

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1629150>

# Системы доставки факторов роста и цитокинов при лечении хронической кожной раны

Г.П. Чупрынин, Н.В. Колесникова, К.И. Мелконян

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

## АННОТАЦИЯ

Хронические раны представляют собой актуальную проблему из-за своего широкого распространения, высокого уровня смертности, а также трудного и дорогостоящего лечения. Отличительными особенностями незаживающих ран являются длительная стадия воспаления, дисфункция регуляции иммунных клеток и дисбаланс секреции факторов роста и цитокинов, что приводит к нарушению процессов заживления и восстановления функций кожного покрова. Современные исследования демонстрируют важность изучения влияния факторов роста и цитокинов на процесс репарации хронических ран кожи и разработки способов их применения в комплексном лечении путём точной доставки данных биологически активных веществ в зону повреждения. В этой связи различные типы носителей и инкапсулирующих форм представляют собой перспективную и эффективную систему доставки лекарств. Они оказывают стимулирующее воздействие на процессы заживления ран, обеспечивают управляемое высвобождение и защиту включённых в них биоактивных молекул от разложения протеазами. В данном обзоре рассматривается роль иммунных клеток в патогенезе хронических ран кожи и их взаимодействия с цитокинами и факторами роста в репаративном процессе хронических повреждений кожи, а также оцениваются современные подходы к использованию различных биоматериалов для доставки цитокинов, которые, с одной стороны, обеспечивают их удержание, стабилизацию и защиту от деградации, а с другой — способствуют закрытию и заживлению раневой поверхности.

**Ключевые слова:** хроническая рана; иммуномодулирующая терапия; повреждения кожи; цитокины; системы доставки.

## Как цитировать:

Чупрынин Г.П., Колесникова Н.В., Мелконян К.И. Системы доставки факторов роста и цитокинов при лечении хронической кожной раны // Цитокины и воспаление. 2023. Т. 20, № 4. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/C1629150>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI629150>

# Delivery systems for growth factors and cytokines in the treatment of chronic skin wounds

Gleb P. Chuprynin, Natalia V. Kolesnikova, Karina I. Melkonian

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

## ABSTRACT

Chronic wounds are characterized by a wide prevalence, high mortality rate, complex and expensive treatment. Characteristic features of non-healing wounds are prolonged inflammation, dysfunction of immune cell regulation, and imbalance in the secretion of growth factors and cytokines. All this leads to impaired healing processes and restoration of skin functions. Current research demonstrates the importance of studying the influence of growth factors and cytokines on the process of repair of chronic skin wounds, and the importance of developing ways to use integrated therapies to deliver bioactive substances to injury site. Different types of encapsulating forms represent a promising and effective system for the delivery of drugs that have a stimulating effect on the wound healing process. Hydrogels provide controlled release and protect bioactive molecules from protease degradation. This review examines the role of immune cells in the pathogenesis of chronic skin wounds and their interactions with cytokines and growth factors in the reparative process of chronic skin injuries. The review article evaluates modern approaches to the use of various biomaterials for the delivery of cytokines, which, on the one hand, ensures their retention, stabilization and protection from degradation, and on the other hand, promotes the closure and healing of the wound surface.

**Keywords:** chronic injury; immunomodulatory therapy; skin injuries; cytokines; delivery systems.

## To cite this article:

Chuprynin GP, Kolesnikova NV, Melkonian KI. Delivery systems for growth factors and cytokines in the treatment of chronic skin wounds. *Cytokines and Inflammation*. 2023;20(4):5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/CI629150>

Submitted: 15.03.2024

Accepted: 06.08.2024

Published online: 14.08.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с определением Европейского общества восстановления тканей (European tissue repair society) хроническая рана характеризуется как «не заживающая в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации» [1]. Установлено, что хронические раны оказывают такое же негативное влияние на качество жизни, как и заболевания сердца и почек [2, 3]. К сопутствующим причинам возникновения хронизации раны относят старение, ожирение, сахарный диабет, сенсорные нейропатии, аутоиммунные заболевания или сердечно-сосудистые расстройства [4].

Особенностью этих ран является чрезмерная длительность стадии воспалительного ответа, вследствие чего в очаге воспаления происходит увеличение количества моноцитарно-макрофагальных клеток в сочетании с ростом экспрессии провоспалительных цитокинов и нарушением их нормального соотношения [5]. Кроме того, в области раны наблюдается нарушение кровообращения, чрезмерная протеолитическая активность, снижение активности ингибиторов протеаз, низкая экспрессия фиброгенных факторов роста и нарушение формирования нормальной соединительной ткани [6].

Клетки врождённого иммунитета кожи (дендритные клетки, макрофаги,  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, тучные клетки, естественные киллеры) играют важную роль в формировании воспалительного микроокружения и в регуляции реэпителизации [7]. При этом немаловажную роль играет изменение фенотипа макрофагов с провоспалительного М1 на противовоспалительный М2, которому присущи функции хемотаксиса и секреции, обеспечение удаления тканевого детрита из зон повреждений и продукция ростовых трофических факторов, что способствует заживлению кожных ран [8]. Таким образом, заживление кожных ран представляет собой сложный процесс, в котором участвуют различные иммунные и неиммунные клетки, продуцирующие и секретирующие цитокины, хемокины и факторы роста, регулирующие различные этапы процесса заживления [9–11].

