).

Для описания биологического разложения полимеров существует ряд терминов: «деградация», «биodeградация», «биоразлагаемость», суть которых сводится к тому, что биоразложение — это вызванный биологической деятельностью процесс, который приводит к получению натуральных конечных продуктов обмена веществ при изменении химической структуры материала.

Биоразлагаемые полимерные материалы можно разделить на 3 группы:

1) полимерные материалы на основе природных биополимеров: натуральный каучук, белки, полисахариды, полимеры из ненасыщенных растительных масел, лигнин, поллудан и т. д.;

2) полимерные материалы, синтезированные химически из микробиально полученных мономеров и олигомеров. Микробиологически синтезируются полигидроксикарбоксилаты (при участии бактерий *Alcaligenes eutrophus*, *Rhodococcus* sp., *Chromobacterium violaceum*, *Pseudomonas putida*); полилактид — проме-

жуточный продукт микробиального брожения сельскохозяйственных и пищевых отходов, содержащих углеводы; целлюлоза — может быть получена из низкомолекулярных глюкозидов при воздействии микроорганизмов семейства *Acetobacter*, *Sarcina ventriculi*, *Lampropedia hyaline*;

3) композиционные материалы, представляющие собой смеси различных полимеров. Изначально в качестве биоразлагаемых композиционных материалов рассматривали смеси полимеров, такие как: сополимеры этилена с винилацетатом, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и винилового спирта, сополимеры этилена и акриловой кислоты, линейные полиуретаны, полистирол, тер-сополимер акрилонитрил-бутадиен-стирол; диацетат целлюлозы с крахмалом, хитозаном, поливиниловым спиртом.

Каждое изделие медицинского назначения формирует вокруг себя обширную мультидисциплинарную сеть, связывая физическую химию, биофизику, биохимию, молекулярную биологию, фармакологию, компьютерное моделирование, прикладные науки (биотехнологию, тканевую инженерию, генетическую инженерию) с технологией получения и переработки.

Согласно данным литературы при разработке перевязочных покрытий за последнее десятилетие наи-

Таблица 2. Раневые покрытия на основе коллагена/желатина

Table 2. Wound coatings based on collagen/gelatin

Особенности полимерной матрицы Polymer matrix peculiarities	Биоактивный компонент Bioactive component	Источник Source
Коллаген I типа (Integra) I type collagen (Integra)	Хондроитин-6-сульфат Chondroitin-6-sulfate	[16]
Губка из коллагена/желатина Collagen/gelatin sponge	Основной фактор роста фибробластов Main fibroblasts' growth factor	[17]
Губка из коллагена Collagen sponge	Глюкозооксидаза Glucose oxidase	[18]
Мембрана коллаген/серицин Collagen/sericine membrane		[19]
Коллаген/фибрин Collagen/fibrin		[20]
Коллаген/хитозан/полиэтиленоксид Collagen/chitosan/polyethylene oxide		[21]
Коллагеновая губка, сшитая хитозаном Collagen sponge, sewed with chitosan	Фактор роста фибробластов Fibroblasts' growth factor	[22]
Графтированный полиакрилат/хитозан/коллаген Grafted polyacryl /chitosan/collagen		[16]
Желатин, сшитый полиэтиленгликолем Gelating, sewed with polyethylene glycol		[23]

