

© ЖАРИКОВ А. Н., АЛИЕВ А. Р., ОРЛОВА О. В., ДВОРНИКОВА Л. Г., МАЗКО О. Н., МАКАРОВА О. Г., СЕМЕНИХИНА Н. М.

УДК 616-089.4:579.61

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

## Морфологические свойства и безопасность кожного применения бактериальной целлюлозы

А. Н. Жариков, А. Р. Алиев, О. В. Орлова, Л. Г. Дворникова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, Н. М. Семенихина  
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

**Цель исследования.** В условиях *in vivo* определить острую токсичность, цитотоксичность стерильных образцов бактериальной целлюлозы (БЦ) при кожном применении и изучить морфологические изменения структуры материала при использовании его в качестве раневого покрытия.

**Материал и методы.** Представлен сравнительный анализ экспериментальных исследований по изучению острой токсичности раневых покрытий на основе БЦ при кожном их нанесении 10 крысам породы Вистар, где в течение 72 часов и на протяжении 14 суток учитывалось состояние кожи (покраснение, отечность, трещины, изъязвления, кровоизлияния). Общее состояние оценивалось с учетом изменения поведенческих реакций. Цитотоксичность определялась путем качественной микроскопической оценки фибробластов человека после добавления экстрактов предлагаемого материала. Морфологические свойства изучены после 3, 5 и 7 суточной экспозиции БЦ в качестве раневого покрытия при длительном незаживающих ранах.

**Результаты.** После однократного кожного нанесения экспериментальным животным стерильных образцов БЦ, размером 2,5x2,5 см и последующего наблюдения в первые 72 часа и в течение 14 суток каких-либо местных кожных изменений, клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций (питание, движения, акт дефекации, диурез) не выявлено. При исследовании острой цитотоксичности фибробласты опытных групп имели общую морфологию с контрольной группой, что подтверждалось наличием клеток веретеновидной формы и параллельным расположением их друг другу. Ядра были среднего размера, овальной формы, располагались по центру и имели мелкозернистый хроматин. Изменений в цитоплазме не выявлено. При морфологическом исследовании установлено, что при снижении бактериальной контаминации раны и более длительном нахождении БЦ (7 суток) материал приобретает волокнисто-ячеистую структуру, заполненную дегенеративными сегментоядерными нейтрофилами с образованием «сосудистых» щелей лакунарного типа.

**Заключение.** В экспериментальных исследованиях установлено, что образцы БЦ относятся к IV классу опасности химических веществ (малоопасные вещества), так как не обладают острой токсичностью вследствие отсутствия кожных изменений и общих клинических патологических симптомов, не обладают цитотоксичностью из-за отсутствия морфологических изменений в фибробластах человека. При высокой контаминации ран мягких тканей наблюдается частичный лизис и фрагментация БЦ, а по мере снижения микробного обсеменения, при более длительных сроках нахождения материала, отмечено повышение фиксации пластин БЦ к раневой поверхности с образованием в них структур, напоминающих неососуды.

**Ключевые слова:** бактериальная целлюлоза, исследование цитотоксичности, фибробласты человека, морфологические свойства, раневое покрытие, эксперименты *in vivo*.

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

**Для цитирования:** Жариков АН, Алиев АР, Орлова ОВ, Дворникова ЛГ, Мазко ОН, Макарова ОГ, Семенихина НМ. Морфологические свойства и безопасность кожного применения бактериальной целлюлозы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

## Morphological properties and safety of cutaneous application of bacterial cellulose

A. N. Zharikov, A. R. Aliev, O. V. Orlova, L. G. Dvornikova, O. N. Mazko, O. G. Makarova, N. M. Semenikhina  
Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

**The aim of the research.** To determine the acute toxicity and cytotoxicity of sterile samples of bacterial cellulose (BC) *in vivo* when applied to the skin and to study the morphological changes in the structure of the material when used as a wound dressing.

**Material and methods.** A comparative analysis of experimental studies on acute toxicity of wound dressings based on BC in cutaneous application to 10 Wistar rats is presented. The skin condition (redness, swelling, cracking, ulceration, haemorrhage) was taken into account within the initial 72 hours and within 14 days. The general condition was assessed with consideration for changes in behavioural response. Cytotoxicity was determined via qualitative microscopic evaluation of human fibroblasts after the addition of extracts of the proposed material. Morphological properties were studied after 3, 5 and 7 days of exposure to BC as a wound dressing for long-term non-healing wounds.