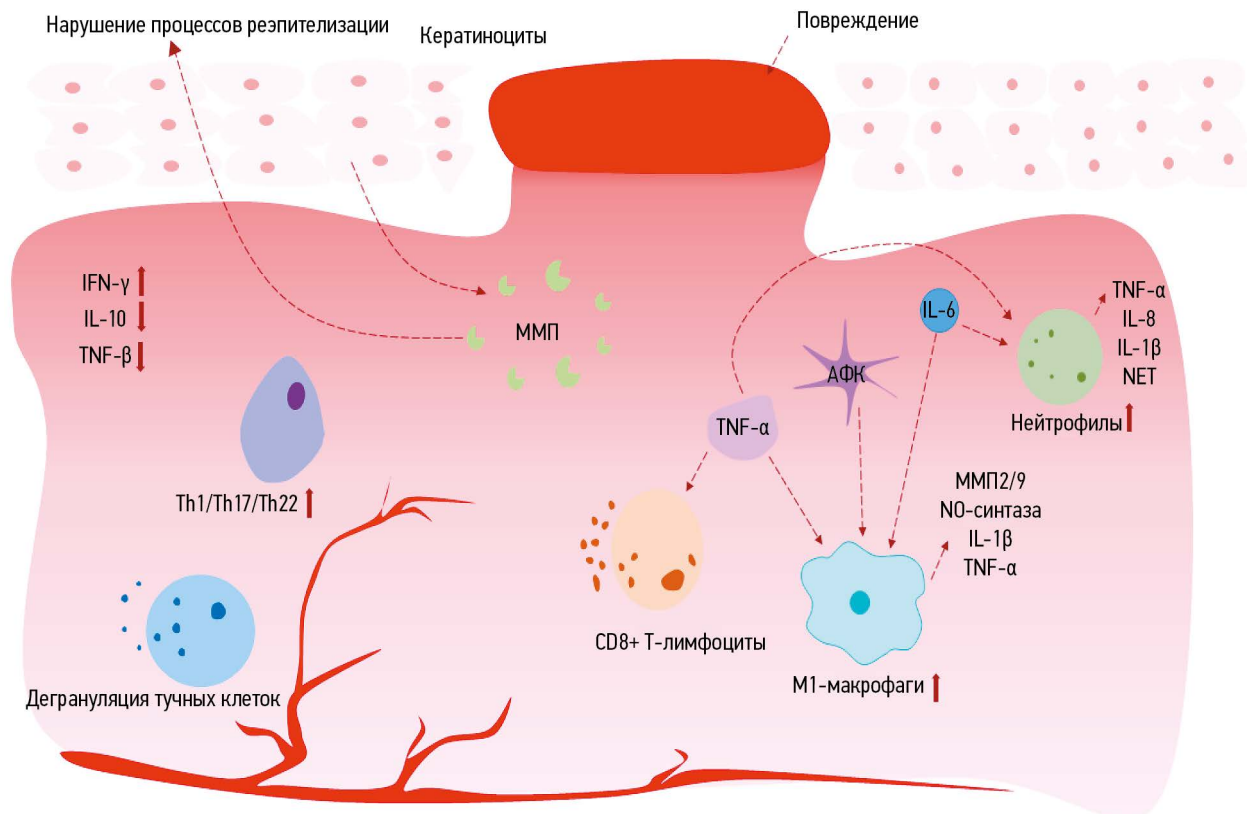
## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ КОЖНОЙ РАНЫ

При хроническом заживлении повреждений кожного покрова наблюдается повышение количества макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, а также снижение количества лимфоцитов и дендритных клеток в течение длительной воспалительной стадии. Особенно важна роль макрофагов при формировании рубцовой ткани, так как они оказывают существенное влияние на процесс заживления ран. В случае нормального процесса заживления происходит своевременное изменение соотношения фенотипов макрофагов с провоспалительного фенотипа М1, индуцирующего секрецию TNF, IL-1, IL-6, IL-12 и матричных

металлопротеиназ (ММП), в сторону противовоспалительного фенотипа М2, стимулирующего прорегенеративные процессы, секрецию аргиназ, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), хемокина CCL18, IL-10. При нарушении баланса и смены фенотипов макрофагов происходит аккумуляция провоспалительных макрофагов, что способствует повышению уровней воспалительных цитокинов и устойчивому преобладанию макрофагов фенотипа М1. Однако изменение баланса макрофагов М1–М2 в сторону противовоспалительного фенотипа также вызывает негативные последствия при заживлении ран в виде фиброгенеза или образования гипертрофических рубцов [12].

Для воспаления при хронической ране характерно длительное сохранение жизнеспособных нейтрофилов, которые запускают апоптическую гибель клеток и последующий эффероцитоз. В случае длительного присутствия нейтрофилов в ране происходит увеличение активности ММП, которые оказывают разрушительное воздействие на внеклеточный матрикс, что препятствует заживлению раны. Лимфоциты также выполняют важную роль в процессах восстановления повреждений кожного покрова, участвуя в ключевых этапах заживления. Миграция Т-лимфоцитов или Т-клеток в область раны характеризуется постепенным усилением их присутствия [13, 14]. При этом у людей с диабетическими язвами наблюдается рост количества Т-клеток (популяции Th1, Th17 и Th22), поддерживающих провоспалительную среду в незаживающей ране посредством секреции сигнальных цитокинов и хемокинов [15, 16]. Регуляторные Т-клетки выполняют в основном противовоспалительную функцию благодаря выработке противовоспалительных медиаторов, регуляции активации фагоцитов, что ведёт к поддержанию равновесия между иммунным гомеостазом и воспалением, а также способствует заживлению тканей [17].  $\gamma\delta$ Т-клетки продуцируют ряд цитокинов и факторов роста (инсулиновый фактор роста IGF-1, факторы роста — фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста кератиноцитов (KGF)), которые стимулируют миграцию лимфоцитов в очаг повреждения и воздействуют на кератиноциты и их пролиферативную активность [18].

Следует отметить роль неиммунных клеток, в частности кератиноцитов и фибробластов, которые играют важную роль на раннем этапе заживления при проникновении микроорганизмов и контаминации раны. Кератиноциты продуцируют цитокины и хемокины [IL-1, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  и MCP-1 (CCL2)], иницируют и привлекают иммунные клетки, а также непосредственно уничтожают патогены [19]. Кроме того, эти клетки могут выполнять функцию ограничения воспалительной фазы, что необходимо для активации процессов пролиферации. При хроническом воспалении происходит повреждение функционального состояния кератиноцитов и они находятся в гиперпролиферативном состоянии, не мигрируют и не участвуют в реэпителизации [20]. Общая схема хронического воспалительного процесса в коже представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Общая схема иммунного ответа при хроническом воспалении кожного покрова (по К. Raziyeva и соавт. [16]). Обозначения на рисунке: ММП — матриксные металлопротеиназы; АФК — активные формы кислорода; TNF — фактор некроза опухоли; NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки.

