

ОБЗОРЫ / REVIEWS

УДК 616.089.44-616.001.45:577.11- 67.02+67.03
<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-16-25>

РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

¹Т.А. Кузнецова*, ^{1,2}С.Ф. Половов

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
г. Владивосток, Россия

²Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ), Школа медицины,
Департамент клинической медицины, г. Владивосток, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Тяжелая ожоговая травма или ожоговая болезнь – одни из самых опасных для жизни травм. Лечение ожогов, а также последующая реабилитация пострадавших являются серьезной проблемой как для гражданского здравоохранения, так и для военно-морской медицины. Ключевым компонентом местного лечения ожоговых ран служит применение раневых покрытий. Среди большого разнообразия используемых в настоящее время раневых покрытий наиболее перспективными являются гидрогелевые покрытия на основе полисахаридов (ПС) морских водорослей.

ЦЕЛЬ. На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы обосновать использование ПС морских водорослей в качестве основы или как лечебные компоненты перспективных раневых покрытий для лечения ран и ожогов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы статьи, входящие в базы данных, и информационные системы – научная электронная библиотека Elibrary.ru, РИНЦ, Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier и Google Scholar (по состоянию на февраль 2023 г.) по ключевым словам: морская медицина, ожоги, полисахариды из морских водорослей, раневые покрытия, гидрогели.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В обзоре представлены сведения о современных биodeградируемых и биосовместимых раневых покрытиях, нашедших применение в клинической практике или находящихся на этапе экспериментальных исследований и разработанных с использованием ПС из морских водорослей (альгинатов и фукоиданов бурых водорослей, каррагинанов красных водорослей, ульванов зеленых водорослей) в качестве основы или как лечебные компоненты. Дана краткая характеристика физико-химических свойств и высокой биологической активности ПС, важной как для макроорганизма в целом, так и для заживления ран.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обосновано использование ПС при конструировании раневых покрытий и проанализированы результаты их экспериментальных и клинических испытаний для лечения ран и ожогов. Особое внимание уделено способности ПС формировать гидрогели, поскольку гидрогелевые покрытия соответствуют основным требованиям, предъявляемым к идеальному раневому покрытию для лечения ран различного генеза, в том числе ожоговых ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. полисахариды из морских водорослей широко используются в современных технологиях создания раневых покрытий для лечения ожоговых ран.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, ожоги, полисахариды морских водорослей, раневые покрытия, гидрогели

*Для корреспонденции: Кузнецова Татьяна Алексеевна, e-mail: takuznets@mail.ru

*For correspondence: Tatyana A. Kuznetsova, e-mail: takuznets@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Т.А., Половов С.Ф. Раневые покрытия на основе полисахаридов морских водорослей, перспективные для лечения ожоговых ран: обзор // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 4. С. 16-25, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-16-25> EDN: <https://elibrary.ru/ASJGCZ>

For citation: Kuznetsova T.A., Polovov S.V. Wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides, promising for the treatment of burn wounds (review) // *Marine Medicine*. 2023. Vol. 9, № 4. P. 16-25, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-16-25> EDN: <https://elibrary.ru/ASJGCZ>

© Авторы, 2023. Издатель Индивидуальный предприниматель Симакина Ольга Евгеньевна. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

WOUND DRESSINGS ON THE BASIS OF SEAWEED POLYSACCHARIDES, PROMISING FOR THE TREATMENT OF BURN WOUNDS

¹Tatyana A. Kuznetsova*, ^{1,2}Sergey F. Polovov

¹Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation (DF GNIII VM MO RF), Vladivostok, Russia

²FSAEI HE Far Eastern Federal University (FEFU), School of Medicine, Department of Clinical Medicine, Vladivostok, Russia

INTRODUCTION. Severe burn injury or burn disease is one of the most dangerous injuries to life. Treatment of burns, as well as subsequent rehabilitation of the burn patients are a serious problem for both civil health care and military medicine. The key component of local treatment of burn wounds is the use of wound dressings. Among the wide variety of used wound dressings the most promising are hydrogel based on seaweed polysaccharides (PS).

OBJECTIVE. Based on the analysis of data from domestic and foreign literature, to justify the use of seaweed polysaccharides (PS) as a basis or as therapeutic components of promising wound dressings for the treatment of wounds and burns.

MATERIALS AND METHODS. The articles included in the databases and information systems are analyzed: the scientific electronic library Elibary.ru, RISC, Web of Science, Pubmed, Scopus, Elsevier and Google Scholar (as of February 2023) by keywords: marine medicine, burn wounds, seaweed polysaccharides, wound dressings, hydrogels

RESULTS. The review presents information about modern biodegradable and biocompatible wounded dressings that have been used in clinical practice or are at the stage of experimental research and developed using seaweed PS (alginates and fucoidans of brown algae, carragins of red algae, ulvanas of green algae) as a basis or as therapeutic components. A brief characteristic of the physicochemical properties and high biological activity of the PS, important both for macroorganism as a whole and for wounds healing is presented.

DISCUSSION. The use of PS when constructing wound dressings is justified, and the results of their experimental and clinical trials for the treatment of wounds and burns are analyzed. Particular attention is paid to the ability of the PS to form hydrogel, since hydrogel dressings meet the main requirements for the ideal wound dressings for the treatment of wounds of various genesis, including burn wounds.

