Приложение 1. Репаративный эффект цитокинов, включённых в различные биоматериалы

| **Фактор роста / цитокин** | **Лекарственная форма** | **Основа** | **Эффект** | **Дизайн исследования** | **Модель раны** | **Ссылка** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| bFGF | Гидрогель | Гуммиарабик, пектин, CaСl2 | ↑ пролиферации,  ↑ миграции клеток в область повреждения монослоя | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия L929 | Повреждение монослоя клеток | [29] |
| ↑ образования грануляционной ткани,  ↑ плотности коллагеновых волокон | *In vivo*;  мыши; линия Balb/c | Иссечённая рана |
| bFGF | Липосомы | Фиброин | ↓ экспрессии ММП-9,  ↓ апоптоза клеток,  ↑ пролиферативной активности клеток | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия NIH/3T3 | Добавление H2O2 при культивировании клеток | [30] |
| ↑ длины, массы, диаметра волосяных фолликулов,  ↑ плотности коллагена III типа | *In vivo*;  мыши; линия C57BL/6 | Ожоговая рана |
| bFGF | Пластырь | Гепарин, желатин | ↑ пролиферации клеток,  ↑ жизнеспособности клеток | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия L929 | – | [31] |
| ↓ образования рубцовой ткани,  ↓ уровня воспаления, наличие сформированного плотного эпителия,  ↓ уровня CD68+ -макрофагов | *In vivo*;  крысы; линия Спрег-Доули | Полнослойная рана |
| bFGF | Плёнка | Коллаген, хитозан, оксид графена | ↑ пролиферации клеток | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия L929 | – | [32] |
| ↑ плотности эпителия,  ↓ уровня воспаления | *In vivo*;  крысы; линия Спрег-Доули | Иссечённая рана |
| bFGF и aFGF | Гидрогель | Гепарин | ↑ синтеза коллагена,  ↑ плотности коллагеновых волокон,  ↑ экспрессии цитокератина | *In vivo*;  мыши; линия C57BL/6 | Полнослойная рана | [33] |
| aFGF | Гидрогель | Карбомер 940, метил-4-гидроксибензоат, глицерин, сывороточный альбумин человека | ↑ пролиферации клеток | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия NIH-3T3 | – | [34] |
| ↑ скорости закрытия раны,  ↑ пролиферации клеток в области раны,  ↑ синтеза коллагеновых волокон | *In vivo*;  крысы; линия Гото-Какизаки (дисфункция β-клеток, аберрантное количество) | Полнослойная рана;  ожоговая рана;  сахарный диабет |
| EGF | Коацерват | Желатин и альгинат натрия | ↑ жизнеспособности в условиях гипергликемии,  ↑ миграции в область повреждения монослоя при нормальных условиях | *In vitro*;  кератиноциты человека; линия HaCaT | Повреждение монослоя клеток | [35] |
| ↓ IL-1, IL-6 и TNF-α,  ↑ скорости реэпителизации,  ↑ миграции эпителиальных клеток в область раны | *In vivo*;  мыши; линия C57BL/6 | Полнослойная рана;  сахарный диабет |
| EGF | Хитозановый гидрогель, модифицированный нанокристаллами целлюлозы | Хитозан и целлюлоза водорослей (*Ulva prolifera*) | ↑ пролиферации,  ↑ жизнеспособности,  изменение морфологии (удлинение клеток) | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия L929 | – | [36] |
| ↑ синтеза коллагена,  ↑ пролиферации клеток,  ↑ миграции фибробластов,  ↑ скорости реэпителизации,  ↑ уровня уроновой кислоты в грануляционной ткани | *In vivo*;  мыши; линия Balb/c | Полнослойная рана |
| EGF | Биоконъюгат | Куркумин и МСК костномозгового происхождения (MCK-KM) | ↑ пролиферации клеток,  ↑ жизнеспособности | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия NIH-3T3 | – | [37] |
| ↑ экспрессии α-SMA,  ↑ уровня CD31,  ↑ уровня фактора фон Виллебранда,  ↑ ангиогенеза,  ингибирование воспалительного пути NFκB | *In vivo*;  крысы; линия Спрег-Доули | Полнослойная рана; сахарный диабет |
