

© CC 0 Коллектив авторов, 2020
 УДК 616-089.4:577.144+633.529.3].019.941
 DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115

БИОСОВМЕСТИМЫЕ И БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ (обзор литературы)

Т. А. Кузнецова^{1*}, Н. Н. Беседнова¹, В. В. Усов², Б. Г. Андрюков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова», г. Владивосток, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Владивосток, Россия

Поступила в редакцию 18.07.19 г.; принята к печати 05.08.20 г.

В обзоре дана характеристика современных биосовместимых и биodeградируемых раневых покрытий на основе полисахаридов из морских водорослей (каррагинанов красных водорослей, фукоиданов и альгинатов бурых водорослей, ульванов зеленых водорослей) и отмечены ключевые физико-химические и биологические свойства, имеющие значение для конструирования раневых покрытий. Представлены сведения о различных типах раневых покрытий и проанализированы результаты экспериментальных и клинических испытаний покрытий при лечении ран различного генеза. Особое внимание уделено гидрогелевым покрытиям, поскольку гидрогели соответствуют основным требованиям идеального раневого покрытия, а многие полисахариды морского происхождения способны формировать гидрогели.

Ключевые слова: раневые покрытия, полисахариды из морских водорослей, каррагинаны, фукоиданы, ульваны, альгинаты

Для цитирования: Кузнецова Т. А., Беседнова Н. Н., Усов В. В., Андрюков Б. Г. Биосовместимые и биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020;179(4):109–115. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115.

* **Автор для связи:** Татьяна Алексеевна Кузнецова, ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова», 690087, Россия, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1. E-mail: takuznets@mail.ru.

BIOCOMPATIBLE AND BIODEGRADABLE WOUND DRESSINGS ON THE BASIS OF SEAWEED POLYSACCHARIDES (review of literature)

Tatyana A. Kuznetsova^{1*}, Natalia N. Besednova¹, Victor V. Usov², Boris G. Andryukov¹

¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Received 18.07.19; accepted 05.08.20

The review presents the characteristics of modern biocompatible and biodegradable wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides (carrageenans of red algae, fucoidans and alginates of brown algae, ulvans of green algae) and notes the key physicochemical and biological properties that are important for constructing wounds dressings. There are information on various types of wound dressings and results of experimental and clinical tests of dressings in the treatment of wounds of various origins. Particular attention is paid to hydrogel dressings, since hydrogels meet the basic requirements for an ideal wound dressing, and many marine polysaccharides are able to form hydrogels.

Keywords: wound dressings, seaweed polysaccharides, carrageenans, fucoidans, ulvans, alginates

For citation: Kuznetsova T. A., Besednova N. N., Usov V. V., Andryukov B. G. Biocompatible and biodegradable wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):109–115. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115.

* **Corresponding author:** Tatyana A. Kuznetsova, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1, Sel'skaya str., Vladivostok, 690087, Russia. E-mail: takuznets@mail.ru.

Введение. В последнее время большое внимание уделяется разработке биосовместимых и биodeградируемых раневых покрытий на основе биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов и, в частности, полисахаридов (ПС) водорослей. Благодаря уникальной структуре и широкому спектру биологической активности, наряду с высокой биосовместимостью, биоразлагаемостью, низкой токсичностью, такие ПС нашли широкое применение в регенеративной медицине, тканевой инженерии, в том числе при конструировании раневых покрытий. На их основе разработано множество раневых покрытий различных типов с широкими возможностями применения. Основой последних достижений в области конструирования раневых покрытий послужили достижения современной полимерной технологии и технологии тканевой инженерии, благодаря чему разработаны новые и уникальные материалы (гидрогели, искусственная кожа). Наиболее изученными и перспективными для применения в составе перевязочных средств являются ПС из морских водорослей (каррагинаны красных водорослей, фукоиданы и альгинаты бурых водорослей, ульваны зеленых водорослей).

Характеристика современных раневых покрытий и их классификация. Анализ многочисленных работ [1–5] позволил обобщить основные требования к современным раневым покрытиям, согласно которым, они должны обладать следующими необходимыми свойствами: способностью минимальной адгезии к поверхности раны; способностью поддерживать высокую влажность на раневой поверхности; адсорбционным действием для удаления избытка раневого экссудата и связанных с ним токсичных соединений; способностью участвовать в газообмене; эластичностью и паропроницаемостью при сохранении непроницаемости для микроорганизмов; способностью обеспечивать теплоизоляцию; возможностью использования без дополнительной фиксации; быть биологически совместимыми и не вызывать аллергические реакции; не вызывать раздражения и жжения; при необходимости оказывать гемостатическое действие; быть прочными; подвергаться стерилизации; быть биodeградируемыми; быть достаточно дешевыми и простыми в изготовлении.

Общепринятой классификации раневых покрытий в настоящее время не существует. Многообразие вариантов современных раневых покрытий включает в себя следующие типы [1, 2, 6, 7]:

- по целевому назначению (для медицинской практики, спорта и т. д.);
- по характеру действия (инертные/пассивные, биоактивные и интерактивные);
- по основным функциональным свойствам (сорбционные или сорбционно-аппликационные, дренирующие, защитные, содержащие лекарственные препараты и др.);
- по структуре и форме (волоконистые, тканые, нетканые, пленочные, губчатые, гели и гидрогели, гидроколлоидные, порошкообразные, аэрозоли, пены, мази, комбинированные);
- по составу и природе используемых для их изготовления соединений (природные, искусственные, синтетические полимеры, композиционные материалы, биологически активные материалы и т. д.);
- по фазам раневого процесса (гемостаза, воспаления, регенерации, заживления и т. д.).