CONCLUSION. Seaweed PS are widely used in modern technologies for creating wound dressings for the treatment of burn wounds.

KEYWORDS: marine medicine, burn wounds, seaweed polysaccharides, wound dressings, hydrogels

Введение. В структуре травматических повреждений ожоговые раны по-прежнему остаются наиболее серьезной проблемой как для гражданского здравоохранения, так и для военно-морской медицины. Пожары и взрывы являются одной из основных причин катастроф на гражданских и военных судах, возникающих как при их строительстве или ремонте, так и при эксплуатации. Например, в СЗФО в период с 2008 по 2012 год произошло 82 пожара на морских и речных судах¹. В связи с конструктивными особенностями судов пожары на них характеризуются высокой скоростью распространения, высокой температурой, большой площадью задымления, что затрудняет, а порой делает невозможным доступ к очагу пожара и его локализацию. Такие пожары весьма

опасны для людей, приносят значительный материальный ущерб и их сложно тушить. Все это определяет чрезвычайную важность мероприятий по обеспечению пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах [1].

В числе обязательных мер по обеспечению таких мероприятий является наличие противоожоговой судовой аптечки. Например, аптечка первой помощи «ФЭСТ противоожоговая» включает все необходимые препараты и специальные средства для обработки места ожога, а также обеззараживающие и обезболивающие медикаменты для обработки раны и предотвращения распространения инфекции. В качестве одного из таких средств предусмотрен пакет перевязочный гидрогелевый, противоожоговый, стерильный, с иммобилизованными лекарственными средствами (в упаковке), предназначенный для обработки кожи при радиационных или термических ожогах.

Ключевым компонентом местного лечения ожоговых ран является использование раневых покрытий различного состава и свойств, насчи-

¹Пожары на флоте как на военных, так и на гражданских судах – удар по безопасности России. 09.01.2014. Эл. ресурс <http://www.morvesti.ru/themes/1700/53206/> (дата обращения 02.02.2023)

тываемых в настоящее время до нескольких тысяч видов. Альтернативу синтетическим перевязочным материалам, применяемым в клинической практике, представляют покрытия на основе природных биополимеров. В их числе полисахариды (ПС) морских водорослей.

Цель. На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы обосновать использование ПС из морских водорослей в качестве основы или как лечебные компоненты перспективных раневых покрытий для лечения ран и ожогов.

Материалы и методы. Проанализированы статьи, входящие в базы данных и информационные системы – научная электронная библиотека ELibrary.ru, РИНЦ, Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier и Google Scholar (по состоянию на февраль 2023 г.) Использовались ключевые слова: морская медицина, ожоги, ПС из морских водорослей, раневые покрытия, гидрогели.

Результаты. Морские водоросли за миллионы лет существования в морской экосистеме выработали эффективные механизмы антибактериальной защиты от патогенных микроорганизмов и многочисленные стратегии выживания в экстремальных условиях окружающей среды. В процессе эволюции морские водоросли приобрели способность синтезировать широкий спектр биомолекул, имеющих уникальный химический состав. Простота культивирования и неприхотливость в питании делают морские водоросли неисчерпаемым природным ресурсом ценных ПС с уникальными биологическими свойствами. Поэтому ПС из морских водорослей привлекают особый интерес, связанный с их устойчивостью, биодоступностью, а также высокой биологической активностью [2, 3].

Уникальные целебные свойства водорослей для лечения ран известны давно, неслучайно среди моряков они получили название “mariner’s cures” («лекарство моряка») [4]. За последние десятилетия накоплен богатый опыт использования в качестве лечебной основы различных типов раневых покрытий или в качестве лечебных компонентов многочисленные гомо- и гетерополисахариды, широко представленные в основных классах морских водорослей. Новые технологические возможности выделения и очистки ПС морских водорослей позволили значительно расширить спектр их практического использования в этом качестве.

Наиболее часто используемыми при конструировании раневых покрытий ПС из морских водорослей являются альгинаты и фукоиданы бурых водорослей, каррагинаны красных водорослей, ульваны зеленых водорослей.

Фукоиданы. Большое количество научных исследований направлено на изучение терапевтического потенциала фукоиданов (сульфатированных ПС бурых водорослей) для лечения различных заболеваний, включая возможности использования их широкого спектра биологических свойств для ранозаживления. Ряд исследователей обратили внимание на антикоагулянтные, антитромботические, противовоспалительные и антиоксидантные свойства этих ПС. По механизмам антикоагулянтного действия низкомолекулярные фукоиданы действуют аналогично гепарину [5–8].

Значительный интерес биотехнологов привлекает способность фукоиданов модулировать определенные фазы заживления ран путем активирования биомолекул и клеточных процессов [9–11]. Как показали исследования, некоторые ПС из рода бурых водорослей *Fucus* активно взаимодействуют с трансформирующим фактором роста TGF- β , который является мощным регулятором цитокинов, способствующих процессам клеточной пролиферации и дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, а также ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, являясь таким образом промоторами заживления ран [12].

M. Kordjazi и соавт. одними из первых изучили ранозаживляющие свойства фукоиданов в эксперименте на ожоговых ранах, показали, что ПС из водорослей *Padina tetrastomatic* и *Padina boergesenii* индуцировали образование коллагена и регенерацию эпидермиса [13].