**Fig. 1.** The general scheme of the immune response in chronic skin inflammation (according to K. Raziyeva et al. [16]). Legend in the figure: MMP — matrix metalloproteinase; АФК — reactive oxygen species; TNF — tumor necrosis factor; NET — neutrophil extracellular traps.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЦИТОКИНОВ ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Существующие традиционные подходы к лечению хронических ран включают в себя применение антибиотиков, частую смену раневых повязок, хирургическую обработку некротической или инфицированной ткани, аутопластику кожным лоскутом [21, 22]. Однако такие методы терапии не лишены существенных недостатков в виде побочных эффектов от системного применения антибиотиков и дополнительного травмирования раны из-за аутопластики, что не способствует нормализации микроокружения в хронической ране, а следовательно, не является эффективным способом предотвращения хронического воспаления и стабилизации процессов заживления [23].

Между тем расширение представлений о роли иммунной системы в процессе заживления хронических ран стало причиной многочисленных современных исследований, направленных на разработку иммуномодулирующих терапевтических стратегий. Использование иммуномодуляторов позволяет контролировать и модулировать иммунные реакции с целью подавления стадии продолжительного воспаления, формирования противовоспалительной

среды и ускорения процесса заживления ран. При этом известно о применении ряда факторов роста и цитокинов (EGF, PDGF, TGF, VEGF, IGF-1, IL-5, IL-2 и др.) в лечении хронических язв, ожогов или ран, как в виде прямого их введения в область раны, так и включения в различные биоматериалы [24, 25]. При этом стоит учесть, что прямое внесение цитокинов или факторов роста недостаточно эффективно из-за их быстрой биодegrадации в агрессивной среде в области раны, последующей потери биологической активности [26]. Помимо этого, ключевым недостатком свободных биоактивных веществ является их неконтролируемое высвобождение. Например, однократное введение часто неспособно обеспечить продолжительную стимуляцию процесса заживления ран, а многократное введение может привести к нежелательным побочным эффектам, включая возможный онкогенез [27]. В связи с этим для обеспечения контролируемой доставки цитокинов и факторов роста прибегают к различным биосовместимым материалам [28]. Ряд работ посвящён исследованию иммуностропных эффектов цитокинов и факторов роста при контролируемом высвобождении и инкапсуляции их в биоматериалы и представлен в Приложении 1.

Использование биоматериалов для доставки цитокинов обеспечивает их удержание, стабилизацию и защиту

от быстрой деградации, а важным преимуществом является возможность закрытия раневой поверхности [46]. В качестве перспективных биоматериалов, ориентированных на доставку и контролируемое высвобождение факторов роста и цитокинов, задействуют различные гидрогелевые покрытия [47].

Гидрогели имеют способность обеспечивать и поддерживать влажную среду для сухих ран, а также обладают эластичностью и охлаждающим эффектом [48]. Кроме того, гидрогели легко наносить в область раны и удалять после заживления ран, не вызывая при этом новых повреждений. Однако гидрогели не лишены и недостатков: в сравнении с другими типами повязок они имеют слабую способность к абсорбции экссудата из-за высокого содержания воды, а в набухшем состоянии гидрогели имеют низкую механическую прочность, неоднородность и представляют собой слабый антибактериальный барьер [49]. Несмотря на это, их применение при терапии повреждений кожного покрова демонстрируется во многих работах, в том числе и при лечении хронических ран, оказывая положительное воздействие на процессы заживления. Так, например, исследования иммуномодулирующего эффекта факторов роста фибробластов (bFGF и aFGF) при терапии кожных ран показали положительное воздействие на заживление и процессы пролиферации фибробластов с ингибированием воспаления и стимуляцией васкуляризации [29–34]. Применение при этом различных гидрогелей демонстрирует их потенциальную эффективность и пригодность в качестве системы доставки цитокинов. Так, биоинспирированные гидрогели, полученные из комбинации пептина, гуммиарабика и дигидрата хлорида кальция ( $\text{CaCl}_2$ ), обеспечивали стабильное и контролируемое высвобождение bFGF, что стимулировало пролиферативную активность фибробластов, улучшало реэпителизацию и образование коллагена [29]. Сходные результаты получены и при включении в карбомер-гидрогеля человеческого кислотного фактора роста фибробластов (rh-aFGF). При этом сравнительное исследование гидрогеля rh-aFGF-карбомер 940 и раствора rh-aFGF выявило лучшие показатели биостабильности у гидрогелевой формы rh-aFGF. Наряду с этим из-за оптимальных физических свойств гидрогель rh-aFGF-карбомер 940 обеспечивал двустороннюю проницаемость для воды и газов и проявил антибактериальные свойства, сохраняя при этом влажную среду. Применение rh-aFGF-карбомерного гидрогеля показало улучшение заживления при ожоговых и полнослойных ранах у крыс с сахарным диабетом [34]. Кроме того, комбинированный гидрогель на основе хитозана и нанокристаллов целлюлозы (ННК), при добавлении в него EGF, оказал положительное воздействие на заживление иссечённых ран кожи. Так, модификация ННК гидрогелем демонстрировала стабильное высвобождение EGF в месте раны, а регулируемое высвобождение EGF из гидрогеля показало значительно более быструю эффективность заживления ран в сравнении с гидрогелем, не нагруженным EGF, за счёт значительного

и более быстрого образования грануляционной ткани и отложения коллагена [38].