Вариант классификации по фазам раневого процесса представляет особую важность. Заживление ран – это сложный каскад нескольких перекрывающихся фаз, приводящий к восстановлению анатомической структуры и функций поврежденной кожи. Большинство авторов [8–10] выделяют три фазы или предвзывают этот процесс фазой гемостаза. В клинике наиболее

популярна классификация раневого процесса по М. И. Кузину [11]: I фаза – фаза воспаления (1–5-е сутки); II фаза – фаза регенерации (пролиферации) (6–14-е сутки); III фаза – фаза реорганизации рубца и эпителизации (с 15-х суток от возникновения травмы и до 6 месяцев).

Фаза воспаления объединяет два последовательных периода: сосудистые реакции и очищение раны от некротизированных тканей. В период сосудистых реакций показано применение покрытий, обладающих гемостатическими свойствами. Дальнейшими задачами лечения являются отторжение некротических тканей, эвакуация раневого отделяемого, улучшение трофики тканей, борьба с инфекцией. С этой целью применяются средства, обладающие сорбционными, некролитическими, а также антибактериальными свойствами.

В фазу регенерации (пролиферации) происходит интенсивный рост кровеносных и лимфатических сосудов, образуется грануляционная ткань, которая не только заполняет раневой дефект, но является временным барьером, ограничивающим ткани организма от воздействия окружающей среды. Основной задачей лечения в эту фазу является защита грануляций, стимуляция репаративных процессов и борьба с инфекцией. На стадии созревания грануляций можно использовать атравматические, увлажняющие покрытия, покрытия с антибиотиками.

В фазу реорганизации рубца и эпителизации сокращается количество фибробластов, макрофагов, тучных клеток, и снижается их синтетическая активность. Происходит превращение грануляционной ткани в рубец, краевая и островковая эпителизация; ремоделирование коллагеновых волокон, формирующих рубец, образование поперечных связей между волокнами, за счет чего увеличивается прочность рубцовой ткани. Задачами лечения в последней фазе раневого процесса являются стимуляция репаративных процессов и эпителизации и предупреждение развития гипертрофических, келоидных и атрофических рубцов. С этой целью используются мази и гели с незначительной осмотической активностью, для стимуляции роста эпителия – покрытия с регенерирующими свойствами.

Необходимость применения раневых покрытий с учетом этапов заживления ран важна с точки зрения разработки системы управления раневым процессом, включая объективную диагностику этапов раневого процесса. В свете этого стоит задача разработки полимерных материалов на основе природных биополимеров и их комбинаций, которые способствуют более эффективному заживлению и регенерации с учетом фазы раневого процесса [1–5, 12, 13].

При рассмотрении структурных вариантов раневых покрытий особого внимания заслуживают гидрогелевые покрытия. Гидрогели напоминают экстрацеллюлярный матрикс кожи, включающий в себя коллагеновые и эластиновые волокна, глюкозаминогликаны и протеогликаны, неколлагеновые структурные белки и минеральные компоненты, в связи с чем способны выполнять разнообразные функции, присущие экстрацеллюлярному матриксу кожи. Современные интерактивные окклюзирующие гидрогелевые покрытия представляют собой готовый сорбционный гель, фиксированный на прозрачной полупроницаемой полиуретановой мембране. Гель имеет трехмерную структуру или сетку (каркас), образованную дисперсной фазой, поры этого каркаса заполнены дисперсионной средой. Наличие трехмерного полимерного каркаса придает гелям механические свойства твердых тел (отсутствие текучести, способность сохранять форму, прочность и способность к деформации – пластичность и упругость). Вещества, способные образовывать макромолекулярную структуру гелей, называются гелеобразователями. К ним относятся как неорганические (диоксид кремния, оксид алюминия), так и органические вещества и их смеси (поливиниловый спирт, полиакриламид,

желатин, агар-агар, пектиновые вещества, и в том числе ПС водорослей каррагинаны, фукоиданы, ульваны, альгинаты). В качестве низкомолекулярной дисперсной фазы или наполнителя геля выступают вода, низшие моно- и олигоспирты, углеводороды. Гели с водной дисперсной фазой называются гидрогелями. Прозрачная структура покрытия позволяет визуально контролировать состояние раны в любое время без его смены. Такие покрытия обеспечивают газообмен и барьер против бактерий, позволяют контролировать лекарственную дозу или вводить необходимые лекарства. Одновременно гель позволяет охладить поверхность кожи, тем самым уменьшая степень боли. Смену покрытия следует производить лишь при помутнении и утрате им прозрачности, поскольку это указывает на полное насыщение сорбционного слоя геля [12, 14–16]. То есть гидрогели применимы на любом из этапов заживления ран, за исключением инфицированных или ран с обильным экссудатом.

Спектр биологического действия полимерной матрицы гидрогеля может быть расширен за счет использования композиционных гидрогелей на основе смесей альгината с другими биополимерами, что позволяет получать новые материалы, в которых интегрированы свойства, присущие каждому из компонентов [14–18]. Эффективность гидрогелей может быть улучшена путем включения различных лекарственных препаратов (например, антибактериальных или противовоспалительных средств, протеолитических ферментов, препаратов для регенерации ткани, факторов роста) или БАВ, что способствует заживлению ран [4, 16, 19–21].