Разработаны раневые покрытия, содержащие фукоидан в качестве компонента с ранозаживляющим эффектом [9, 11]. Также приготовлены гидрогели на основе хитозана, фукоидана и альгината путем сшивания с диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Такие гидрогели характеризовались лучшей и более продолжительной способностью к абсорбции экссудата по сравнению с коммерческим препаратом Kaltostat®, ConvaTec, представляющим альгинатное волокно. Испытание гидрогеля показало способность фукоидана взаимодействовать с факторами роста (FGF-1 и FGF-2) и с цитоки-

нами, регулируемыми реконструкцию эпидермиса и процессы ангиогенеза [14].

Предложен гидрогель, полученный путем сочетания фукоидана с хитозаном, который обеспечивал высокие показатели эпителизации и пролиферации клеток [15], а также гидрогелевые пленки с фукоиданом и поливинилом, применение которых способствовало заживлению ожоговых ран [16].

Отметим, что несмотря на экспериментально доказанный широкий спектр биологических свойств фукоиданов, практическая реализация ранозаживляющих свойств этих ПС пока находится на стадии перспективных разработок по созданию раневых покрытий.

Альгинаты. Альгинаты – ПС из семейства бурых водорослей, являются незаменимым компонентом для производства различных изделий фармацевтической и медицинской промышленности, в том числе в качестве лечебной основы гидрогелевых раневых покрытий [10, 17, 18]. При создании современных интерактивных нанокompозитных раневых покрытий наиболее ценными биологическими и фармакологическими характеристиками этих природных биополимеров-полиэлектролитов являются их биосовместимость, нетоксичность, биодegradуемость, а также высокая гемостатическая активность, связанная с высвобождением ионов кальция, которые активируют тромбоциты и другие факторы свертывания.

Благодаря другим, не менее важным биотехнологическим свойствам (низкая стоимость, доступность, высокая биосовместимость), альгинаты активно используют в современных коммерческих гидрогелевых раневых покрытиях в комбинации с ионами металлов: Algicell® (Integra LifeSciences Corp.), AlgiSite M™ (Smith and Nephew, Inc.), Comfeel Plus™ (Coloplast) и др. для лечения острых и хронических ран (ожогов, диабетических язв, пролежней, травматических и хирургических ран) [19, 20].

Использование мощных прокоагулянтных свойств этих анионных биополимеров в составе кальциево-натриевых гелиевых перевязочных материалов было предложено еще во второй половине XX века для заживления различных типов ран. Разработаны такие покрытия, как Kaltostat® (ConvaTec), Maxorb® Extra (Medline Industries, Inc.), Kendall™ (Cardinal Health). Установлено, что кроме высокой гемостатической активности альгинаты в составе раневых покрытий

обеспечивают оптимальную влажность среды в ране и хорошую абсорбцию раневого экссудата (20-кратную по отношению к весу повязки), стимулируют рост грануляционной ткани, снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, ингибируют образование свободных радикалов и обладают выраженной антимикробной активностью. Клинически это проявляется сокращением сроков заживления, более длительными интервалами между перевязками, их безболезненностью и атравматичностью [14, 17].

Перспективными являются пленочные покрытия и пены на основе альгинатов. Эти типы раневых покрытий улучшают заживление ран путем нормализации газообмена, защиты ран от инфицирования, особенно в комбинации с другими биополимерами, эфирными маслами или усиливающими дисперсию поверхностно-активными веществами. На современном мировом фармацевтическом рынке представлено значительное разнообразие различных типов повязок на основе альгинатов – от традиционных гидрогелиевых покрытий до инновационных лиофилизированных пластин и нановолокон для полостных ран, а также комбинированные конструкции этих ПС с Zn, Mn, Ag, глицерином, поливиниловым спиртом и с другими морскими полимерами [20, 21].

К. Murakami и соавт. эффективно реализовали совмещение ранозаживляющих свойств альгинатов в комплексе с другими морскими биоактивными веществами (фукоиданом, хитином/хитозаном) и митомицином С в конструкции гидрогелевого раневого покрытия. Результаты экспериментальных исследований показали, что это сочетание морских биополимеров обладает многими качествами идеальной повязки для заживления ран: хемоатрагтивное действие на фибробласты, активация их пролиферации, а также ускорение реэпителизации и грануляции тканей, которые проявлялись уже на 7-е сутки [14]. При анализе механизмов заживляющего действия этого раневого покрытия в первую очередь привлекает внимание эффективное сочетанное влияние ПС бурых водорослей – альгинатов и фукоиданов, невысокая механическая прочность которых в данном случае компенсируется хитином и хитозаном.

Для заживления ран хорошо зарекомендовали себя полисахаридные гидрогелиевые биофункциональные платформы на основе сочетания альгината и гиалуроновой кислоты и ее

производного – гиалуронана. Гиалуронан способен замедлять высвобождение ионов Ca^{2+} и регулировать гелеобразование альгината, а на начальных этапах заживления – обеспечивать увлажнение раны и активировать миграцию и пролиферацию кератиноцитов [18, 22].