**Results.** After a single skin application of sterile BC samples, 2.5x2.5 cm in size, to experimental animals and subsequent observation within the first 72 hours and within 14 days to reveal any local skin changes, clinical manifestations of intoxication and changes in behavioural reactions (nutrition, movement, act of defecation, diuresis) was not detected. In the study of acute cytotoxicity, the fibroblasts of the experimental groups had a common morphology with the control group, which was confirmed by the presence of spindle-shaped cells and their parallel arrangement to each other. The nuclei were of medium size, oval in shape, located in the centre and had fine-grained chromatin. No changes in the cytoplasm were detected. A morphological study found that the material acquires a fibrous-cellular structure filled with degenerative segmented neutrophils with the formation of lacunar type "vascular" gaps with a decrease in bacterial contamination of the wound and a longer presence of BC (7 days).

**Conclusion.** It has been found in experimental studies that BC samples belong to the IV hazard class of chemicals (low-hazard substances) since they neither feature acute toxicity due to the absence of skin changes and general clinical pathological symptoms nor cytotoxicity due to the absence of morphological changes in human fibroblasts. In high contamination of soft tissue wounds, partial lysis and fragmentation of BC are observed and, as microbial contamination decreases, there is an increase in fixation of BC plates to the wound surface with the formation of structures resembling neovessels in them in cases of longer material exposure.

**Key words:** bacterial cellulose, cytotoxicity assessment, human fibroblasts, morphological properties, wound dressing, in-vivo experiments.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Zharikov AN, Aliev AR, Orlova OV, Dvornikova LG, Mazko ON, Makarova OG, Semenikhina NM. Morphological properties and safety of cutaneous application of bacterial cellulose. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):68-75. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-68-75

## Введение

Раневые инфекции, вызванные патогенными микроорганизмами, представляют собой серьезную проблему для современного здравоохранения, особенно с наступлением постантибиотической эры. В настоящее время существует множество способов лечения ран, включающие медикаментозную терапию [1], умные повязки [2], гидрогелевые повязки [3] и терапия ран отрицательным давлением [4], однако каждый из них имеет свои плюсы и минусы. В виду разнообразия и сложности раневых инфекций их местное лечение представляет собой определенные трудности, в основном в части поиска и расходования перевязочных средств. В арсенале хирурга имеется много обычных материалов для лечения ран, таких как пластыри, ватные тампоны, марля, бинты [5]. Однако многие из них нужны лишь просто для закрытия раны с целью достижения быстрого гемостаза. Другие, уже сложные композитные раневые покрытия наделены экстраординарными функциями, заключающиеся в обеспечении комфортной влажной среды для раны, предотвращении бактериальной инфекции, протеолитического действия и абсорбции раневого экссудата, создании в ране антибактериального и противовоспалительного эффекта [6].

В мировой практике для лечения ран широко используются природные полимеры, полученные из растений, животных или микроорганизмов, такие как бактериальная целлюлоза (БЦ), гиалуроновая кислота, желатин, хитозан, крахмал и белок [7, 8, 9, 10]. На сегодняшний день БЦ привлекает особое внимание хирургов для заживления ран из-за ее высокой гидратации, большой площади поверхности, чистоты и кристалличности, регулируемой трехмерной сетчатой структуры и пористости, что является идеальным носителем для терапевтических агентов, включая лекарства, наночастицы, противораковые препараты, цитокины и факторы роста [11, 12, 13]. БЦ обладает почти всеми необходимыми свойствами для лечения. Она поддерживает влажную среду, теплоизоляцию и эффективную циркуляцию кислорода на поверхности раны, обеспечивает защиту от бактериальных заражений и вторичных инфекций, не вызывает аллергических реакций и т.д. [14]. Как внеклеточный природный полимер, БЦ достаточно безопасна в биологической системе, по своей природе не является антимикробной и может быть комбинирована с другими антисептическими и антибактериальными агентами для достижения эффекта сопротивления патогенным бактериям [15, 16].

БЦ может стать искусственным кожным покрытием при заживлении ран и ожогах, незаменимым материалом для регенерации нервов, протезирования твердой мозговой оболочки, покрытий артериальных

стендов, имплантатов для восстановления хряща и кости и т. д. [17-20]. Несмотря на то, что различные эксперименты показали, что биоматериалы на основе БЦ не являются генотоксичными, канцерогенными или репродуктивными токсикантами, исследования токсичности, биосовместимости и биоразлагаемости все еще недостаточны [21, 22].

Таким образом, изучение влияния раневых покрытий на основе БЦ на заживление ран с исследованием токсичности при накожном применении, а также изменения морфологических свойств в процессе лечения длительно незаживающих ран является актуальным и требует дальнейших разработок.