Таким образом, при разработке покрытий для терапии ран требуется комплексный подход, который способен обеспечивать биосовместимые раневые покрытия на основе природных биополимеров, в том числе ПС из морских водорослей (каррагинанов красных водорослей, фукоиданов и альгинатов бурых водорослей, ульванов зеленых водорослей).

Каррагинаны – сульфатированные ПС красных водорослей, также известные как сульфатированные галактаны, состоят из повторяющихся димеров α -1,4-D-галактозы, которые связаны чередующимися связями α -1 \rightarrow 3- и β -1 \rightarrow 4-гликозидными связями и замещены одной (κ -каррагинан), двумя (ι -каррагинан) или тремя (λ -каррагинан) группами сульфатных эфиров в каждом повторяющемся звене [22–24]. Вариабельность первичной структуры каррагинанов обуславливает многообразие их макромолекулярной организации и определяет широкий спектр биологической активности (иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовирусной, антиоксидантной, антикоагулянтной и др.). Подтверждена безопасность использования каррагинанов в пищевых и медицинских целях [22, 23].

В зависимости от положения и количества сульфатных эфиров каррагинаны способны формировать гели: ι -каррагинан образует мягкие гели в присутствии двухвалентных ионов кальция, κ -каррагинан формирует твердые и хрупкие гели в присутствии ионов калия [23–25]. С учетом физико-химических свойств каррагинанов, эти ПС комбинируются с другими соединениями для образования гидрогелевых систем, например, с желатином, полоксамером-407 или карбоксиметилцеллюлозой [26–28] при конструировании гидрогелевых композиций для доставки лекарств, а также с другими синтетическими полимерами [12, 14, 29, 30] для формирования многослойных тканевых 3D-конструкций.

Разработаны гидрогелевые ранозаживляющие покрытия на основе κ -каррагинана со свойствами доставки лекарственных средств к ранам [20, 31]. Для лечения хронических ран в состав биопленки на основе каррагинана были введены Стрептомицин и Диклофенак. Такие пленки продемонстрировали высокую способность поглощать раневую экссудат,

а также значительную мукоадгезию, что обеспечивало эффективную защиту раны. Кроме того, пленки показали контролируемое высвобождение Стрептомицина и Диклофенака в течение 72 ч и индуцировали высокую ингибирующую активность по отношению к патогенным микроорганизмам [21].

Широкое применение получила монослойная композитная пленка «Биокол» (Россия), состоящая из двух полимеров – биологический (смесь каррагинана, альгината натрия или кальция и метилцеллюлозы) и синтетический фторсодержащий полимер (сополимер винилденфторида с гексафторпропиленом или трифторхлорэтиленом).

Фукоиданы – сульфатированные ПС, входящие в состав клеточных стенок бурых водорослей. Фукоиданы представляют собой высокосульфатированные, как правило, разветвленные ПС, часто содержащие, кроме остатков фукозы, глюкозу, галактозу, ксилозу, маннозу и уроновые кислоты, а также ацетильные группы [32]. Со структурными особенностями связаны разнообразные биологические эффекты фукоиданов, которые, наряду с высокой биосовместимостью и отсутствием токсичности, представляют интерес для конструирования раневых покрытий. Ключевыми свойствами фукоиданов, имеющими значение для ранозаживления, являются антиоксидантные, иммуномодулирующие, антивирусные/антибактериальные, противовоспалительные, антикоагулянтные, ангиогенные [32–36].

О значении антиоксидантной активности фукоиданов для здоровья кожи свидетельствует ряд работ [37, 38], в числе которых исследование [38]. Эти авторы оценивали антиоксидантную активность сульфатированных ПС из экстракта *Hizikia fusiforme* (HFPS) *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты показали, что HFPS обладает сильной антиоксидантной активностью, а также потенциальной фотозащитной способностью от ультрафиолетового В-индуцированного повреждения кожи *in vitro* на культуре дермальных фибробластов человека. Антиоксидантным эффектам фукоиданов как ключевого регулятора заживления кожных ран также посвящена работа [37]. На модели полнослойной кожной иссеченной раны у крыс авторы исследовали влияние низкомолекулярного (5 кДа) фукоидана (LMF), выделенного из *Undaria pinnatifida*, на процессы ранозаживления. В группах животных, получавших LMF, наблюдалось дозозависимое сокращение площади раны. При гистологическом исследовании ран, обработанных LMF, выявлено ускорение процессов ангиогенеза и ремоделирования коллагена. Кроме того, обработка раны LMF приводила к снижению показателей перекисного окисления липидов и усилению антиоксидантной активности.

Y. S. Song et al. [39] исследовали влияние фукоидана из *Fucus vesiculosus* на пролиферацию фибробластов и реконструкцию кожного эквивалента на культуре кератиноцитов (SE). Авторы показали, что фукоидан значительно стимулировал пролиферацию фибробластов человека, оказывая положительное воздействие на реконструкцию эпидермиса и восстановление SE.

Важной особенностью фукоиданов является их способность формировать гидрогели, используемые для доставки различных лекарственных препаратов [12, 34, 36]. Гидрогели на основе комбинации фукоидана с хитозаном, желатином, альгинатом и гидроксипатитом применяются для изготовления раневых покрытий и каркасов для костной ткани [17, 18]. В ряде работ приведены сведения о разработке покрытий, содержащих фукоидан как БАВ с комплексной биологической активностью, оказывающих ранозаживляющий эффект [40, 41].