В экспериментальной модели гелеобразные смеси на основе комбинации альгинат–гиалуроновая кислота оказали более быстрое ранозаживляющее действие за счет положительного влияния на кинетику гелеобразования [22, 23]. Кроме того, гидрогелевые конструкции альгинат–гиалуронан имеют потенциал использования в качестве платформы для доставки биологически активных соединений непосредственно в рану [22].

Альгинатные покрытия применяют в основном для лечения поверхностных или плоскостных ран, возникающих при повреждении кожи, подкожной клетчатки и мышц. К таковым также относятся поверхностные ожоги и ожоги IIIa степеней, дефекты кожи и рубцы вследствие ожогов, операций, порезов, трещин, травм, язв, донорские и скальпированные раны, пролежни.

Большинство коммерческих перевязочных материалов отечественного и зарубежного производства приготовлено на основе альгинатов («Альгимаф», Пальма ООО ГК; «Альгипор», Пальма ООО ГК; «Биокол», ООО Биокол; Algicell™, Integra LifeSciences Corp; Biatain™, Coloplast; Comfeel Plus™, Fibracol, Systagenix; Kaltostat®, ConvaTec; Maxorb® ES, Medline Industries Inc.; Nu-derm™, KCI, An Acelity Company; Sorbalgon®, Hartmann Inc.; Suprasorb®, L&R Inc. и др.).

Таким образом, альгинаты давно и прочно утвердились в качестве лечебной основы в современных многочисленных и разнообразных коммерческих продуктах раневых покрытий. Высокая биосовместимость, сорбционные свойства и простота гелеобразования обеспечили этим биополимерам наибольшее распространение в биомедицинской науке, биотехнологии, тканевой инженерии.

Каррагинаны. Одними из наиболее привлекательных в качестве богатого и возобновляемого источника полисахаридов-фиикоколлоидов являются каррагинаны – высокомолекулярные сульфатированные ПС из красных водорослей *Rhodophyta*. Вязкоупругие и желеобразующие свойства этих ПС, а также наличие в структуре множества функциональных групп

(гидроксильных, сульфатных) делают эти биополимеры идеальным материалом в качестве гелеобразующего агента при конструировании гидрогелиевых раневых покрытий с различными химическими модификациями [24, 25].

Среди различных ПС красных водорослей одним из наиболее изученных для разработки гидрогелевых раневых покрытий является κ -каррагинан, поскольку, помимо биосовместимости, этот тип биополимеров обладает выраженными гемостазиологическими и иммуномодулирующими свойствами, необходимыми для ранозаживления [25, 26].

Гидрогели образуются в результате термобратимого гелеобразования, ионного сшивания или фотосшивания метакрилатных модификаций основной цепи этого биополимера [24, 25]. В отличие от более простого ионного сшивания ПС в присутствии ионов K^+ или Ca^{2+} , приводящего к образованию хрупких гидрогелей [24], включение метакрилатных групп фотосшивки в основную цепь κ -каррагинана с последующей активацией ультрафиолетовым облучением в присутствии химического фотоинициатора обеспечивало большую стабильность геля [27].

Перспективными типами гидрогелей на основе κ -каррагинана являются наногели, конструктивно содержащие лекарственные наночастицы до 100 нм и высвобождающие их со скоростью, зависимой от температуры в ране, а также гидрогели, созданные в формате 3D-биопечати нужной формы, с заданными механическими свойствами и химической структурой [26, 27]. Такие каррагинановые гидрогели являются превосходными формами для пролонгированного высвобождения не только антимикробных средств, но и биоактивных молекул, факторов роста [27].

Например, была разработана многообещающая стратегия трехмерной биопечати многослойной структуры с прочным межфазовым соединением с использованием катионного (желатина) и анионного (ι -йота)-каррагинана гидрогелей [28]. Предложенная структура оказалась не только прочной, но и стабильной при 37 °C и обеспечивала высокую жизнеспособность клеток в ране.

Выявленная в последние годы антивирусная и антибактериальная активность, а также противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства каррагинанов вызвали дополнительный всплеск биотехнологического и

фармацевтического интереса к ним как к ранозаживляющим биопокрытиям. Недостаточная механическая прочность этих ПС компенсируется добавлением различных природных или синтетических полимеров (поливинилпирролидон, полиэтилен оксид, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, камедь рожкового дерева) [25, 29].

В экспериментальных исследованиях были изучены ранозаживляющие свойства β -(1 \rightarrow 3) (1 \rightarrow 6) глюкан/каррагенановых гидрогелей. Присутствие в композиции каррагинана увеличивало пористость гелей и активировало прикрепление и пролиферацию фибробластов в опытах *in vivo* и *in vitro*, а раны заживали быстрее по сравнению с контролем [30].

Сообщается о разработке интеллектуального комбинированного раневого покрытия – рН-чувствительной гидрогелевой пленки на основе ковалентного связывания полисахарида κ -каррагинана, камеди рожкового дерева *Ceratonia siliqua* и экстракта клюквы [25]. В этой конструкции камедь рожкового дерева усиливала механические свойства каррагинанового гидрогеля. Другой компонент покрытия – богатый антоцианом экстракт клюквы, служит не только антибактериальным агентом, но и действует в качестве чувствительного датчика рН, изменяя свой цвет при появлении в раневой жидкости щелочной реакции, свидетельствующей о бактериальном инфицировании [25].