Помимо этого, инкапсуляция факторов роста демонстрирует сходные позитивные результаты при терапии ран кожного покрова, обеспечивая стабилизацию и защиту от быстрой деградации. Так, инкапсуляция bFGF комплексом липосом усилила проникновение bFGF в рану и обеспечила его стабильность, а также увеличила проницаемость инкапсулированного bFGF для здоровой кожи, перенося большую часть bFGF в более глубокие слои дермы. При терапии ожоговых ран добавление SP-bFGF-SF-LIP оказало стимулирующее воздействие на волосные фолликулы, скорость их роста и морфологическую структуру, наблюдалось предотвращение образования рубцов [30].

Исследование добавления экзогенного IGF-1 в раны у мышей с сахарным диабетом демонстрировало положительный эффект в заживлении ран [41]. Замедленное высвобождение IGF-1, за счёт инкапсуляции в фибриновую плёнку, оказывало ингибирующее действие на сигнальные пути, связанные с IGF-1R, такие как Shc, IRSs, PI3K и Akt. Было обнаружено, что инкапсулированный IGF-1 плёнкой на основе фиброина стимулирует процессы реэпителизации, ангиогенеза и закрытие раны лучше, чем свободный IGF-1 или инкапсулированный в гидроколлоиде. Таким образом, подбор эффективной системы доставки, обеспечивающей контролируемое высвобождение IGF-1 и его оптимальную биodeградацию, является перспективным методом, способным обеспечить стимуляцию и нормализацию процессов заживления раны, сокращение сроков реэпителизации и образования новых кровеносных сосудов.

К важным факторам, повышающим эффективность терапии хронической раны, также можно отнести стимуляцию ангиогенеза. Например, использование хемокина CXCL12 (SDF-1), инкапсулированного в липосомы, приводило к улучшению клеточной пролиферации в дерме у мышей с сахарным диабетом. В сравнении со свободным CXCL12, комбинация инкапсулированного в липосомы CXCL12 выражалась в более длительной пролиферации резидентных иммунных клеток, благодаря поддержанию биологической активности и высвобождения CXCL12. Кроме этого, в сравнении с несвязанным хемокином, липосомы с CXCL12 приводили к образованию более крупных кровеносных сосудов и к снижению сроков реэпителизации. Уровень экспрессии маркера миофибробластов ( $\alpha$ -SMA) был выше в условиях добавления CXCL12 и липосом, чем с другими группами [42]. Стратегия применения липосом для увеличения сроков биodeградации, контролируемого высвобождения CXCL12 является перспективным способом для терапевтических стратегий доставки на основе гидрогеля для клинического применения при заживлении ран. При этом задействование инкапсулированного хемокина CXCL12 в сочетании с комплексной системой липосома-гидрогель продемонстрировало его способность

контролировать высвобождение и поддерживать локальную концентрацию биологически активного CXCL12 на уровнях, способствующих стимуляции пролиферации МСК [43]. Обнаруженная способность модуляции внутриклеточной передачи сигналов и воздействия на миграцию МСК может найти своё потенциальное применение при разработке новых способов эффективной доставки цитокинов с помощью гидрогелей для иммунотерапии хронических ран и стимуляции процессов заживления кожных ран.

Исследование комбинации фактора роста кератиноцитов 2 (KGF-2) с фактором роста фибробластов 21 (FGF-21), инкапсулированных в гидрогель на основе полоксамера 407, который обеспечивает их замедленное высвобождение, продемонстрировало положительное влияние на процесс заживления ожоговой раны у крыс с сахарным диабетом [44]. Было выявлено, что сочетание данных факторов роста привело к утолщению эпидермального слоя в сравнении с другими группами и контролем, стимуляции клеточной пролиферации и миграции, усилению выработки коллагена, TGF- $\beta$ , VEGF и CD31, уменьшению уровня экспрессии аннексина V, что обуславливало снижение воспаления, ингибирование апоптоза и ускорение реэпителизации ожоговой раны.

Наряду с этим сочетание наночастиц фибрина и KGF (FGF-7) также оказало положительный эффект при заживлении ран полнослойного повреждения у мышей [45]. Сочетание KGF (FGF-7) с наночастицами фибрина демонстрировало, что инкапсуляция и контролируемое высвобождение позволяет эффективнее реализовывать применение факторов роста для стимуляции процесса заживления, ингибирования воспаления и регуляции межклеточных взаимодействий.

В настоящее время в клинической практике используются препараты, содержащие цитокины и факторы роста: интерферон-альфа-2b и депротеинизированный гемодериват крови телят, а также проводятся клинические исследования цитокинсодержащих препаратов или биоматериалов в комбинации с ними для лечения хронических ран [50–55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факторы роста и цитокины выступают в качестве ключевого звена в процессах регуляции и координации заживления ран. Дисбаланс или нарушение их синтеза и секреции часто становится причиной длительно не заживающей или хронической раны. Нормализация заживления ран определяется строгим регулированием этих агентов, а также благоприятной раневой средой. В острой ране существует контролируемое и динамичное изменение пространственно-временного взаимодействия факторов роста, цитокинов и хемокинов, что приводит к своевременному заживлению и восстановлению функционального состояния кожи.

В случае хронической раны происходит нарушение динамики иммунных процессов и этапов заживления с остановкой на хроническом воспалительном ответе. Из-за этого высокая протеолитическая активность, поддерживаемая воспалительными клетками, инфильтрирующими участок раны, а также длительная активация провоспалительных цитокинов и хемокинов ингибируют нормальное течение заживления ран. Эта среда способствует деградации различных факторов роста и цитокинов в области раны, вызывая дисбаланс и нарушение их функций.

Важным аспектом концепции заживления хронических ран кожного покрова является исследование роли, способов применения и доставки факторов роста и цитокинов при местном лечении. В качестве перспективной и эффективной системы доставки лекарств выступают различные гидрогели, которые могут способствовать заживлению ран, контролируемому высвобождению и защищать биоактивные молекулы от деградации протеазами. Гидрогели можно отнести к наиболее подходящей форме для доставки и контролируемого высвобождения цитокинов и факторов роста благодаря их способности к поддержанию влажной среды, оптимизации сроков биодеградации, возможности к модификации для включения конкретных биоактивных веществ или клеточных линий.