Ульваны – водорастворимые сульфатированные гетерополисахариды из клеточных стенок зеленых морских водорослей рода *Ulva*. Ульваны состоят из центрального остова

дисахаридных звеньев, образованных 3-сульфатом L-рамнозы, связанным с остатком D-гулуруновой кислоты; остатком L-идуруновой кислоты; остатком 4-сульфата D-ксилозы или остатком D-ксилозы. Ульваны проявляют оригинальные физико-химические, реологические и биологические свойства, что открывает пути для их потенциального применения в медицине, в числе которых необходимые для конструирования раневых покрытий на их основе антиоксидантная, иммуномодулирующая, антикоагулянтная и другие активности [42].

Как и фукоиданы, ульваны способны образовывать гидрогели, которые можно использовать для доставки лекарств [43, 44]. Сообщается об ульгольном гидрогеле, предназначенном для доставки лекарств, где ульван был сшит с диглицидиловым эфиром 1,4-бутандиола с образованием двумерной структуры, загруженной Дексаметазоном в качестве лекарственного средства [43]. Большое число работ посвящено такому аспекту применения ульванов, как тканевая инженерия. Так, путем комплексообразования с хитозаном получены ульвановые гранулы для последующего включения в гидрогели, применяемые в костной инженерии [44, 45].

Альгинаты. Альгиновая кислота – наиболее распространенный ПС, содержание которой может достигать до 59 % сухого веса водоросли. Альгиновая кислота извлекается в виде смешанных солей натрия и (или) калия, кальция и магния. Альгинаты представляют собой линейные кислые полисахариды, состоящие из центрального остова α -L-гулуруновой кислоты (блоки G), β -D-маннуруновой кислоты (блоки M) и альтернативных остатков L-гулуруновой и D-маннуруновой кислот (блоки GM), обычно перемежающихся [46, 47]. Эти ПС также проявляют различные виды биологической активности (иммуномодулирующая, противовирусная, гемостатическая), не токсичны и имеют большие перспективы для применения в составе ранозаживляющих покрытий [48].

Альгинаты, как и другие водорослевые ПС, обладают способностью образовывать гидрогели в водных растворах при добавлении солей бивалентных металлов и являются идеальными кандидатами для использования в качестве основы перевязочных материалов. Гулуруновая кислота образует более твердые гели, в то время как маннуруновая кислота способна формировать мягкие гели. Установлено, что остатки M- и MG-сополимера увеличивают гибкость, а остатки G-сополимера увеличивают жесткость и емкость гелеобразования [46]. Высокая гидрофильность и биосовместимость альгинатных гидрогелей определяют их использование для лечения разнообразных раневых дефектов с умеренной и обильной экссудацией, например, язв, ожогов, пролежней и хирургических ран, а также как раневые покрытия для восстановления гемостаза в I фазу раневого процесса [12, 14, 46]. Альгинатные гидрогели широко применяются в качестве носителей для доставки лекарств и для целей тканевой инженерии [12, 46, 48].

На основе альгинатов разработано несколько десятков перевязочных материалов. В клинической практике применяются отечественные (покрытия серии «Альгипор», «Альгимаф», «Колетекс», «Активтекс», «Теральгим», антисептический клей «Аргакол») и зарубежные («Askina Sorb» (BBraun, Германия), «Fibracol» (Великобритания, США), «Urgosorb Silver» (URGO, Франция), «Гидросорб» (Paul Hartmann, Германия), «Комфил Плюс» (Coloplast, Дания) изделия.

Следует отметить, что эти покрытия применяются в основном для лечения поверхностных или плоскостных ран, возникающих при повреждении кожи, подкожной клетчатки и мышц. К таковым также относятся поверхностные ожоги I, II и IIIa степеней, дефекты кожи и рубцы вследствие ожогов, операций, порезов, трещин, травм, язв, донорские и скаль-

пированные раны, пролежни. Основой лечения таких ран являются консервативные методики с применением раневых покрытий. В I фазу раневого процесса рекомендуется использование интерактивных повязок, например, «Сорбалгон» (Paul Hartmann, Германия), представляющий собой нетканый материал из высококачественных волокон альгината кальция. Это тампонирующая раневая повязка, превращающаяся в гидрофильный гель при реакции с солями натрия в крови и секрете. Покрытие является универсальным, так как может применяться на всех фазах раневого процесса, вплоть до полной эпителизации. Во II фазу особенно эффективным является применение покрытия «Гидросорб» (Paul Hartmann, Германия), представляющего собой готовый гель, обеспечивающий сохранение оптимального уровня влажности в ране и одновременно поглощающий избыточный секрет. Покрытие может оставаться в ране до 7 суток. В III фазе раневого процесса можно использовать мази-гели с незначительной осмотической (гидратационной) активностью и обладающие регенерирующими свойствами. Для лечения в эту фазу также подходят «Гидросорб» и «Сорбалгон». Для лечения пролежней без признаков воспаления и инфекции с умеренной и слабой экссудацией применяется гидроколлоидная повязка с частицами альгината «Комфил Плюс».

Заключение. Как следует из представленных в обзоре материалов, ПС из морских водорослей (каррагинаны красных водорослей, фукоиданы и альгинаты бурых водорослей, ульваны зеленых водорослей) представляют собой перспективные биоматериалы для тканевой инженерии и конструирования раневых покрытий. Это определяется их уникальной структурой, физико-химическими свойствами и высокой биологической активностью, полезной для организма в целом и важной для заживления ран, в частности.