Таблица 3. Раневые покрытия на основе целлюлозы и ее производных

Table 3. Wound coatings, based on cellulose and its derivatives

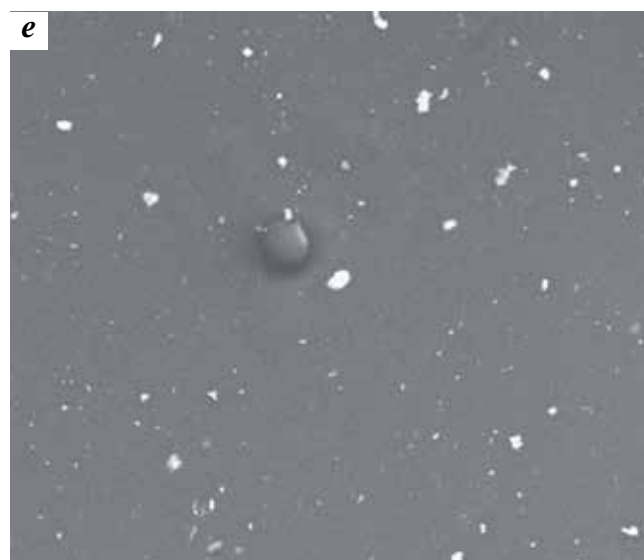
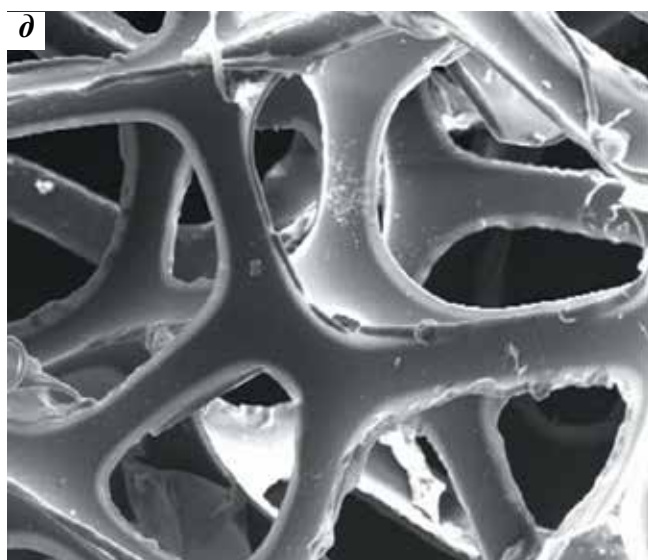
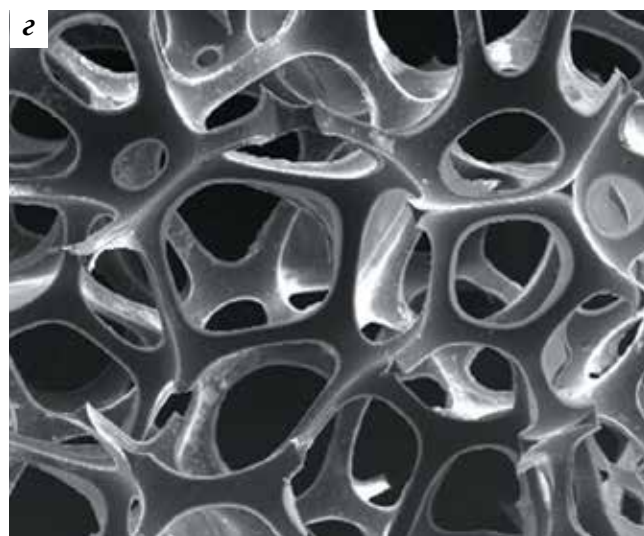
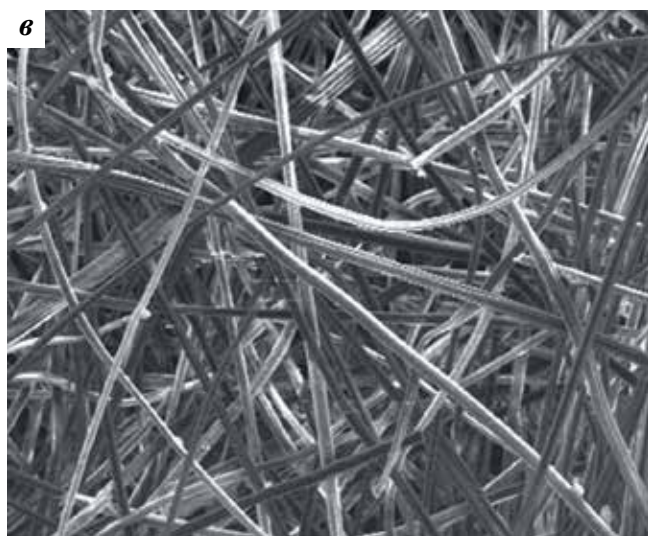
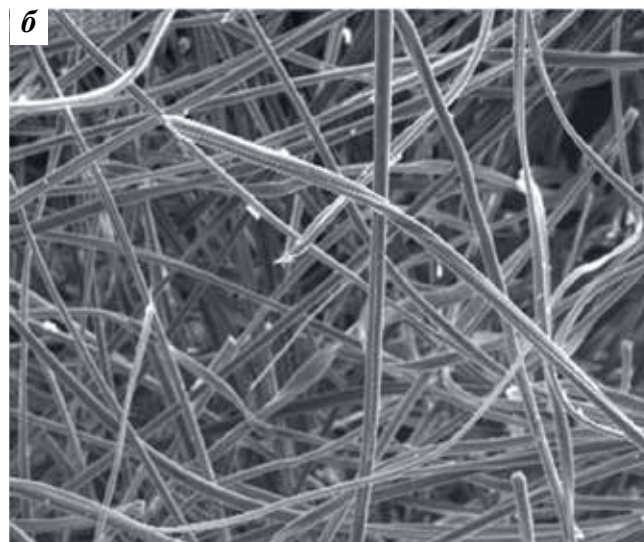
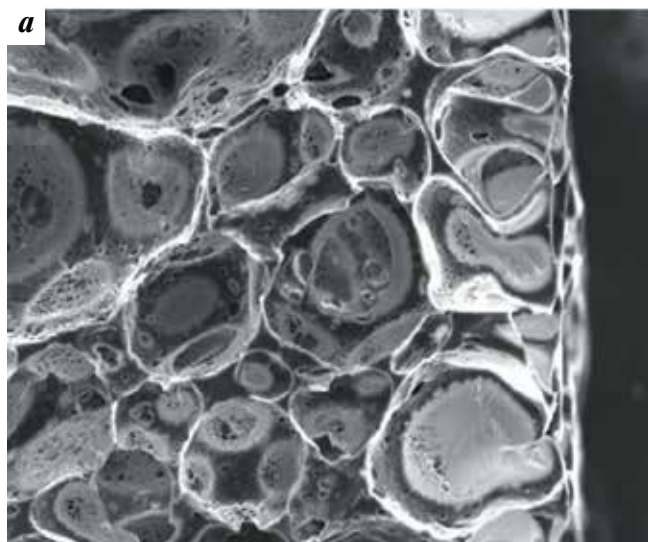
Особенности полимерной матрицы Polymer matrix peculiarities	Биоактивный компонент Bioactive component	Источник Source
Гидратцеллюлоза Hydrate cellulose	Наночастицы серебра Silver nano-particles	[24]
Бактериальная целлюлоза Bacterial cellulose	Полигексаметилен бигуанид Polyhexamethylene biguanide	[25]
Карбоксиметилцеллюлоза Carboxymethylcellulose	Масло каштана Chestnut oil	[26]
Обработанная плазмой целлюлоза Plasma treated cellulose	Наночастицы серебра Silver nano-particles	[27]
Бактериальная целлюлоза Bacterial cellulose		[28]