Разработана монослойная композитная пленка «Биокол» (ООО «Биокол РФ»), состоящая из 2 полимеров: биологического (смесь каррагинана, альгината натрия или кальция и метилцеллюлозы) и синтетического фторсодержащего полимера (трифторхлорэтилен), имеющая широкое применение.

Таким образом, благодаря почти идеальным физико-химическим свойствам, каррагинаны нашли широкое применение в качестве основы при конструировании раневых покрытий. Наличие в составе нескольких функциональных групп, высокая гидрофильность и сильный отрицательный заряд этих ПС позволяют в широких пределах модифицировать их свойства и усиливать биологическую активность.

Ульваны. Ульваны, относящиеся к группе сульфатированных гетерополисахаридов, являются одними из основных биополимеров, получаемых из клеточной стенки ряда представителей класса зеленых водорослей *Ulvales* [31].

Ульваны практически нерастворимы в органических растворителях [32, 33]. Это свойство ограничивает возможность химических модификаций ульванов, препятствует их потенциальной универсальности при конструировании раневых покрытий [31, 34]. Однако в растворах с высоким рН конформация этих ПС увеличивает межмолекулярные взаимодействия в ране, что позволяет получать гидрогели с высокой вязкостью [33]. Это качество дает возможность трансформировать гелеобразующие свойства этого ПС, манипулируя структурно-функциональными отношениями [32, 33].

Структурные особенности ульванов обуславливают необходимость при конструировании раневых покрытий, с одной стороны, решать задачу их предварительной модификации для придания нерастворимости, а с другой – повышения механических свойств гелей [34]. Вторая задача решается путем создания сложных гелевых ионотропных комплексов с катионными полимерами или неорганическими добавками, например, с борной кислотой, медью, кальцием, цинком, магнием [35].

Наличие в биохимическом профиле ульванов редких углеводов (идуроновой кислоты и сульфатированной рамнозы) является их отличительной особенностью от других ПС морских водорослей. Наличие рамнозы усиливает биологическую активность ульванов, особенно при лечении кожных патологий (влияет на биосинтетические пути в дерме), а также ранозаживляющие свойства (уменьшает бактериальную адгезию, стимулирует пролиферацию клеток, биосинтез коллагена) [36, 37].

Эти биологические свойства ульванов нашли применение при конструировании раневых повязок. Примером удачного использования физико-химических свойств этого ПС является разработка комплексного гидрогеля на основе ульвана и хитозана, который оказался более стабильным, чем гель из альгиновой кислоты и хитозана как в кислых, так и в щелочных условиях. Однако в модельных условиях этот комплекс уступал смеси гепарин-хитозан по антикоагулянтным свойствам [32].

Отметим, что по сравнению с другими ПС из морских водорослей исследования биологических свойств ульванов и их биотехнологического потенциала для создания раневых покрытий находятся на начальном этапе. Структурные особенности этих сложных биополимеров тре-

буют большего внимания и изучения их влияния на разных этапах ранозаживления для последующего использования в конкретных типах раневых покрытий.

Обсуждение. Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что в последние десятилетия проведено значительное количество экспериментальных и клинических исследований по изучению способности ПС морских водорослей (альгинатов, фукоиданов, каррагинанов, ульванов и др.) модулировать определенные фазы процесса заживления ран. Были выявлены их большие возможности воздействовать на очаг повреждения путем ингибирования воспаления, активации пролиферации фибробластов и ремоделирования тканей. Это влияние опосредуется множеством связанных механизмов, оказывающих синергетическое действие на общую эффективность местного лечения, что наиболее эффективно проявилось при использовании этих ПС.

Среди используемых в настоящее время раневых покрытий наиболее перспективными являются гидрогелевые покрытия благодаря наличию ряда специфических свойств. Гидрогели – трехмерные гидрофильные полимерные цепи, содержащие до 99 % воды. Трехмерная сетевая структура гидрогелей имитирует микроархитектонику внеклеточного матрикса нативной ткани, действует как физический барьер от бактерий, обеспечивая *in vivo* оптимальные условия для выживания клеток. Гидрофильность макромолекулярных сетей гидрогелей способствует контролю жидкости в ране, пластичность позволяет плотно прилегать к неровному краю раны и быть прочно зафиксированной, что снижает риск инфицирования, при этом макромолекулярные сети гидрогелей способны осуществлять воздухообмен. Гидрогели применимы на любой стадии ранозаживления, за исключением инфицированных ран и ран с обильным экссудатом [26, 38, 39].

Анализ многочисленных отечественных и зарубежных работ позволил обобщить основные требования к современным гидрогелевым раневым покрытиям для лечения ожоговых ран. В число основных требований входит способность минимальной адгезии к поверхности раны; адсорбционная активность для удаления избытка раневого экссудата и связанных с ним токсичных соединений; способность при необходимости оказывать гемостатическое действие;

способность поддерживать высокую влажность на раневой поверхности; эластичность и воздухопроницаемость; непроницаемость для микроорганизмов; способность обеспечивать теплоизоляцию; возможность использования без дополнительной фиксации; биологическая совместимость; способность подвергаться стерилизации и биоразлагаемость; достаточная дешевизна [26, 38, 40].

Конструктивная привлекательность гидрогелевых раневых покрытий усиливается включением в их состав различных лекарственных препаратов с антимикробной и противовоспалительной активностью, протеолитических ферментов, препаратов для регенерации ткани, факторов роста [26, 39].