Высокая ранозаживляющая эффективность ПС из водорослей обусловлена такими ключевыми свойствами, как антиоксидантные, иммуномодулирующие, противовирусные/антибактериальные, противовоспалительные, антикоагулянтные, а также высокой адсорбционной способностью. Важной особенностью этих биополимеров является их способность образовывать гидрогели в водных растворах. Благодаря этому на основе этих БАВ разработано множество раневых покрытий различных форм и типов, учитывающих комплексный подход к лечению ран и широко применяемых в клинической практике. Такой подход способен обеспечивать биосовместимые раневые покрытия на основе природных биополимеров из морских гидробионтов в качестве перспективных материалов для лечения ран.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д. Ю., Парамонов Д. А., Мухтарова А. М. Современные раневые покрытия. Ч. 1. // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2009. Т. 168, № 3. С. 98–102.
2. Шаблин Д. В., Павленко С. Г., Евглевский А. А. и др. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза // Фундам. исслед. 2013. № 12. С. 361–366.
3. Mayet N., Choonara Y. E., Kumar P. et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems // J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 103. P. 2211–2230. Doi: 10.1002/jps.24068.
4. Boateng J., Catanzano O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing – A Review // J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. P. 3653–3680. Doi: 10.1002/jps.24610.
5. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Шишацкая Е. И. и др. К вопросу о выборе раневых покрытий в лечении гнойных ран // Фундам. исслед. 2015. № 1–5. С. 1061–1064.
6. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu M. A. Treatment Strategies for Infected Wounds // Molecules. 2018. Vol. 23, № 9. P. 2392. Doi: 10.3390/molecules23092392.
7. Goossens A., Cleenewerck M.-B. New wound dressings : classification, tolerance // Eur. J. Dermatol. 2010. Vol. 20, № 1. P. 24–26.
8. Das S., Baker A. B. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing // Front. Bioeng. Biotechnol. 2016. Vol. 4. P. 82. Doi: 10.3389/fbioe.2016.00082.
9. Salcido R. The Cicatrix : The Functional Stage of Wound Healing // Advances in Skin & Wound Care. 2018. Vol. 31, Issue 1. P. 581.
10. Sharma A., Zakka L. R., Mihm M. C. Jr. Anatomy of the human skin and wound healing. In: Yarmush M. L., Golberg A., eds. Bioengineering in Wound Healing : A Systems Approach. Toh Tuck Link. Singapore : World Scientific, 2017.
11. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1990. 592 с.
12. Plant-Derived Biomaterials : A Review of 3D Bioprinting and Biomedical Applications / T. H. Jovic, G. Kungwengwe, A. C. Mills, I. S. Whitaker // Front. Mech. Eng. 2019. Vol. 5. P. 19. Doi: 10.3389/fmech.2019.00019.
13. Mayet N., Choonara Y. E., Kumar P. et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems // J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 103. P. 2211–2230. Doi: 10.1002/jps.24068.
14. Bakarich S. E., Balding P., Gorkin R. et al. Printed ionic-covalent entanglement hydrogels from carrageenan and an epoxy amine // RSC Adv. 2014. Vol. 4 (72). P. 38088–38092. Doi: 10.1039/C4RA07109C.
15. Varghese J. S., Chellappa N., Fathima N. N. Gelatin-carrageenan hydrogels : Role of pore size distribution on drug delivery process // Colloids. Surf. B Biointerfaces. 2014. Vol. 113. P. 346–351. Doi: 10.1016/j.col-surf.2013.08.049.
16. 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. P. 168–174.
17. Venkatesan J., Bhatnagar I., Kim S.-K. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering // Mar. Drugs. 2014. Vol. 12. P. 300–316. Doi: 10.3390/md12010300.
18. Lowe B., Venkatesan J., Anil S. et al. Preparation and characterization of chitosan-natural nano hydroxyapatite-fucoidan nanocomposites for bone tissue engineering // Int. J. Biol. Macromol. 2016. Vol. 93. P. 1479–1487. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.054.
19. Liu Y., Sui Y., Liu C. et al. A physically crosslinked polydopamine/nano-cellulose hydrogel as potential versatile vehicles for drug delivery and wound healing // Carbohydr. Polym. 2018. Vol. 188. P. 27–36.
20. Lokhande G., Carrow J. K., Thakur T. et al. Nanoengineered injectable hydrogels for wound healing application // Acta Biomaterialia. 2018. Vol. 70. P. 35–47.