более часто используемыми в качестве основы (матрикса) полимерами являются хитин, хитозан и их производные (табл. 1) [4–15], коллаген/желатин (табл. 2) [13, 16–23], целлюлоза и ее производные (табл. 3) [24–28], гиалуроновая кислота и ее производные [29–31], альгинаты [32–34], полиуретаны [35, 36], поливиниловый спирт [37], полиэтиленгликоль [38–41], полиэфиры [42–45].

На основе хитина, хитозана и их производных благодаря наличию amino- и гидроксильных групп производят нетканые материалы, губки, спреи, гели, гидрогели, мембраны, содержащие серебро, оксид цинка. Эта группа композитных материалов весьма перспективна для тканевой инженерии [46].

Перспективными формами использования полимеров и их композиций стали гидрогели (термин используется в химии высокомолекулярных соединений), гидроколлоиды (термин характерен для коллоидной химии), пористые губки, пленки.

Гели представляют собой бинарные системы, состоящие из так называемых дисперсной фазы и дисперсионной среды, в которых дисперсная фаза образует фазовую пространственную структурную сетку либо за счет агрегации и ассоциации частиц дисперсной фазы, либо за счет формирования сетки химических, водородных связей и специфических межмолекулярных взаимодействий. Дисперсионной средой в случае гидрогелей и гидроколлоидов является вода. Дисперс-



Макрофотографии структуры образцов: а – образец 1; б – 2; в – 3; г – 8; д – 9; е – 11
Macrophotos of samples' structure: а – sample 1; б – 2; в – 3; г – 8; д – 9; е – 11

ная фаза, как правило, — это гидрофильные природные или синтетические полимеры (агары, карбоксиметилцеллюлоза, эфиры полиэтиленоксида и др.).

Основным отличием гелей от растворов является то, что межмолекулярные взаимодействия в растворах имеют флуктуационный характер, т. е. непрерывно разрушаются и образуются под влиянием теплового движения, а в гелях эти взаимодействия имеют нефлуктуационный характер, т. е. при данных условиях они устойчивы и под действием теплового движения не разрушаются.

Пленки или губки — это формы того или иного исходного состояния вещества, зависящие от применяемой технологии получения. Так, например, растворы, высушенные на воздухе или при повышенных температурах, дают пленочный материал, а лиофильно высушенные принимают форму пористой губки. Те же метаморфозы можно получить, работая с гелями и гидроколлоидами.

Технологические решения позволяют получать функциональные средства медицинского назначения с различными химическими, физическими, биологическими свойствами, сохраняющие свойства включенных в полимерный материал самых различных биологически активных веществ (будь то бактерицидные препараты, ферменты либо любой другой лекарственный препарат), которые с точки зрения технологии получения являются неактивными наполнителями для полимерной матрицы, по существу — добавками, придающими функциональность с точки зрения медико-биологического назначения. Так сохраняются свойства лекарственных препаратов, вводимых в ту или иную форму перевязочного материала.

С физико-химической точки зрения полимерные материалы медицинского назначения, в том числе раневые покрытия, — сложные многокомпонентные многофазные системы, обладающие рядом специфических свойств. Для таких материалов принципиальное значение имеет применение комплекса физических методов исследования для диагностики и идентификации надмолекулярной организации, химического и фазового состава конкретных изделий медицинского назначения на различных стадиях их производства, эксплуатации и хранения.

Как бы ни были сложны биоматериалы по химическому и фазовому составу, а также по технологическим приемам получения, перевязочные средства должны выполнять свои функции и соответствовать заявленным свойствам.

В качестве примера приведем результаты собственного исследования перевязочных средств в виде пленок и пористых губок, изготовленных разными производителями (см. рисунок, табл. 4). Объединяет их одно — заявлено содержание серебра. Диагностика структуры и состава проведена методом аналитической электронной микроскопии с использованием

Таблица 4. Содержание серебра в исследуемых произвольно отобранных образцах

Table 4. Silver content in randomly selected studied samples

№ образца Sample No	Состав Composition	Содержание серебра, масс. % Silver content, mass. %
1	Полиуретан Polyurethane	Не обнаружено Not revealed
2	Альгинат кальция Calcium alginate	Не обнаружено Not revealed
3	Альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлоза Calcium alginate, carboxymethylcellulose	$0,81 \pm 0,14$
4	Карбоксиметилцеллюлоза Carboxymethylcellulose	Не обнаружено Not revealed
5	Полиуретан Polyurethane	Не обнаружено Not revealed
6	Полиуретан Polyurethane	Не обнаружено Not revealed
7	Карбоксиметилцеллюлоза, полиэфир Carboxymethylcellulose, polyether	Не обнаружено Not revealed
8	Полиуретан Polyurethane	$2,58 \pm 0,24$
9	Полиуретан Polyurethane	$1,71 \pm 0,17$
10	Коллаген, хитозан Collagen, chitosan	$7,29 \pm 0,13$
11	Хитозан Chitosan	$3,11 \pm 0,12$

сканирующего электронного микроскопа JSM U3 (Япония).