Все это демонстрирует перспективность и актуальность продолжающихся и проведённых исследований, сосредоточенных на новых методах синтеза гидрогелей для модуляции адаптивных иммунных ответов. Можно предположить, что многофункциональные гидрогелевые повязки ускорят разработку новых продуктов для применения в лечении хронических ран. Для клинического применения эти системы доставки должны быть адаптированы к конкретным показаниям к ранам и правильной фазе заживления. Факторы роста и цитокины должны доставляться контролируемым образом, направленным на конкретные нарушения заживления или рубцевания. Весьма перспективными можно считать дальнейшие исследования по определению наиболее подходящих систем доставки для конкретных ран с оценкой их клинической эффективности по сравнению с другими современными подходами лечения хронических или длительно не заживающих ран.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Приложение 1.** Репаративный эффект цитокинов, включённых в различные биоматериалы.



**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Г.П. Чупрынин — сбор и анализ литературы, написание статьи; Н.В. Колесникова — разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта; К.И. Мелконян — написание и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Appendix 1.** Reparative effect of cytokines included in various biomaterials.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаин Ю.М., Герасименко М.А., Шахрай С.В., и др. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны // *Инновационные технологии в медицине*. 2017. Т. 4. С. 208–222. EDN: ZWJFYT
2. Kapp S., Miller C., Santamaria N. The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat // *Journal of Clinical Nursing*. 2018. Vol. 27, N 1-2. P. 182–192. doi: 10.1111/jocn.13870
3. Heras K.L., Igartua M., Santos-Vizcaino E., Hernandez R.M. Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions // *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 328. P. 532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039
4. Славников И.А., Дундаров З.А., Ярец Ю.И. Клинико-морфологические особенности острых и хронических ран // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021. Т. 19, № 1. С. 55–63. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-55-63
5. Bowers S., Franco E. Chronic wounds: evaluation and management // *American Family Physician*. 2020. Vol. 101, N 3. P. 159–166.
6. Kathawala M.H., Ng W.L., Liu D., et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities // *Tissue Engineering. Part B, Reviews*. 2019. Vol. 25, N 5. P. 429–444. doi: 10.1089/ten.teb.2019.0019
7. Cañedo-Dorantes L., Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review // *International Journal of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 3706315. doi: 10.1155/2019/3706315
8. Cutolo M., Campitiello R., Gotelli E., et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 867260. doi: 10.3389/fimmu.2022.867260
9. Karppinen S.-M., Heljasvaara R., Gullberg D., Tasanen K., Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring // *F1000Research*. 2019. Vol. 8. P. 787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1
10. Sorg H., Sorg C.G.G. Skin wound healing: of players, patterns, and processes // *European Surgical Research*. 2023. Vol. 64, N 2. P. 141–157. doi: 10.1159/000528271
11. Мелконян К.И., Алексеенко С.Н., Быков И.М. Сравнительная оценка эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы: доклиническое экспериментальное исследование // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023. Т. 30, № 6. С. 15–27. doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-6-15-27
12. Aitchison S.M., Frentiu F.D., Hurn S.E., Edwards K., Murray R.Z. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). G.P. Chuprynin — literature collection and analysis, article writing; N.V. Kolesnikova — development of research concept and design, final version approval; K.I. Melkonian — article writing and editing.

- dysfunction in diabetic wounds // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 16. P. 4917. doi: 10.3390/molecules26164917
13. Short W.D., Wang X., Keswani S.G. The role of T lymphocytes in cutaneous scarring // *Advances in Wound Care*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 121–131. doi: 10.1089/wound.2021.0059
14. Papadopoulou M., Sanchez Sanchez G., Vermijlen D. Innate and adaptive  $\gamma\delta$  T cells: How, when, and why // *Immunological Reviews*. 2020. Vol. 298, N. 1. P. 99–116. doi: 10.1111/imr.12926
15. Morton L.M., Phillips T.J. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 74, N 4. P. 589–605. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068
16. Raziyeveva K., Kim Y., Zharkinbekov Z., et al. Immunology of acute and chronic wound healing // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, N 5. P. 700. doi: 10.3390/biom11050700
17. Song J., Hu L., Liu B., et al. The emerging role of immune cells and targeted therapeutic strategies in diabetic wounds healing // *Journal of Inflammation Research*. 2022. Vol. 15. P. 4119–4138. doi: 10.2147/JIR.S371939
18. Galkowska H., Wojewodzka U., Olszewski W.L. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers // *Wound Repair and Regeneration*. 2006. Vol. 14, N 5. P. 558–565. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x
19. Cruz M.S., Diamond A., Russell A., et al. Human  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells in skin immunity and disease // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1304. doi: 10.3389/fimmu.2018.01304
20. Las Heras K., Igartua M., Santos-Vizcaino E., Hernandez R.M. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions // *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 328. P. 532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039
21. Eriksson E., Liu P.Y., Schultze G.S., et al. Chronic wounds: Treatment consensus // *Wound Repair and Regeneration*. 2022. Vol. 30, N 2. P. 156–171. doi: 10.1111/wrr.12994
22. Nakkala J.R., Li Z., Ahmad W., Wang K., Gao C. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases // *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 123. P. 1–30. doi: 10.1016/j.actbio.2021.01.025
23. Heydari P., Kharaziha M., Varshosaz J., Javanmard S.H. Current knowledge of immunomodulation strategies for chronic skin wound repair // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. 2022. Vol. 110, N 2. P. 265–288. doi: 10.1002/jbm.b.34921