21. Pawar H. V., Tetteh J., Boateng J. S. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac // Colloids. Surf. B Biointerfaces. 2013. Vol. 102. P. 102–110. Doi: 10.1016/j.colsurf.2012.08.014.
22. Ермак И. М., Бянкина А. О., Соколова Е. В. Структурные особенности и биологическая активность каррагинанов – сульфатированных полисахаридов красных водорослей дальневосточных морей России // Вестн. ДВО РАН. 2014. № 1. С. 80–92.
23. Dolores T. M., Flórez-Fernández N., Domínguez H. Integral Utilization of Red Seaweed for Bioactive Production // Mar. Drugs. 2019. Vol. 17 (6). P. 314. Doi: 10.3390/md17060314.
24. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing / R. Yegappan, V. Selvapriithviraj, S. Amirthalingam, R. Jayakumar // Carbohydr. Polym. 2018. Vol. 198. P. 385–400. Doi: 10.1016/J.CARBPOL.2018.06.086.
25. Shen Y.-R., Kuo M.-I. Effects of different carrageenan types on the rheological and water-holding properties of tofu // LWT Food Science and Technology. 2017. Vol. 78. P. 122–128.
26. Varghese J. S., Chellappa N., Fathima N. N. Gelatin-carrageenan hydrogels : Role of pore size distribution on drug delivery process // Colloids Surf. B Biointerfaces. 2014. Vol. 113. P. 346–351. Doi: 10.1016/j.col-surf.2013.08.049.
27. 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. Part B Appl. Biomater. 2015. Vol. 103. P. 1498–1510. Doi: 10.1002/jbm.b.33339.
28. Chenxi L., Chunyan L., Zheshuo L. et al. Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal *in situ* hydrogel based on poloxamer 407 and carrageenan // Int. J. Pharm. 2014. Vol. 474. P. 123–133.
29. Advanced bioinks for 3D printing: a materials science perspective / D. Chimené, K. Lennox, R. R. Kaunas, A. K. Gaharwar // Ann. Biomed. Eng. 2016. Vol. 44. P. 2090–2102. Doi: 10.1007/s10439-016-1638-y.
30. Wilson S. A., Cross L. M., Peak C. W., Gaharwar A. K. Shear-thinning and thermo-reversible nanoengineered inks for 3D bioprinting // ACS Appl. Mater. Interfaces 2017. Vol. 9. P. 43449–43458. Doi: 10.1021/acsami.7b13602.
31. Boateng J. S., Pawar H. V., Tetteh J. Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing // Int. J. Pharm. 2013. Vol. 441. P. 181–191. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.045.
32. Menshova R. V., Shevchenko N. M., Imbs T. I. et al. Fucoidans from brown alga *Fucus evanescens* : structure and biological activity // Front. Mar. Sci. 2016. Vol. 3. P. 1–9. Doi: 10.3389/fmars.2016.00129.
33. Pomin V. H. Marine non-glycosaminoglycan sulfated glycans as potential pharmaceuticals // Pharmaceuticals. 2015. Vol. 8. P. 848–864.
34. Cunha L., Grenha A. Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14 (3). P. 42. Doi: 10.3390/md14030042.
35. Marival N., Saboural P., Haddad O. et al. Identification of a pro-angiogenic potential and cellular uptake mechanism of a LMW highly sulfated fraction of fucoidan from *Ascophyllum nodosum* // Mar. Drugs. 2016. Vol. 14. P. 185. Doi: 10.3390/md14100185.
36. Purnama A., Aid-Launais R., Haddad O. et al. Fucoidan in a 3D scaffold interacts with vascular endothelial growth factor and promotes neovascularization in mice // Drug Deliv. Transl. Res. 2015. Vol. 5. P. 187–197. Doi: 10.1007/s13346-013-0177-4.
37. 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/md15040112.
38. Wang L., Lee W. W., Oh J. Y. et al. Protective Effect of Sulfated Polysaccharides from Cellulose-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 (7). P. 239. Doi: 10.3390/md16070239.
39. Song Y. S., Li H., Balcos M. C. et al. Fucoidan Promotes the Reconstruction of Skin Equivalents // Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2014. Vol. 18 (4). P. 327–331. Doi: 10.4196/kjpp.2014.18.4.327.
40. Pieleesz 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.
41. 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. P. 301–310.
42. Water-soluble polysaccharides from Ulva intestinalis: Molecular properties, structural elucidation and immunomodulatory activities / M. Tabarsa, S. G. You, E. H. Dabaghian, U. Surayot // J. food and drug analysis. 2018. Vol. 26. P. 599–608.
43. Alves A., Pinho E. D., Neves N. M. et al. Processing ulvan into 2D structures : Cross-linked ulvan membranes as new biomaterials for drug delivery applications // Int. J. Pharm. 2012. Vol. 426. P. 76–81. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.01.021.
44. Alves A., Duarte A. R. C., Mano J. F. et al. PDLLA enriched with ulvan particles as a novel 3D porous scaffold targeted for bone engineer-