Можно видеть, что перевязочные средства относятся к системам различного технологического происхождения. Но главное, что все они характеризуются различным содержанием активного компонента, количество которого изменяется в диапазоне от 0 (не обнаружено даже следов содержания серебра) до 7,29 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что далеко не всегда заявленное в рекламных материалах соответствует действительности. Это, однако, не означает, что данные перевязочные материалы неэффективны. Вероятно, их действие связано не с тем «активным» компонентом, который позиционируется основным, а лечебный эффект достигается, например, за счет полимерной основы данного перевязочного средства.

Сегодня биополимеры и биоматериалы — это широкая и активно развивающаяся сфера, интересная как для специалистов из различных областей

наук, так и для общества в целом. Возможности получения и применения биополимеров позволят в перспективе решить многие проблемы, связанные с использованием продуктов на основе нефтехимического сырья, разработкой систем доставки лекарств, нуждами современной трансплантологии, хирургии и др. Тем не менее существуют экономические и технологические проблемы как получения, так и применения биополимеров, ограничивающие прогресс в данной области:

- большинство современных биополимеров все еще уступают в эксплуатационных свойствах и стоимости традиционным пластмассам;

- высокая стоимость биотехнологического получения биополимеров, хотя именно эти методы являются самыми перспективными, так как позволяют получать биополимеры с заданными свойствами, в том числе сопоставимыми со свойствами традиционных пластмасс.