| PDGF+IGF-1;  FGF-2+EGF | Гидрогель | Преципитат тромбоцитов | ↑ васкуляризации,  ↑ уровня IL-6,  ↑ синтеза коллагена | *In vivo*;  мыши; линия SKH-1с | Полнослойная рана | [38] |
| IGF-1 | Гидрогель | Хитозан | ↑ количества положительных клеток к антигену пролиферации Ki-67,  ↑ миграции клеток в область повреждения | *In vitro*;  эндотелиальные клетки человека; линия HUVEC | Повреждение монослоя клеток | [39] |
| ↑ экспрессии VEGFR2,  ↑ экспрессии генов VEGF-A, HIF-1α, PDGF, ANG1,  ↑ плотности микрососудов | *In vivo*;  трансгенные мыши; линия VEGFR2-luc | Полнослойная рана |
| IGF-1 | Плёнка | Фиброин | ↑ миграции клеток в область повреждения | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия BALB/3T3 | Повреждение монослоя клеток | [40] |
| ↑ пролиферации,  ↑ скорости реэпителизации,  ↑ уровня фосфорилирования IGF-1R | *In vivo*;  мыши; линия db/db (мутация гена C57BLKS/J) | Полнослойная рана; сахарный диабет |
| IGF-1 | Крем | – | ↑ экспрессии α-SMА,  ↑ экспрессии миофибробластов | *In vivo*;  крысы; линия Вистар | Полнослойная рана; сахарный диабет | [41] |
| SDF-1α | Липосомы | Децеллюляризированный матрикс «Аллодерм» | ↑ экспрессии α-SMA,  ↑ экспрессии антигена пролиферации Ki67,  ↑ экспрессии CD31 | *In vivo*;  мыши; линия db/db (мутация гена C57BLKS/J) | Полнослойная рана; сахарный диабет | [42] |
| SDF-1α | Липосомы и гидрогель | Метакрилат желатина | ↑ миграции клеток,  активация индукции хемотаксиса клеток,  ↓ уровня фосфолирования ключевых сигнальных белков пути mTOR (AKT и RPS6) | *In vitro*;  МСК-КМ человека; линия RoosterVial™-hBM | – | [43] |
| KGF-2+FGF-21 | Гидрогель | Полоксамер 407 и глицерин | ↑ миграции клеток,  ↑ биосовместимости гидрогеля | *In vitro*;  фибробласты мыши; линия NIH 3T3 | – | [44] |
| ↑ экспрессии факторов α-SMA, коллагена III типа, TGF-β,  ↑ ангиогенеза,  ↑ уровней VEGF и CD31 | *In vivo*;  крысы, линия Гото-Какизаки (дисфункция β-клеток; аберрантное количество) | Ожоговая рана; сахарный диабет |
| KGF (FGF-7) | Наночастицы | Фибрин и тромбин | ↑ клеточной адгезии,  ↑ миграции клеток | *In vitro*;  фибробласты человека; линия ATCC | – | [45] |
| ↑ скорости реэпителизации раны,  ↑ миграции эпителиальных клеток в область раны, утолщение эпителиального слоя | *In vivo*; мыши; линия C57BL/6 | Полнослойная рана |

*Примечание.* ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9; МСК-КМ — мезенхимальные стволовые клетки костномозгового происхождения; bFGF — основной фактор роста фибробластов; aFGF — кислотный фактор роста фибробластов; EGF — эпидермальный фактор роста; PDGF — фактор роста тромбоцитов; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-1R — рецептор к инсулиноподобному фактору роста 1; SDF-1α — стромальный клеточный фактор 1α; KGF-2 — фактор роста кератиноцитов 2; FGF-2 — фактор роста фибробластов 2; FGF-7 — фактор роста фибробластов 7; FGF-21 — фактор роста фибробластов 21; TNF-α — фактор некроза опухоли α; VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста; VEGF-А — васкулоэндотелиальный фактор роста А; VEGFR2 — рецептор к васкулоэндотелиальному фактору роста 2; NFκB — ядерный фактор κB; HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией 1α; ANG1 — ангиопоэтин 1; α-SMA — α-гладкомышечный актин; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих; AKT — α-протеинкиназа В; RPS6 — рибосомный белок S6; TGF-β — трансформирующий фактор роста β.