В число гидрогелевых раневых покрытий входят таковые на основе ПС из морских водорослей или включающие ПС в качестве лечебных компонентов, часть из которых эффективно используется в клинической практике, а часть пока находится на стадии экспериментальных испытаний [2, 14, 26, 39].

Привлекательность использования ПС из морских водорослей при разработке гидрогелей связана с их высокой биологической активностью, биосовместимостью и биоразлагаемостью, малой токсичностью или ее отсутствием, а также возможностью физико-химической модификации их структуры. В целом уникальные химические и физические характеристики ПС морских водорослей и обуславливают их выраженные ранозаживляющие эффекты.

Заключение. Лечение и мониторинг ожоговых повреждений по-прежнему остается серьезной проблемой для гражданского здравоохранения и военной медицины.

Как известно, основные задачи местного лечения ожоговых ран, которые совпадают с таковыми при инфицированных ранах, формулируются следующим образом: в I стадии раневого процесса целью лечения является подавление инфекции в ране; нормализация местного гомеостаза (ликвидация гиперемии, ацидоза, избыточного протеолиза); активация отторжения некротических тканей, адсорбция токсического отделяемого раны, то есть продуктов микробного и тканевого распада. Во II и III стадиях лечение должно быть направлено на предотвращение вторичной контаминации с одновременным подавлением роста остаточной микрофлоры в ране; обеспечение протективно-

го действия в отношении регенерируемых тканей от механических повреждений, высушивания и т. д.; обеспечение активации обменных процессов в тканях и улучшение регионального кровотока, а также обеспечение направленной стимуляции репаративных процессов в ранах.

Ключевым компонентом местного лечения ожоговых ран является использование раневых повязок. Гидрогелевые повязки повсеместно используют для ускорения заживления ран благодаря их уникальным свойствам, позволяющим преодолеть ограничения существующих методов лечения ожогов. Установлено, что с позиций современной комбустиологии гидрогелевые покрытия являются новым типом повязок, перспективных для лечения ожогов, которые пока находятся на стадии экспериментальных испытаний. За последние десятилетия ПС морских водорослей зарекомендовали себя как привлекательная альтернатива синтетическим перевязочным материалам.

Такие уникальные свойства, как высокая биосовместимость, механическая прочность, гибкость, пористость и биodeградируемость де-

лают ПС из морских водорослей очень перспективными материалами в качестве каркаса для раневых покрытий. Важной особенностью этих биополимеров является их способность образовывать гидрогели в водных растворах. Высокая ранозаживляющая эффективность ПС из морских водорослей, обусловленная такими ключевыми свойствами, как антиоксидантные, иммуномодулирующие, антивирусные/антибактериальные, противовоспалительные, антикоагулянтные, определяет приоритет использования ПС в качестве лечебных компонентов раневых покрытий.

Благодаря этому на основе ПС разработано множество раневых покрытий различных форм и типов, учитывающих комплексный подход к лечению ран и широко применяемых в клинической практике для лечения ран различной этиологии, в том числе термических ожогов.

С учетом представленных в обзоре данных, раневые покрытия на основе ПС могут быть использованы как в качестве перевязочного средства первой помощи, так и на более поздних сроках лечения термической травмы.

Сведения об авторах:

Кузнецова Татьяна Алексеевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го НИИО ДФ ГНИИИ ВМ МО РФ, Россия, 690080, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100, Д; ORCID 0000-0002-4315-6959; e-mail: takuznets@mail.ru

Половов Сергей Федорович — кандидат медицинских наук, начальник 2-го НИИО ДФ ГНИИИ ВМ МО РФ; Россия, г. 690080, Владивосток, ул. Борисенко, 100, Д; доцент Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет (ДФУ), г. Владивосток; Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10; ORCID 0000-0001-9983-4299; e-mail: polovovsf@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Kuznetsova — Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of 1st Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation (DF GNIII VM MO RF), Russia, 690080, Vladivostok, Borisenko str., 100, D; ORCID 0000-0002-4315-6959; e-mail: takuznets@mail.ru

Sergey F. Polovov — Cand. of Sci. (Med.), Head of 2nd Far Eastern branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation (DF GNIII VM MO RF), 590080, Vladivostok, Borisenko str., 100, D; Associate Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University (FEFU), Vladivostok; Russia, 690922, Primorsky Territory, Vladivostok, Russian Island, Ayaks settlement, 10; ORCID 0000-0001-9983-4299; e-mail: polovovsf@mail.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: Вклад в концепцию и план исследования, подготовка и оформление рукописи — *Т.А. Кузнецова*; оформление рукописи, формирование порядка ссылок и списка литературы, заключительное редактирование — *С.Ф. Половов*.

Authors' contributions. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: *TAK* aided in the concept and plan of the study, manuscript preparation; *SFP* formation of the order of references and bibliography, final editing.