Цель исследования: в условиях *in vivo* определить острую токсичность, цитотоксичность стерильных образцов бактериальной целлюлозы (БЦ) при накожном применении и изучить морфологические изменения структуры материала при использовании его в качестве раневого покрытия.

## Материал и методы

В качестве потенциальных кандидатов для создания раневых покрытий были использованы образцы гелевой пленки БЦ, которые получены в лаборатории биоконверсии ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск). Она является биополимером глюкозы, который получен путем микробной трансформации простых сахаров в полимерную влажную волокнистую структуру (рис. 1). Один грамм бактериальной целлюлозы может удерживать до 99 граммов жидкости [23].



Рисунок 1. Пластины влажной бактериальной целлюлозы (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).

Figure 1. Plates of wet bacterial cellulose (IPCET SB RAS, Biysk).

Физико-химические свойства образцов БЦ, представленных для экспериментальных исследований: студневидная пленка, нерастворимая в воде, прозрачного цвета, толщиной 3-4 мм, стерильная, рН нейтральный. Исследование острой токсичности с оценкой класса опасности проведено в соответствии с требованиями руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [24]. Эксперименты проведены на 20 аутбредных крысах породы Вистар обоего пола, возрастом 4-5 месяца и массой от 300 до 350 граммов. Исследования проводили согласно ГОСТа 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и правил, принятых Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, 1986). Эвтаназию осуществляли с соблюдением требований Хельсинкской декларации о гуманном отношении (г. Хельсинки, 2002) путем декапитации на гильотине лабораторной (после наркотизации диэтиловым эфиром) с одновременным забором биологического материала. Все процедуры с животными в исследовании проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принятой Европейским союзом в 1986 г.; Директивой Совета 86/609/ЕЕС, основанной на тексте соглашения «Dr. Robert Hubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments», и в соответствии с «Правилам надлежащей лабораторной практики евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81. Служба контроля качества лаборатории осуществляла проверку плана, хода исследования и итогового протокола. Протоколы экспериментальных исследований настоящей работы прошли биоэтическую экспертизу на заседании ЛЭК ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 26 апреля 2023 г).

При определении острого токсического действия за сутки до нанесения БЦ на кожу животным основной группы (n=10) выстригали шерстный покров в области спины размером 5x5 см. Местное раздражающее действие на кожу оценивали при нанесении кусочка БЦ размером 2,5x2,5 см. БЦ наносили однократно, равномерно распределив по всей поверхности участка и слегка втирая в кожу. В контрольной группе (n=10) использовали марлевую повязку размером 2,5x2,5 см, смоченную в растворе хлорида натрия 0,9 % (изотонический). Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, далее через 1,

2, 24, 48 и 72 ч. Оценивали состояние кожи, обращая особое внимание на возможность ее покраснения, отека, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний, появления сухой корки и т. д. Оценку раздражающего действия выражали в баллах по шкале в соответствии с принятыми методическими указаниями к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны (1980). На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовался стандартный лабораторный рацион. Суточное потребление корма и воды фиксировали до применения БЦ, а также после наложения ежедневно, визуально. Массу тела животных определяли перед нанесением БЦ, а затем в течение всего периода наблюдения. Оценку общего состояния животных проводили с учетом изменения поведенческих реакций (двигательная активность, груминг, акт приема корма, воды, акт дефекации). По истечении исследований у крыс каждой группы проводили забор органокомплекса и подвергали их эвтаназии под наркозом. Критерии оценки «острой» токсичности: число погибших животных и сроки их гибели, местные изменения, общая клиническая картина интоксикации, изменение поведенческих реакций. В эксперименте использовались животные одного возраста (3-4 месяцев), которые распределялись по группам так, чтобы их индивидуальная масса не отличалась более, чем на 10 % от средней массы животных одного пола. За каждым животным наблюдение проводили отдельно, в течение первых 24 часов непрерывно. Особое внимание уделялось первым 8 часам после нанесения БЦ. Начиная со второго дня, на протяжении 14 суток, продолжали вести наблюдение за животными в утренние и вечерние часы с учетом картины интоксикации. Осмотр осуществлялся в клетках, на руках, на открытой поверхности.