- ing // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 65. P. 32–38. Doi: 10.1016/j.supflu.2012.02.023.
45. Dash M., Sangram K. K., Bartoli C. et al. Biofunctionalization of ulvan scaffolds for bone tissue engineering // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2014. Vol. 6. P. 3211–3218. Doi: 10.1021/am404912c.
 46. Axpe E., Oyen M. L. Applications of alginate-based bioinks in 3D bioprinting // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. P. E1976. Doi: 10.3390/ijms17121976.
 47. In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis / S. Stößlein, I. Grunwald, J. Stellen, A. Hartwig // Carbohydr. Polym. 2019. Vol. 205. P. 287–294. Doi: 10.1016/j.carbpol.2018.10.056.
 48. Solovieva E. V., Fedotov A. Y., Mamonov V. E. et al. Fibrinogen-modified sodium alginate as a scaffold material for skin tissue engineering // Biomed. Mater. 2018. Vol. 13. P. 025007. Doi: 10.1088/1748-605X/aa9089.
- ## REFERENCES
1. Andreev D. Yu. Paramonov D. A., Muhtarova A. M. Sovremennye ranevye pokrytiya. Ch.1. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2009;168 (3);98–102. (In Russ.).
 2. Shablin D. V., Pavlenko S. G., Evglevskij A. A. et al. Sovremennye ranevye pokrytiya v mestnom lechenii ran razlichnogo geneza. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;12:361–366. (In Russ.).
 3. Mayet N., Choonara Y. E., Kumar P., Tomar L. K., Tyagi C., Du Toit L. C., Pillay V. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. J. Pharm. Sci. 2014;103:2211–2230. Doi: 10.1002/jps.24068.
 4. Boateng J., Catanzano O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing – A Review. J. Pharm. Sci. 2015;10(4):3653–3680. Doi: 10.1002/jps.24610.
 5. Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Shishackaya E. I., Kuznecov M. N., Solov'eva N. S., Zuev A. P. K voprosu o vybore ranevnykh pokrytij v lechenii gnojnykh ran. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1–5:1061–1064. (In Russ.).
 6. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu M. A. Treatment Strategies for Infected Wounds. Molecules. 2018;23(9):2392. Doi: 10.3390/molecules23092392.
 7. Goossens A., Cleenewerck M.-B. New wound dressings: classification, tolerance. Eur. J. Dermatol. 2010;20(1):24–26.
 8. Das S., Baker A. B. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. Front. Bioeng. Biotechnol. 2016;4:82. Doi: 10.3389/fbioe.2016.00082.
 9. Salcido R. The Cicatrix: The Functional Stage of Wound Healing. Advances in Skin & Wound Care. 2018;31(1):581.
 10. Sharma A., Zakra L. R., Mihm M. C. Jr. Anatomy of the human skin and wound healing. In: Yarmush M. L., Golberg A., eds. Bioengineering in Wound Healing: A Systems Approach. Toh Tuck Link, Singapore, World Scientific, 2017.
 11. Kuzin M. I., Kostyuchenok B. M. Rany i ranevaya infekciya. Rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow, Medicina, 1990:592. (In Russ.).
 12. 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;5:19. Doi: 10.3389/fmech.2019.00019.
 13. Mayet N., Choonara Y. E., Kumar P., Tomar L. K., Tyagi C., Du Toit L. C., Pillay V. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. J. Pharm. Sci. 2014;103:2211–2230. Doi: 10.1002/jps.24068.
 14. Bakarich S. E., Balding P., Gorkin R., Spinks G. M., Panhuis M. Printed ionic-covalent entanglement hydrogels from carrageenan and an epoxy amine. RSC Adv. 2014;4(72):38088–38092. Doi: 10.1039/C4RA07109C.
 15. Varghese J. S., Chellappa N., Fathima N. N. Gelatin-carrageenan hydrogels: Role of pore size distribution on drug delivery process. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2014;113:346–351. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.08.049.
 16. Zhang L., Ma Y., Pan X., Chen S., Zhuang H., Wang S. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly (γ -glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing. Carbohydr Polym. 2018;180:168–174.
 17. Venkatesan J., Bhatnagar I., Kim S.-K. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering. Mar. Drugs. 2014;12:300–316. Doi: 10.3390/md12010300.
 18. Lowe B., Venkatesan J., Anil S., Shim M. S., Kim S.-K. Preparation and characterization of chitosan-natural nano hydroxyapatite-fucoidan nanocomposites for bone tissue engineering. Int. J. Biol. Macromol. 2016;93:1479–1487. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.054.
 19. Liu Y., Sui Y., Liu C., Liu C., Wu M., Li B., Li Y. A physically crosslinked polydopamine/nanocellulose hydrogel as potential versatile vehicles for drug delivery and wound healing. Carbohydr Polym. 2018;188:27–36.
 20. Lokhande G., Carrow J. K., Thakur T., Xavier J. R., Parani M., Bayless K. J., Gaharwar A. K. Nanoengineered injectable hydrogels for wound healing application. Acta Biomaterialia. 2018;70:35–47.
 21. Pawar H. V., Tetteh J., Boateng J. S. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2013;102:102–110. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.014.
 22. Ermak I. M., Byankina A. O., Sokolova E. V. Strukturnye osobennosti i biologicheskaya aktivnost' karraginanov – sul'fatirovannykh polisaharidov krasnykh vodoroslej dal'nevostochnykh morej Rossii. Vestnik DVO RAN. 2014;1:80–92. (In Russ.).
 23. Dolores T. M., Flórez-Fernández N., Domínguez H. Integral Utilization of Red Seaweed for Bioactive Production. Mar. Drugs. 2019;17(6):314. Doi: 10.3390/md17060314.
 24. Yegappan R., Selvaprithiviraj V., Amirthalingam S., Jayakumar R. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. Carbohydr. Polym. 2018;198:385–400. Doi: 10.1016/J.CARBPOL.2018.06.086.
 25. Shen Y.-R., Kuo M.-I. Effects of different carrageenan types on the rheological and water-holding properties of tofu. LWT Food Science and Technology. 2017;78:122–128.
 26. Varghese J. S., Chellappa N., Fathima N. N. Gelatin-carrageenan hydrogels: Role of pore size distribution on drug delivery process. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2014;113:346–351. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.08.049.
 27. Li J., Yang B., Qian Y., Wang Q., Han R., Hao T., Shu Y., Zhang Y., Yao F., Wang C. Iota-carrageenan/chitosan/gelatin scaffold for the osteogenic differentiation of adipose-derived MSCs in vitro. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. 2015;103:1498–1510. Doi: 10.1002/jbm.b.33339.
 28. Chenxi L., Chunyan L., Zheshuo L., Qiuhong L., Xueying Y., Yu L., Lu W. Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal *in situ* hydrogel based on poloxamer 407 and carrageenan. Int. J. Pharm. 2014;474:123–133.
 29. Chimene D., Lennox K. K., Kaunas R. R., Gaharwar A. K. Advanced bioinks for 3D printing: a materials science perspective. Ann. Biomed. Eng. 2016;44:2090–2102. Doi: 10.1007/s10439-016-1638-y.
 30. Wilson S. A., Cross L. M., Peak C. W., Gaharwar A. K. Shear-thinning and thermo-reversible nanoengineered inks for 3D bioprinting. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017;9:43449–43458. Doi: 10.1021/acsami.7b13602.
 31. Boateng J. S., Pawar H. V., Tetteh J. Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing. Int. J. Pharm. 2013;441:181–191. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.045.
 32. Menshova R. V., Shevchenko N. M., Imbs T. I., Zvyagintseva T. N., Maluarenko O. S., Zaporoshets T. S., Besednova N. N., Ermakova S. P. Fucoidans from brown alga *Fucus evanescens*: structure and biological activity. Front. Mar. Sci. 2016;3:129. Doi: 10.3389/fmars.2016.00129.
 33. Pomin V. H. Marine non-glycosaminoglycan sulfated glycans as potential pharmaceuticals. Pharmaceuticals. 2015;8:848–864.
 34. Cunha L., Grenha A. Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. Mar. Drugs. 2016;14(3):42. Doi: 10.3390/md14030042.
 35. Marival N., Saboural P., Haddad O., Maire M., Bassand K., Geinguenaud F., Djaker N., Ben A., Lamy C. Identification of a pro-angiogenic potential and cellular uptake mechanism of a LMW highly sulfated fraction of fucoidan from *Ascophyllum nodosum*. Mar. Drugs. 2016;14:185. Doi: 10.3390/md14100185.
 36. Purnama A., Aid-Launais R., Haddad O., Maire M., Mantovani D., Letourneur D., Hlawaty H., Visage C. Fucoidan in a 3D scaffold interacts with vascular endothelial growth factor and promotes neovascularization in mice. Drug Deliv. Transl. Res. 2015;5:187–197. Doi: 10.1007/s13346-013-0177-4.
 37. Park J.-H., Choi S.-H., Park S.-J., Lee Y. J., Park J. H., Song P. H., Cho C.-M., Ku S.-K., Song C.-H. Promoting Wound Healing Using Low Molecular Weight Fucoidan in a Full-Thickness Dermal Excision Rat Model. Mar. Drugs. 2017;15:112. Doi:10.3390/md15040112.