Соответствие принципам этики. Работа выполнена в рамках Госзадания № 121031000120-9 Министерства науки и высшего образования РФ

Adherence to ethical standards. This research project was supported by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation № 121031000120-9.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование. Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Funding. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Поступила /Received: 16.05.2023
Принята к печати/ Accepted: 25.08.2023
Опубликована / Published: 20.12.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии защиты населения и территорий Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в 2020 году». М.: МЧС России. ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), 2021. 264с. Протокол от 19 марта 2021 г. № 1 [The state report “On the state of the population and territories of the Russian Federation protection from emergency situations of natural and technogenic nature in 2020”. Moscow: Ministry of Emergency Situations of Russia. Federal State Budgetary Institution, 2021. 264 p. Protocol of March 19, 2021 № 1 (In Russ.)].
2. Bilal M., Iqbal H.M.N. Marine Seaweed Polysaccharides-Based Engineered Cues for the Modern Biomedical Sector. *Mar Drugs*, 2020, Vol. 18, No. 1, P. 7. doi:10.3390/md18010007
3. de Jesus Raposo M.F., de Moraes A.M., de Moraes R.M. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs*, 2015, Vol. 13, No. 5, pp. 2967–3028. doi:10.3390/md13052967
4. Ovington L. The Evolution of Wound Management. *Home Healthcare Nurse*, 2020, Vol. 20, No. 10 P.652-656. doi: 10.1097/00004045-200210000-00009
5. Park J.-H., Choi S.-H., Park S.-J., et al. Promoting Wound Healing Using Low Molecular Weight Fucoidan in a Full-Thickness Dermal Excision Rat Model. *Mar. Drugs*, 2017, Vol. 15, P. 112. doi: 10.3390/md150401125
6. Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Obluchinskaya E.D., Vuorela H. The pharmacokinetics of fucoidan after topical application to rats. *Mar Drugs*, 2019, Vol. 17, P. 687. doi: 10.3390/md17120687
7. Fitton H.J., Stringer D.S., Park A.Y., Karpiniec S.N. Therapies from Fucoidan: New Developments. *Mar Drugs*, 2019, Vol. 17, No. 10, P. 571. doi:10.3390/md17100571.
8. Wang L., Lee W., Oh J.Y., et al. Protective Effect of Sulfated Polysaccharides from Celluclast-Assisted Extract of *Hizikia fusiforme* Against Ultraviolet B-Induced Skin Damage by Regulating NF- κ B, AP-1, and MAPKs Signaling Pathways In Vitro in Human Dermal Fibroblasts. *Mar Drugs*, 2018, Vol. 16, P. 239. doi: 10.3390/md16070239
9. Pielez A. Temperature-dependent FTIR spectra of collagen and protective effect of partially hydrolysed fucoidan. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2014, Vol. 118, P. 287–293. doi: 10.1016/j.saa.2013.08.056
10. Murakami K., Ishihara M., Aoki H., et al. Enhanced healing of mitomycin C-treated healing-impaired wounds in rats with hydrosheets composed of chitin/chitosan, fucoidan, and alginate as wound dressings. *Wound Repair Regen*, 2010, Vol. 18, pp. 478–485. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00606.x
11. Yanagibayashi S., Kishimoto S., Ishihara M., et al. Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice. *Biomed. Mater. Eng.*, 2012, Vol. 22, pp. 301–310. doi: 10.3233/BME-2012-0720
12. O’Leary R., Rerek M., Wood E.J. Fucoidan modulates the effect of transforming growth factor (TGF)-beta1 on fibroblast proliferation and wound repopulation in in vitro models of dermal wound repair. *Biol Pharm Bull.*, 2004, Vol. 27, No. 2, pp. 266–270. doi: 10.1248/bpb.27.266
13. Kordjazi M., Shabanpour B., Zabihi E. et al. Sulfated polysaccharides purified from two species of padina improve collagen and epidermis formation in the rat. *Int J Mol Cell Med*, 2013, Vol. 2, No. 4, pp. 156–163. <http://ijmcmcd.org/article-1-103-en.html>
14. Murakami K., Aoki H., Nakamura S., et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. *Biomaterials*, 2010, Vol. 31, No. 1, pp. 83–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.031
15. Sezer A.D., Cevher E., Hatipoğlu F., et al. Preparation of fucoidan-chitosan hydrogel and its application as burn healing accelerator on rabbits. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008, Vol. 31, pp. 2326–2333. doi: 10.1248/bpb.31.2326
16. Feki A., Bardaa S., Hajji S., et al. Falkenbergia rufolanosa polysaccharide-poly (vinyl alcohol) composite films: A promising wound healing agent against dermal laser burns in rats. *Int J Biol Macromol*, 2020, Vol. 144, pp. 954–966. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.09.173
17. Aderibigbe B., Buyana B. Alginate in Wound Dressings. *Pharm*, 2018, Vol. 10, No. 2, pp. 42. doi:10.3390/pharmaceutics10020042
18. Boateng J., Burgos-Amador R., Okeke O., Pawar H. Composite alginate and gelatin-based bio-polymeric wafers containing silver sulfadiazine for wound healing. *Int. J. Biol. Macromol*, 2015, Vol. 79, pp. 63–71. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.048
19. Stoica A.E., Chircov C., Grumezescu A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules*, 2020, Vol. 25, No. 11. E2699. doi: 10.3390/molecules25112699
20. McBride C. A., Kimble R. M., Stockton K. A. Prospective randomised controlled trial of Algisite™ M, Cuticerin™, and Sorbact® as donor site dressings in paediatric split-thickness skin grafts. *Burns Trauma*, 2018, Vol. 6, pp. 33. doi:10.1186/s41038-018-0135-y
21. Rezvanian M., Amin M.C., Ng S.F. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. *Carbohydr. Polym*, 2016, Vol. 137, pp. 295–304. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.10.091