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

| **Growth factor / cytokine** | **Dosage form** | **Base** | **Effect** | **Study design** | **Wound model** | **Reference** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| bFGF | Hydrogel | Gum arabic, pectin, CaСl2 | ↑ proliferation,  ↑ cell migration to the area of monolayer damage | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line L929 | Cell monolayer damage | [29] |
| ↑ granulation tissue formation,  ↑ collagen fiber density | *In vivo*;  mice; line Balb/c | Excision wound |
| bFGF | Liposomes | Fibroin | ↓ MMP-9 expression,  ↓ cell apoptosis,  ↑ cell proliferative activity | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line NIH/3T3 | Addition of H2O2 during cell culturing | [30] |
| ↑ hair follicle length, weight, diameter,  ↑ type III collagen density | *In vivo*;  mice; line C57BL/6 | Burn wound |
| bFGF | Plaster | Heparin, gelatin | ↑ cell proliferation,  ↑ cell viability | *In vitro*; mouse fibroblasts; line L929 | – | [31] |
| ↓ scar tissue formation,  ↓ inflammation level, presence of formed dense epithelium,  ↓ CD68+  macrophage level | *In vivo*;  rats; Sprague-Dawley line | Full-thickness wound |
| bFGF | Film | Collagen, chitosan, graphene oxide | ↑ cell proliferation | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line L929 | – | [32] |
| ↑ epithelial density,  ↓ inflammation level | *In vivo*;  rats; Sprague-Dawley line | Excision wound |
| bFGF and aFGF | Hydrogel | Heparin | ↑ collagen synthesis,  ↑ collagen fiber density,  ↑ cytokeratin expression | *In vivo*;  mice; line C57BL/6 | Full-thickness wound | [33] |
| aFGF | Hydrogel | Carbomer 940, methyl 4-hydroxybenzoate, glycerol, human serum albumin | ↑ cell proliferation | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line NIH-3T3 | – | [34] |
| ↑ wound closure rate,  ↑ cell proliferation in the wound area,  ↑ collagen fiber synthesis | *In vivo*;  rats; Goto-Kakizaki line (β-cell dysfunction, aberrant amount) | Full-thickness wound;  burn wound;  diabetes mellitus |
| EGF | Coacervate | Gelatin and sodium alginate | ↑ viability under hyperglycemic conditions,  ↑ migration to the area of monolayer damage under normal conditions | *In vitro*;  human keratinocytes; line HaCaT | Cell monolayer damage | [35] |
| ↓ IL-1, IL-6 and TNF-α,  ↑ re-epithelialization rate,  ↑ epithelial cell migration to the wound area | *In vivo*;  mice; line C57BL/6 | Full-thickness wound;  diabetes mellitus |
| EGF | Chitosan hydrogel modified with cellulose nanocrystals | Chitosan and cellulose from algae (*Ulva prolifera*) | ↑ proliferation,  ↑ viability,  change in morphology (cell elongation) | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line L929 | – | [36] |
| ↑ collagen synthesis,  ↑ cell proliferation,  ↑ fibroblast migration,  ↑ re-epithelialization rate,  ↑ uronic acid level in granulation tissue | *In vivo*;  mice; line Balb/c | Full-thickness wound |
| EGF | Bioconjugate | Curcumin and bone marrow-derived MSCs (BM-MSC) | ↑ cell proliferation,  ↑ viability | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line NIH-3T3 | – | [37] |
| ↑ α-SMA expression,  ↑ CD31 level,  ↑ von Willebrand factor level,  ↑ angiogenesis,  inhibition of the NFκB inflammatory pathway | *In vivo*;  rats; Sprague-Dawley line | Full-thickness wound; diabetes mellitus |