38. Wang L., Lee W. W., Oh J. Y., Cui Y. R., Ryu B. M., Jeon Y.-J. 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;16(7):239. Doi: 10.3390/md16070239.
39. Song Y. S., Li H., Balcos M. C., Yun H.-Y., Baek K. J., Kwon N. S. Fucoidan Promotes the Reconstruction of Skin Equivalents. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2014;18(4):327–331. Doi: 10.4196/kjpp.2014.18.4.327.
40. Pielesz A. Temperature-dependent FTIR spectra of collagen and protective effect of partially hydrolysed fucoidan. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014;118:287–293. Doi: 10.1016/j.saa.2013.08.056.
41. Yanagibayashi S., Kishimoto S., Ishihara M., Murakami K., Aoki H., Takikawa M., Fujita M., Sekido M., Kiyosawa T. Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice. *Biomed. Mater. Eng.* 2012;22:301–310.
42. Tabarsa M., You S. G., Dabaghian E. H., Surayot U. Water-soluble polysaccharides from *Ulva intestinalis*: Molecular properties, structural elucidation and immunomodulatory activities. *J food and drug analysis*. 2018;26:599–608.
43. Alves A., Pinho E. D., Neves N. M., Sousa R. A., Reis R. L. Processing ulvan into 2D structures: Cross-linked ulvan membranes as new biomaterials for drug delivery applications. *Int. J. Pharm.* 2012;426:76–81. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.01.021.
44. Alves A., Duarte A. R. C., Mano J. F., Sousa R. A., Reis R. L. PDLLA enriched with ulvan particles as a novel 3D porous scaffold targeted for bone engineering. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;65:32–38. Doi: 10.1016/j.supflu.2012.02.023.
45. Dash M., Sangram K. K., Bartoli C., Morelli A., Smet P. F., Dubruel P., Chiellini F. Biofunctionalization of ulvan scaffolds for bone tissue engineering. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014;6:3211–3218. Doi: 10.1021/am404912c.
46. Axpe E., Oyen M. L. Applications of alginate-based bioinks in 3D bioprinting. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:E1976. Doi: 10.3390/ijms17121976.
47. Stößlein S., Grunwald I., Stelten J., Hartwig A. In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis. *Carbohydr Polym.* 2019;205:287–294. Doi: 10.1016/j.carbpol.2018.10.056.
48. Solovieva E. V., Fedotov A. Y., Mamonov V. E., Komlev V. S., Panteleyev A. A. Fibrinogen-modified sodium alginate as a scaffold material for skin tissue engineering. *Biomed Mater.* 2018;13:025007. Doi: 10.1088/1748-605X/aa9089.

Информация об авторах:

Кузнецова Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова (г. Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-4315-6959; **Беседнова Наталия Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова (г. Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-2760-9778; **Усов Виктор Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор Школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет (г. Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-1182-7551; **Андрюков Борис Георгиевич**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и микробиологии, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова (г. Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0003-4456-808X.

Information about authors:

Kuznetsova Tatyana A., Dr. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Laboratory of Immunology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (Vladivostok, Russia), ORCID: 0000-0002-4315-6959; **Besednova Natalia N.**, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Laboratory of Immunology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (Vladivostok, Russia), ORCID: 0000-0002-2760-9778; **Usov Viktor V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia), ORCID: 0000-0002-1182-7551; **Andryukov Boris G.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Microbiology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (Vladivostok, Russia), ORCID: 0000-0003-4456-808X.