Несмотря на вышеизложенные ограничения, за последние несколько лет достигнут значительный прогресс в области биополимеров. Основные направления исследований: разработка технологических подходов производства биополимеров для снижения их стоимости и получение биоматериалов с заданными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biopolymers: biomedical and environmental applications. Ed. by S. Kalia, L. Averous. NY: John Wiley & Sons, Inc., 2011. 616 p.
2. Absorbable and biodegradable polymers (advances in polymeric materials). Ed. by S.W. Shalaby, K.J.L. Burg. Boca Raton: CRC press, 2003. 304 p.
3. Vert M., Doi Y., Hellwich K.H. et al. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). Pure Appl Chem 2012;84(2):377–410. DOI: 10.1351/PAC-REC-10-12-04.
4. Chen S.H., Tsao C.T., Chang C.H. et al. Assessment of reinforced poly (ethylene glycol) chitosan hydrogels as dressings in a mouse skin wound defect model. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2013;33(5):2584–94. DOI: 10.1016/j.msec.2013.02.031. PMID: 23623072.
5. Murakami K., Aoki H., Nakamura S. et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. Biomaterials 2010;31(1):83–90. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.031. PMID: 19775748.
6. Wang T., Zhu X.K., Xue X.T., Wu D.Y. Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings. Carbohydr Polym 2012;88(1):75–83.
7. Zhou Y., Yang H., Liu X. et al. Potential of quaternization-functionalized chitosan fiber for wound dressing. Int J Biol Macromol 2013;52:327–32. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.10.012. PMID: 23089086.
8. Muzzarelli R.A., Morganti P., Morganti G. et al. Chitin nanobibris/chitosan glycolate composites as wound medicaments. Carbohydr Polym 2007;70(3):274–84. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.04.008.
9. Archana D., Singh B.K., Dutta J., Dutta P.K. *In vivo* evaluation of chitosan–PVP–titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. Carbohydr Polym 2013;95(1):530–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.03.034.
10. Pat. EP2121026. Novel injectable chitosan mixtures forming hydrogels. N. Ben-Shalom, Z. Nevo, A. Patchornik, D. Robinson. 2009.
11. Zhang H., Qadeer A., Chen W. *In situ* gelable interpenetrating double network hydrogel formulated from binary components: thiolated chitosan oxidized dextran. Biomacromolecules 2011;12(5):1428–37. DOI: 10.1021/bm101192b. PMID: 21410248.
12. Meinel A.J., Gernershaus O., Luhmann T. et al. Electrospun matrices for localized drug delivery: current technologies and selected biomedical applications. Eur J Pharm Biopharm 2012;81(1):1–13. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.01.016. PMID: 22342778.
13. Wang C.C., Chen J.P., Chen C.C. An enhancement on water absorbing and permeating abilities of acrylic acid grafted and chitosan/collagen immobilized polypropylene non-woven fabric: chitosan obtained from Mucor. Mater Sci Eng C 2009;29(4):1133–9. DOI: 10.1016/j.msec.2008.09.044.
14. CN1803849 (A). Method for preparing complete water soluble low molecular weight chitosan/chitoooligosaccharace.
15. Dias A.M.A., Rey-Rico A., Oliveira R.A. et al. Wound dressings loaded with an anti-inflammatory juca (*Libidibia ferrea*) extract using supercritical carbon dioxide technology. J Supercrit Fluids 2013;74:34–45. DOI: 10.1016/j.supflu.2012.12.007.
16. Lagus H., Sarlomo-Rikala M., Böhling T., Vuola J. Prospective study on burns treated with Integra®, a cellulose sponge and split thickness skin graft: comparative clinical and histological study – randomized controlled trial. Burns 2013;39(8):1577–87. DOI: 10.1016/j.burns.2013.04.023. PMID: 23880091.
17. Kanda N., Morimoto N., Ayvazyan A.A. et al. Evaluation of a novel collagen-gelatin scaffold for achieving the sustained release of basic fibroblast growth factor in a diabetic mouse model. J Tissue Eng Regen Med 2014;8(1):29–40. DOI: 10.1002/term.1492. PMID: 22628359.
18. Arul V., Masilamoni J.G., Jesudason E.P. et al. Glucose oxidase incorporated collagen matrices for dermal wound repair in diabetic rat models: a biochemical study. J Biomater Appl 2012;26(8):917–38. DOI: 10.1177/0885328210390402. PMID: 21363874.
19. Akturk O., Tezcaner A., Bilgili H. et al. Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial. J Biosci Bioeng 2011;112(3):279–88. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2011.05.014. PMID: 21697006.
20. Kanokpanont S., Damrongsakkul S., Ratanavaraporn J., Aramwit P. An innovative bi-layered wound dressing made of silk and gelatin for accelerated wound healing. Int J Pharm 2012;436(1–2):141–53. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.046. PMID: 22771972.
21. Chen J.P., Chang G.Y., Chen J.K. Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing. Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects 2008;313–314: 183–8. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2007.04.129.
22. Wang W., Lin S., Xiao Y. et al. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-cross-linked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. Life Sci 2008;82(3–4):190–204. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.11.009. PMID: 18164317.
23. Zaman H.U., Islam J.M., Khan M.A., Khan R.A. Physico-mechanical properties of wound dressing material and its biomedical application. J Mech Behav Biomed Mater 2011;4(7):1369–75. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.05.007. PMID: 21783147.