| PDGF+IGF-1;  FGF-2+EGF | Hydrogel | Platelet precipitate | ↑ vascularization,  ↑ IL-6 level,  ↑ collagen synthesis | *In vivo*;  mice; line SKH-1с | Full-thickness wound | [38] |
| IGF-1 | Hydrogel | Chitosan | ↑ number of positive cells to the proliferation antigen Ki-67,  ↑ cell migration to the damaged area | *In vitro*;  human endothelial cells; line HUVEC | Cell monolayer damage | [39] |
| ↑ VEGFR2 expression,  ↑ VEGF-A, HIF-1α, PDGF, ANG1 gene expression,  ↑ microvessel density | *In vivo*;  transgenic mice, line VEGFR2-luc | Full-thickness wound |
| IGF-1 | Film | Fibroin | ↑ cell migration to the damaged area | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line BALB/3T3 | Cell monolayer damage | [40] |
| ↑ proliferation,  ↑ re-epithelialization rate,  ↑ IGF-1R phosphorylation level | *In vivo*;  mice, line db/db (C57BLKS/J gene mutation ) | Full-thickness wound; diabetes mellitus |
| IGF-1 | Cream | – | ↑ α-SMA expression,  ↑ myofibroblast expression | *In vivo*;  rats; Wistar line | Full-thickness wound; diabetes mellitus | [41] |
| SDF-1α | Liposomes | Decellularized matrix “Alloderm” | ↑ α-SMA expression,  ↑ expression of the proliferation antigen Ki67,  ↑ expression of CD31 | *In vivo*;  mice; line db/db (C57BLKS/J gene mutation) | Full-thickness wound; diabetes mellitus | [42] |
| SDF-1α | Liposomes and hydrogel | Gelatin methacrylate | ↑ cell migration,  activation of cell chemotaxis induction,  ↓ level of phosphorylation of key signaling proteins of the mTOR pathway (PK and RPS6) | *In vitro*;  human BM-MSC; RoosterVial™-hBM line | – | [43] |
| KGF-2+FGF-21 | Hydrogel | Poloxamer 407 and glycerol | ↑ cell migration,  ↑ hydrogel biocompatibility | *In vitro*;  mouse fibroblasts; line NIH 3T3 | – | [44] |
| ↑ expression of α-SMA factors, collagen type III, TGF-β,  ↑ angiogenesis,  ↑ levels of VEGF and CD31 | *In vivo*;  rats, Goto-Kakizaki line (β-cell dysfunction, aberrant amount) | Burn wound; diabetes mellitus |
| KGF (FGF-7) | Nanoparticles | Fibrin and thrombin | ↑ cell adhesion,  ↑ cell migration | *In vitro*;  human fibroblasts; ATCC line | – | [45] |
| ↑ rate of wound re-epithelialization,  ↑ epithelial cell migration to the wound area, thickening of the epithelial layer | *In vivo*;  mice; line C57BL/6 | Full-thickness wound |

*Note.* MMP-9 — matrix metalloproteinase; BM-MSC — bone marrow-derived mesenchymal stem cells; bFGF — basic fibroblast growth factor; aFGF — acidic fibroblast growth factor; EGF — epidermal growth factor; PDGF — platelet-derived growth factor; IGF-1 — insulin-like growth factor 1; IGF-1R — insulin-like growth factor 1 receptor; SDF-1α — stromal cell-derived factor 1α; KGF-2 — keratinocyte growth factor 2; FGF-2 — fibroblast growth factor 2; FGF-7 — fibroblast growth factor 7; FGF-21 — fibroblast growth factor 21; TNF-α — tumor necrosis factor α; VEGF — vascular endothelial growth factor; VEGF-A — vascular endothelial growth factor A; VEGFR2 — vascular endothelial growth factor receptor 2; NFκB — nuclear factor κB; HIF-1α — hypoxia-inducible factor 1α; ANG1 — angiopoietin 1; α-SMA — α-smooth muscle actin; mTOR — mechanistic target of rapamycin; PK — protein kinase B; RPS6 — ribosomal protein S6; TGF-β — transforming growth factor β.