22. Catanzano O., D'Esposito V., Acierno S., et al. Alginate-hyaluronan composite hydrogels accelerate wound healing process. *Carbohydr Polym*, 2015, Vol. 131, pp. 407–414. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.05.081
23. Xie H., Chen X., Shen X., et al. Preparation of chitosan-collagen-alginate composite dressing and its promoting effects on wound healing. *Int. J. Biol. Macromol*, 2018, Vol. 107, pp. 93–104. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.142
24. Yegappan R., Selvaprithiviraj V., Amirthalingam S., Jayakumar R. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. *Carbohydr Polym*, 2018, Vol. 198, pp. 385–400. doi: 10.1016 / j. carbpol.2018.06.086
25. Zepon K.M., Martins M.M., Marques M.S., et al. Smart wound dressing based on κ -carrageenan/locust bean gum/cranberry extract for monitoring bacterial infections. *Carbohydr Polym*, 2019, Vol. 206, pp. 362–370. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.11.014
26. Lokhande G., Carrow J.K., Thakur T., et al. Nanoengineered injectable hydrogels from kappa-carrageenan and two-dimensional nanosilicates for wound healing application. *Acta Biomaterialia*, 2018, Vol. 70, pp. 35–47. doi: 10.1016/j.actbio.2018.01.045
27. Tytgat L., Van Damme L., Ortega Arevalo M.D.P., et al. Extrusion-based 3D printing of photo-crosslinkable gelatin and κ -carrageenan hydrogel blends for adipose tissue regeneration. *Int J Biol Macromol*, 2019, Vol. 140, pp. 929–938. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.124
28. Li J., Yang B., Qian Y., et al. Iota-carrageenan/chitosan/gelatin scaffold for the osteogenic differentiation of adipose-derived MSCs *in vitro*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2015, Vol. 103, No. 7, pp. 1498–1510. doi: 10.1002/jbm.b.33339.
29. El-Fawal G.F., Yassin A.M., El-Deeb N.M. The novelty in fabrication of polyvinyl alcohol/ κ -Carrageenan hydrogel with *Lactobacillus bulgaricus* extract as antiinflammatory wound dressing agent. *AAPS Pharm.SciTech*, 2017, Vol. 18, No. 5, pp. 1605–1616. doi: 10.1208/s12249-016-0628-6
30. Niar A.V., Raman M., Doble M. Cyclic β -(1 \rightarrow 3) (1 \rightarrow 6) glucan/carrageenan hydrogels for wound healing applications. *RSC Advances*, 2016, Vol.33, No. 3, pp. 98545–98553. doi:10.1039/C6RA23386D
31. Tziveleka L.A., Ioannou E., Roussis V. Ulvan, a bioactive marine sulphated polysaccharide as a key constituent of hybrid biomaterials: A review. *Carbohydr Polym*, 2019, Vol. 218, pp. 355–370. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.074
32. Kanno K., Akiyoshi K., Nakatsuka T., et al. Biocompatible hydrogel from a green tide-forming chlorophyta. *J. Sustainable Dev*, 2012, Vol. 5, No. 4, pp. 38–45.
33. Toskas G., Hund R.D., Laourine E., et al. Nanofibers based on polysaccharides from the green seaweed *Ulva rigida*. *Carbohydr. Polym*, 2011, Vol. 84, pp. 1093–1102. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.04.045
34. Kidgell J.T., Magnusson M., de Nys R., Glasson C.R.K. Ulvan: A systematic review of extraction, composition and function. *Algal Research*, 2019, Vol. 39, pp. 101422. doi: 10.1016/j.algal.2019.101422.
35. Glassonaian C.R.K., Sims I.M., Carnachan S.M., et al. A cascading biorefinery process targeting sulfated polysaccharides (ulvan) from *Ulva ohnoi*. *Algal Research*, 2017, Vol. 27, pp. 383–391. doi: 10.1016/j.algal.2017.07.001
36. Nardelli A.E., Chiozzini V.G., Braga E.S., et al. Integrated multi-trophic farming system between the green seaweed *Ulva lactuca*, mussel, and fish: a production and bioremediation solution. *J Appl Phycol*, 2019, Vol. 31, pp. 847–856. doi: 10.1007/s10811-018-1581-4
37. Adrien A., Bonnet A., Dufour D., et al. Pilot production of ulvans from *Ulva* sp. and their effects on hyaluronan and collagen production in cultured dermal fibroblasts. *Carbohydr Polym*, 2017, Vol. 157, pp. 1306–1314. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.11.014
38. Jovic T.H., Kungwengwe G., Mills A.C., Whitaker I.S. Plant-Derived Biomaterials: A Review of 3D Bioprinting and Biomedical Applications. *Front. Mech. Eng.*, 2019, Vol. 5, pp. 9. doi: 10.3389/fmech.2019.00019
39. Zhang L., Ma Y., Pan X., et al. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly (γ -glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing. *Carbohydr Polym*. 2018, Vol. 180, pp. 168–174. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.10.036
40. Vowden K., Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)*, 2017, Vol. 35, Issue 9, pp. 489–494. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.005