24. Jung K., Kim Y., Kim H.S., Jin H.J. Anti-microbial properties of hydrated cellulose membranes with silver nanoparticles. *J Biomater Sci Polym Ed* 2009;20(3):311–24. DOI: 10.1163/156856209X412182. PMID: 19192358.
25. Serafica G., Mormino R. et al. Microbial cellulose wound dressing for treating chronic wounds. *US7704523 B2* 2010.
26. Choi D.S., Kim S., Lim Y.M. et al. Hydrogel incorporated with chestnut honey accelerates wound healing and promotes early HO-1 protein expression in diabetic (db/db) mice. *Tissue Eng Regen Med* 2012;9(1):36–42. DOI: 10.1007/s13770-012-0036-2.
27. Peršin Z., Maver U., Pivec T. et al. Novel cellulose based materials for sae and efficient wound treatment. *Carbohydr Polym* 2014;100:55–64. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.03.082.
28. Fu L., Zhou P., Zhang S., Yang G. Evaluation of bacterial nanocellulose-based uniform wound dressing for large area skin transplantation. *Mater Sci Eng C* 2013;33(5):2995–3000. DOI: 10.1016/j.msec.2013.03.026.
29. Matsumoto Y., Kuroyanagi Y. Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor. *J Biomater Sci Polym Ed* 2010;21:715–26. DOI: 10.1163/156856209X435844. PMID: 20482980.
30. Al Bayaty F., Abdulla M., Abu Hassan M.I., Masud M. Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rats. *Sci Res Essays* 2010;5(18):2756–60.
31. Abbruzzese L., Rizzo L., Fanelli G. et al. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. *Int J Low Extrem Wounds* 2009;8(3):134–40. DOI: 10.1177/1534734609344140. PMID: 19703948.
32. Thu H.E., Zulfakar M.H., Ng S.F. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *Int J Pharm* 2012;434(1–2):375–83. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.044. PMID: 22643226.
33. Shaw J., Hughes C.M., Lagan K.M. et al. The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28(10):1154–7. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03309.x. PMID: 21480976.
34. Goh C.H., Heng P.W.S., Chan L.W. Cross-linker and non-gelling Na⁺ effects on multi-functional alginate dressings. *Carbohydr Polym* 2012;87(2):1796–802. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.09.097.
35. Adly O.A., Moghazy A.M., Abbas A.H. et al. Assessment of amniotic and polyurethane membrane dressings in the treatment of burns. *Burns* 2010;36(5):703–10. DOI: 10.1016/j.burns.2009.09.003. PMID: 20004061.
36. Martineau L., Shek P.N. Evaluation of a bi-layer wound dressing for burn care. II. *In vitro* and *in vivo* bactericidal properties. *Burns* 2010;36(5):703–10. DOI: 10.1016/j.burns.2009.09.003. PMID: 20004061.
37. Abou-Okeil A., Sheta A.M., Amr A., Ali M.A. Wound dressing based on nonwoven viscose fabrics. *Carbohydr Polym* 2012;90(1):658–66. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.093.
38. Yang Y., Xia T., Chen F. et al. Electrospun fibers with plasmid bFGF polyplex loadings promote skin wound healing in diabetic rats. *Mol Pharm* 2012;9(1):48–58. DOI: 10.1021/mp200246b. PMID: 22091745.
39. Huang Z., Lu M., Zhu G. et al. Acceleration of diabetic-wound healing with PEGylated rhaFGF in healing-impaired streptozotocin diabetic rats. *Wound Repair Regen* 2011;19(5):633–44. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00722.x. PMID: 22092801.
40. Choi J.S., Leong K.W., Yoo H.S. *In vivo* wound healing of diabetic ulcers using electrospun nanofibers immobilized with human epidermal growth factor (EGF). *Biomaterials* 2008;29(5):587–96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.10.012. PMID: 17997153.
41. Choi J.S., Choi S.H., Yoo H.S. Coaxial electrospun nanofibers for treatment of diabetic ulcers with binary release of multiple growth factors. *J Mater Chem* 2011;21:5258–67. DOI: 10.1039/C0JM03706K.
42. Yan Y., Xia T., Zhi W. et al. Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor. *Biomaterials* 2011;32(18):4243–54. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.042. PMID: 21402405.
43. Dong X., Xu J., Wang W. et al. Repair effect of diabetic ulcers with recombinant human epidermal growth factor loaded by sustained-release microspheres. *Sci China C Life Sci* 2008;51(11):1039–44. DOI: 10.1007/s11427-008-0126-5. PMID: 18989647.
44. Merrel J.G., McLaughlin S.W., Tie L. et al. Curcumin-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanofibers: diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1149–56. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05216.x. PMID: 19473187.
45. Costache M.C., Qu H., Ducheyne P., Devore D.I. Polymer-xerogel composites for controlled release wound dressings. *Biomaterials* 2010;31(24):6336–43. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.065. PMID: 20510447.
46. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar P.T. et al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv* 2011;29(3):322–37. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005. PMID: 21262336.