- 24.** Catanzano O., Quaglia F., Boateng J.S. Wound dressings as growth factor delivery platforms for chronic wound healing // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021. Vol. 18, N 6. P. 737–759. doi: 10.1080/17425247.2021.1867096
- 25.** Mazini L., Rochette L., Hamdan Y., Malka G. Skin immunomodulation during regeneration: emerging new targets // *Journal of Personalized Medicine*. 2021. Vol. 11, N 2. P. 85. doi: 10.3390/jpm11020085
- 26.** Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing // *Burns & Trauma*. 2019. Vol. 7. P. 10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1
- 27.** Park J.W., Hwang S.R., Yoon I.-S. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration // *Molecules*. 2017. Vol. 22, N 8. P. 1259. doi: 10.3390/molecules22081259
- 28.** Hachim D., Whittaker T.E., Kim H., Stevens M.M. Glycosaminoglycan-based biomaterials for growth factor and cytokine delivery: Making the right choices // *Journal of Controlled Release*. 2019. Vol. 313. P. 131–147. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.018
- 29.** Zhang X., Kang X., Jin L., et al. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF) // *International Journal of Nanomedicine*. 2018. Vol. 13. P. 3897–3906. doi: 10.2147/ijn.s168998
- 30.** Xu H.L., Chen P.P., Wang L.-F., et al. Skin-permeable liposome improved stability and permeability of bFGF against skin of mice with deep second degree scald to promote hair follicle neogenesis through inhibition of scar formation // *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2018. Vol. 172. P. 573–585. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.09.006
- 31.** Joshi A., Xu Z., Ikegami Y., et al. Exploiting synergistic effect of externally loaded bFGF and endogenous growth factors for accelerated wound healing using heparin functionalized PCL/gelatin co-spun nanofibrous patches // *Chemical Engineering Journal*. 2021. Vol. 404. P. 126518. doi: 10.1016/j.cej.2020.126518
- 32.** Liu T., Dan W., Dan N.A. et al. A novel grapheme oxide-modified collagen-chitosan bio-film for controlled growth factor release in wound healing applications // *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2017. Vol. 77. P. 202–211. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.256
- 33.** Wu J., Zhu J., He C., et al. Comparative study of heparin-polyoxamer hydrogel modified bFGF and aFGF for in vivo wound healing efficiency // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2016. Vol. 8, N 29. P. 18710–18721. doi: 10.1021/acsami.6b06047
- 34.** Hui Q., Zhang L., Yang X., et al. Higher biostability of rh-aFGF-carbomer 940 hydrogel and its effect on wound healing in a diabetic rat model // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018. Vol. 4, N 5. P. 1661–1668. doi: 10.1021/acsbiomaterials.8b00011
- 35.** Jeong S., Kim B., Park M., et al. Improved diabetic wound healing by EGF encapsulation in gelatin-alginate coacervates // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 334. doi: 10.3390/pharmaceutics12040334
- 36.** Mariia K., Arif M., Shi J., et al. Novel chitosan-ulvan hydrogel reinforcement by cellulose nanocrystals with epidermal growth factor for enhanced wound healing: In vitro and in vivo analysis // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 183. P. 435–446. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.156
- 37.** Mohanty C., Pradhan J. A human epidermal growth factor-curcumin bandage bioconjugate loaded with mesenchymal stem cell for in vivo diabetic wound healing // *Materials Science and Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2020. Vol. 111. P. 110751. doi: 10.1016/j.msec.2020.110751
- 38.** Rahman M.M., Garcia N., Loh, Y.S., et al. A platelet-derived hydrogel improves neovascularisation in full thickness wounds // *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 136. P. 199–209. doi: 10.1016/j.actbio.2021.09.043
- 39.** Li Q., Cui J., Huang H., et al. IGF-1C domain-modified chitosan hydrogel accelerates cutaneous wound healing by promoting angiogenesis // *Future Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 12, N 13. P. 1239–1251. doi: 10.4155/fmc-2020-0071
- 40.** Lin M.-J., Lu M.-C., Chang H.-Y. Sustained release of insulin-like growth factor-1 from Bombyx mori L. silk fibroin delivery for diabetic wound therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 12. P. 6267. doi: 10.3390/ijms22126267
- 41.** Achar R.A.N., Silva T.C., Achar E., Martines R.B., Machado J.L. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats // *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014. Vol. 29, N 2. P. 125–131. doi: 10.1590/S0102-86502014000200009
- 42.** Olekson M.A.P., Faulknor R., Bandekar A., et al. SDF-1 liposomes promote sustained cell proliferation in mouse diabetic wounds // *Wound Repair and Regeneration*. 2015. Vol. 23, N 5. P. 711–723. doi: 10.1111/wrr.12334
- 43.** Justine R.Y., Janssen M., Liang B.J., Huang H.-C., Fisher J.P. A liposome/gelatin methacrylate nanocomposite hydrogel system for delivery of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  and stimulation of cell migration // *Acta Biomaterialia*. 2020. Vol. 108. P. 67–76. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.015
- 44.** Yang X., Yang R., Chen M., et al. KGF-2 and FGF-21 poloxamer 407 hydrogel coordinates inflammation and proliferation homeostasis to enhance wound repair of scalded skin in diabetic rats // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020. Vol. 8, N 1. P. e001009. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001009
- 45.** Muhamed I., Sproul E.P., Ligler F.S., Brown A.C. Fibrin nanoparticles coupled with keratinocyte growth factor enhance the dermal wound-healing rate // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 3771–3780. doi: 10.1021/acsami.8b21056
- 46.** Smagul S., Kim Y., Smagulova A., et al. Biomaterials loaded with growth factors/cytokines and stem cells for cardiac tissue regeneration // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, N 17. P. 5952. doi: 10.3390/ijms21175952
- 47.** Vishwakarma A., Bhise N.S., Evangelista M.B., et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response // *Trends in Biotechnology*. 2016. Vol. 34, N 6. P. 470–482. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.009
- 48.** Kesharwani P., Bisht A., Alexander A., et al. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. Vol. 66. P. 102914. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102914
- 49.** Zhang M., Yang M., Woo M.W., et al. High-mechanical strength carboxymethyl chitosan-based hydrogel film for antibacterial wound dressing // *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 256. P. 117590. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117590
- 50.** Богомолов М.С. Сравнительный анализ эффективности современных перевязочных средств при лечении венозных трофических язв // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2015. Т. 2, № 4. С. 32–39. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-4-33-39



51. Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Пичугова А.Н., и др. Опыт применения местных иммуностимулирующих препаратов при лечении трофических язв (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. Т. 14, № 1. С. 60–65. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16609

52. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Лебедева Т.П., и др. Использование интерлейкина-1 $\beta$  для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 4-5. С. 439–448. doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-439-448

## REFERENCES

1. Gain J, Gerasimenko M, Shakhrai S, et al. Modern sights at the reasons of occurrence and chronic wound pathogenesis. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*. 2017;4:208–222. EDN: ZWJFYT

2. Kapp S, Miller C, Santamaria N. The quality of life of people who have chronic wounds and who self-treat. *Journal of Clinical Nursing*. 2018;27(1-2):182–192. doi: 10.1111/jocn.13870

3. Heras KL, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *Journal of Controlled Release*. 2020;328:532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039

4. Slavnikov IA, Dundarov ZA, Yarets YI. Clinical and morphological features of acute and chronic wounds. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):55–63. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-55-63

5. Bowers S, Franco E. Chronic wounds: evaluation and management. *American Family Physician*. 2020;101(3):159–166.

6. Kathawala MH, Ng WL, Liu D, et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*. 2019;25(5):429–444. doi: 10.1089/ten.teb.2019.0019

7. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International Journal of Inflammation*. 2019;2019:3706315. doi: 10.1155/2019/3706315

8. Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:867260. doi: 10.3389/fimmu.2022.867260

9. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*. 2019;8:787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1

10. Sorg H, Sorg CGG. Skin wound healing: of players, patterns, and processes. *European Surgical Research*. 2023;64(2):141–157. doi: 10.1159/000528271

11. Melkonyan KI, Alekseenko SN, Bykov IM. Comparative evaluation of efficiency of burn wound healing with derma-based hydrogel: a preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):15–27. doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-6-15-27

12. Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, Edwards K, Murray RZ. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. *Molecules*. 2021;26(16):4917. doi: 10.3390/molecules26164917

13. Short WD, Wang X, Keswani SG. The role of T lymphocytes in cutaneous scarring. *Advances in Wound Care*. 2022;11(3):121–131. doi: 10.1089/wound.2021.0059

53. Xiong Y, Feng Q, Lu L, et al. Immunomodulatory hydrogels: advanced regenerative tools for diabetic foot ulcer // *Advanced Functional Materials*. 2023. Vol. 33, N 10. P. 2213066. doi: 10.1002/adfm.202213066

54. Li S., Dong Q., Peng X., et al. Self-healing hyaluronic acid nanocomposite hydrogels with platelet-rich plasma impregnated for skin regeneration // *ACS Nano*. 2022. Vol. 16, N 7. P. 11346–11359. doi: 10.1021/acsnano.2c05069

55. Heras K.L., Igartua M., Santos-Vizcaino E., Hernandez R.M. Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions // *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 328. P. 532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039

14. Papadopoulou M, Sanchez Sanchez G, Vermijlen D. Innate and adaptive  $\gamma\delta$  T cells: How, when, and why. *Immunological Reviews*. 2020;298(1):99–116. doi: 10.1111/imr.12926

15. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(4):589–605. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068

16. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*. 2021;11(5):700. doi: 10.3390/biom11050700

17. Song J, Hu L, Liu B, et al. The emerging role of immune cells and targeted therapeutic strategies in diabetic wounds healing. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:4119–4138. doi: 10.2147/JIR.S371939

18. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2006;14(5):558–565. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x

19. Cruz MS, Diamond A, Russell A, et al. Human  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells in skin immunity and disease. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1304. doi: 10.3389/fimmu.2018.01304

20. Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *Journal of Controlled Release*. 2020;328:532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039

21. Eriksson E, Liu PY, Schultzet GS, et al. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair and Regeneration*. 2022;30(2):156–171. doi: 10.1111/wrr.12994

22. Nakkala JR, Li Z, Ahmad W, Wang K, Gao C. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases. *Acta biomaterialia*. 2021;123:1–30. doi: 10.1016/j.actbio.2021.01.025

23. Heydari P, Kharaziha M, Varshosaz J, Javanmard SH. Current knowledge of immunomodulation strategies for chronic skin wound repair. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. 2022;110(2):265–288. doi: 10.1002/jbm.b.34921

24. Catanzano O, Quaglia F, Boateng JS. Wound dressings as growth factor delivery platforms for chronic wound healing. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021;18(6):737–759. doi: 10.1080/17425247.2021.1867096

25. Mazini L, Rochette L, Hamdan Y, Malka G. Skin immunomodulation during regeneration: emerging new targets. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(2):85. doi: 10.3390/jpm11020085

26. Yamakawa S, Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. *Burns & Trauma*. 2019;7:10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1

27. Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration. *Molecules*. 2017;22(8):1259. doi: 10.3390/molecules22081259
28. Hachim D, Whittaker TE, Kim H, Stevens MM. Glycosaminoglycan-based biomaterials for growth factor and cytokine delivery: Making the right choices. *Journal of Controlled Release*. 2019;313:131–147. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.018
29. Zhang X, Kang X, Jin L, et al. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *International Journal of Nanomedicine*. 2018;13:3897–3906. doi: 10.2147/ijn.s168998
30. Xu HL, Chen PP, Wang LF, et al. Skin-permeable liposome improved stability and permeability of bFGF against skin of mice with deep second degree scald to promote hair follicle neogenesis through inhibition of scar formation. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2018;172:573–585. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.09.006
31. Joshi A, Xu Z, Ikegami Y, et al. Exploiting synergistic effect of externally loaded bFGF and endogenous growth factors for accelerated wound healing using heparin functionalized PCL/gelatin co-spun nanofibrous patches. *Chemical Engineering Journal*. 2021;404:126518. doi: 10.1016/j.cej.2020.126518
32. Liu T, Dan W, Dan NA, et al. A novel grapheme oxide-modified collagen-chitosan bio-film for controlled growth factor release in wound healing applications. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2017;77:202–211. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.256
33. Wu J, Zhu J, He C. Comparative study of heparin-polyoxamer hydrogel modified bFGF and aFGF for in vivo wound healing efficiency. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2016;8(29):18710–18721. doi: 10.1021/acsami.6b06047
34. Hui Q, Zhang L, Yang X, et al. Higher biostability of rh-aFGF-carbomer 940 hydrogel and its effect on wound healing in a diabetic rat model. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018;4(5):1661–1668. doi: 10.1021/acsbomaterials.8b00011
35. Jeong S, Kim B, Park M, et al. Improved diabetic wound healing by EGF encapsulation in gelatin-alginate coacervates. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):334. doi: 10.3390/pharmaceutics12040334
36. Mariia K, Arif M, Shi J, et al. Novel chitosan-ulvan hydrogel reinforcement by cellulose nanocrystals with epidermal growth factor for enhanced wound healing: In vitro and in vivo analysis. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;183:435–446. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.156
37. Mohanty C, Pradhan J. A human epidermal growth factor-curcumin bandage bioconjugate loaded with mesenchymal stem cell for in vivo diabetic wound healing. *Materials Science and Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2020;111:110751. doi: 10.1016/j.msec.2020.110751
38. Rahman MM, Garcia N, Loh YS., et al. A platelet-derived hydrogel improves neovascularisation in full thickness wounds. *Acta Biomaterialia*. 2021;136:199–209. doi: 10.1016/j.actbio.2021.09.043
39. Li Q, Cui J, Huang H, et al. IGF-1C domain-modified chitosan hydrogel accelerates cutaneous wound healing by promoting angiogenesis. *Future Medicinal Chemistry*. 2020;12(13):1239–1251. doi: 10.4155/fmc-2020-0071
40. Lin MJ, Lu MC, Chang HY. Sustained release of insulin-like growth factor-1 from *Bombyx mori* L. silk fibroin delivery for diabetic wound therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6267. doi: 10.3390/ijms22126267
41. Achar RAN., Silva TC, Achar E, et al. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014;29(2):125–131. doi: 10.1590/S0102-86502014000200009
42. Olekson MAP, Faulknor R, Bandekar A, et al. SDF-1 liposomes promote sustained cell proliferation in mouse diabetic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(5):711–723. doi: 10.1111/wrr.12334
43. Justine RY, Janssen M, Liang BJ, et al. A liposome/gelatin methacrylate nanocomposite hydrogel system for delivery of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  and stimulation of cell migration. *Acta Biomaterialia*. 2020;108:67–76. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.015
44. Yang X, Yang R, Chen M, et al. KGF-2 and FGF-21 poloxamer 407 hydrogel coordinates inflammation and proliferation homeostasis to enhance wound repair of scalded skin in diabetic rats. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e001009. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001009
45. Muhamed I, Sproul EP, Ligler FS, Brown AC. Fibrin nanoparticles coupled with keratinocyte growth factor enhance the dermal wound-healing rate. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019;11(4):3771–3780. doi: 10.1021/acsami.8b21056
46. Smagul S, Kim Y, Smagulova A, et al. Biomaterials loaded with growth factors/cytokines and stem cells for cardiac tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):5952. doi: 10.3390/ijms21175952
47. Vishwakarma A, Bhise NS, Evangelista MB, et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends in Biotechnology*. 2016;34(6):470–482. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.009
48. Kesharwani P, Bisht A, Alexander A, et al. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102914. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102914
49. Zhang M, Yang M, Woo MW, et al. High-mechanical strength carboxymethyl chitosan-based hydrogel film for antibacterial wound dressing. *Carbohydrate Polymers*. 2021;256:117590. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117590
50. Bogomolov MS. Comparative analysis of the efficacy of current dressings in the treatment of venous trophic ulcers. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(4):32–39. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-4-33-39
51. Morozov AM, Minakova YuE, Pichugova AN, et al. Experience of the application of local immunostimulating drugs in the treatment of trophic ulcers: a clinical case. *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2020;14(1):60–65. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16609
52. Varyushina EA, Moskalenko EA, Lebedeva TP, et al. Interleukin-1 $\beta$  application for local treatment of purulent and necrotic lesions of lower extremities. *Medical Immunology*. 2008;10(4-5):439–448. doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-439-448
53. Xiong Y, Feng Q, Lu L, et al. Immunomodulatory hydrogels: advanced regenerative tools for diabetic foot ulcer. *Advanced Functional Materials*. 2023;33(10):2213066. doi: 10.1002/adfm.202213066
54. Li S, Dong Q, Peng X, et al. Self-healing hyaluronic acid nanocomposite hydrogels with platelet-rich plasma impregnated for skin regeneration. *ACS Nano*. 2022;16(7):11346–11359. doi: 10.1021/acsnano.2c05069
55. Heras KL, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *Journal of Controlled Release*. 2020;328:532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039

## ОБ АВТОРАХ

**\* Чупрынин Глеб Павлович;**

адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4;  
ORCID: 0000-0002-0120-2689;  
eLibrary SPIN: 2754-5231;  
e-mail: chupryningp@ksma.ru

**Колесникова Наталья Владиславовна**, д-р биол. наук,  
профессор;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;  
eLibrary SPIN: 9685-7584;  
e-mail: nvk24071954@mail.ru

**Мелконян Карина Игоревна**, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-2451-6813;  
eLibrary SPIN: 2461-8365;  
e-mail: kimelkonian@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\* Gleb P. Chuprynin;**

address: 4 Mitrofana Sedina street, 350063 Krasnodar, Russia;  
ORCID: 0000-0002-0120-2689;  
eLibrary SPIN: 2754-5231;  
e-mail: chupryningp@ksma.ru

**Natalia V. Kolesnikova**, Dr. Sci. (Biology),  
Professor;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;  
eLibrary SPIN: 9685-7584;  
e-mail: nvk24071954@mail.ru

**Karina I. Melkonian**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-2451-6813;  
eLibrary SPIN: 2461-8365;  
e-mail: kimelkonian@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author