Оценка цитотоксичности *in vitro* проводили согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*» методом экстракции. При этом оценивали непрямую токсичность. При этом заливали каждый образец площадью 2 см<sup>2</sup> полной ростовой средой (DMEM/F12, 10 % FBS (Gibco), Anti-Anti (Gibco)) в количестве по 5 мл и выдерживали на протяжении 24 часов при 37 °С в CO<sub>2</sub> инкубаторе (Binder, Германия). Для исследования использовали 5-й пассаж линии клеток дермальных фибробластов, выделенных из кожи человека ранее по своей усовершенствованной методике. При этом предварительно подготавливали монослой клеток, чтобы он достигал не менее 80 %. Для этого в 24-луночный планшет



засевали по 25 тысяч клеток на одну лунку и заливали полной ростовой средой (DMEM/F12, 10 % FBS (Gibco), Anti-Anti (Gibco) 0,5 мл) в количестве 1 мл в каждую. При этом засеивали не менее 3 лунок для каждого образца. На 6-ой день (при достижении монослоя) производили замену ростовой среды на подготовленные экстракты. В контрольной группе производили смену новой ростовой средой. После этого выдерживали клетки 24 часа в CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub>. Качественную оценку клеток проводили при помощи инвертированного микроскопа путём визуального осмотра окрашенных кристалвиолетом. При этом оценивали общую морфологию, вакуолизацию, расщепление, лизис клеток и целостность клеточных мембран. Результаты выражали в процентах.

В клинических исследованиях у 5 пациентов с инфицированными, длительно незаживающими ранами мягких тканей нижних конечностей было проведено морфологическое исследование пластин БЦ с длительностью экспозиции в ране от 3 до 7 суток. Для этого отобраны образцы БЦ фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. После этого производили проводку материала через девять порций изопропилового спирта с возрастающей концентрацией, после чего помещали в три порции парафина и изготавливали парафиновые блоки. Срезы толщиной 7 мкм производили на ротационном микротоме HM 525 (ThermoFisher). Окрашивали высушенные и депарафинизированные срезы гематоксилином и эозином (Биовитрум) и заключали под покровное стекло монтирующей средой Bio-mount (Bio-Optica). При помощи светового микроскопа ZeissPrimoStar оценивали БЦ, обращая внимание на изменение ее структуры, наличие и характер воспалительного компонента и степень его выраженности.

### Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты по изучению острой кожной токсичности БЦ показали, что ни в одной экспериментальной группе крыс случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 1).

Таблица 1

#### Результаты острой токсичности бактериальной целлюлозы при кожном нанесении крысам

Table 1

#### Acute Toxicity assessment results for bacterial cellulose skin application to rats

Вид животных	Пол	Доза бактериальной целлюлозы	Число животных в группе/ число погибших животных
Крысы	Самцы	2,5x2,5 см	5/0
Крысы	Самки	2,5x2,5 см	5/0

Клинических проявлений токсичности в экспериментальной группе и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось. Измерение массы тела крысам, которым наносили БЦ, показало, что, как у самцов, так и у самок, имелось последовательное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня. Координация движений была нормальной. Животные активно потребляли корм и воду. Физиологические отправления были без отклонений от нормы. Патологоанатомическая картина вскрытия экспериментальных животных не отличалась от таковой, у контрольных животных.

При определении цитотоксичности БЦ *in vitro* при качественной оценке клеток обращали внимание общую морфологию, вакуолизацию, расщепление, лизис клеток и целостность клеточных мембран, выражая в % (табл. 2).

Таблица 2

#### Результаты качественной оценки фибробластов человека после добавления экстрактов бактериальной целлюлозы

Table 2

#### The results of qualitative assessment of human fibroblasts after the addition of bacterial cellulose extracts

Показатель	1 образец	2 образец	Контроль
Наличие монослоя, %	85	85	88
Фибробластоподобная морфология, %	90	88	92
Вакуолизация цитоплазмы, включения, клеточный дебрис, %	3	1	2

Фибробласты опытных групп имели общую морфологию с клетками контрольной группы, в частности они были, преимущественно, веретеновидной формы, расположенные параллельно друг другу, иногда образуя завитки. Ядра клеток среднего размера, овальной формы, центрально расположенные, с мелкозернистым хроматином и от 2 до 4-х ядрышек. Цитоплазма умеренная, без четких клеточных контуров (рис. 2а, б, в). При оценке скорости образования монослоя не выявлено существенной разницы среди исследуемых групп. Клетки во всех чашках занимали более 85 % поверхности культурального сосуда, располагались равномерно. Вакуолизация, лизис клеток, наличие клеточного дебриса также не имело достоверных различий между группами. Таким образом, можно резюмировать, что экстракты, полученные из БЦ, не проявляют цитотоксического действия в отношении тестируемых клеток, в частности дермальных фибробластов человека.

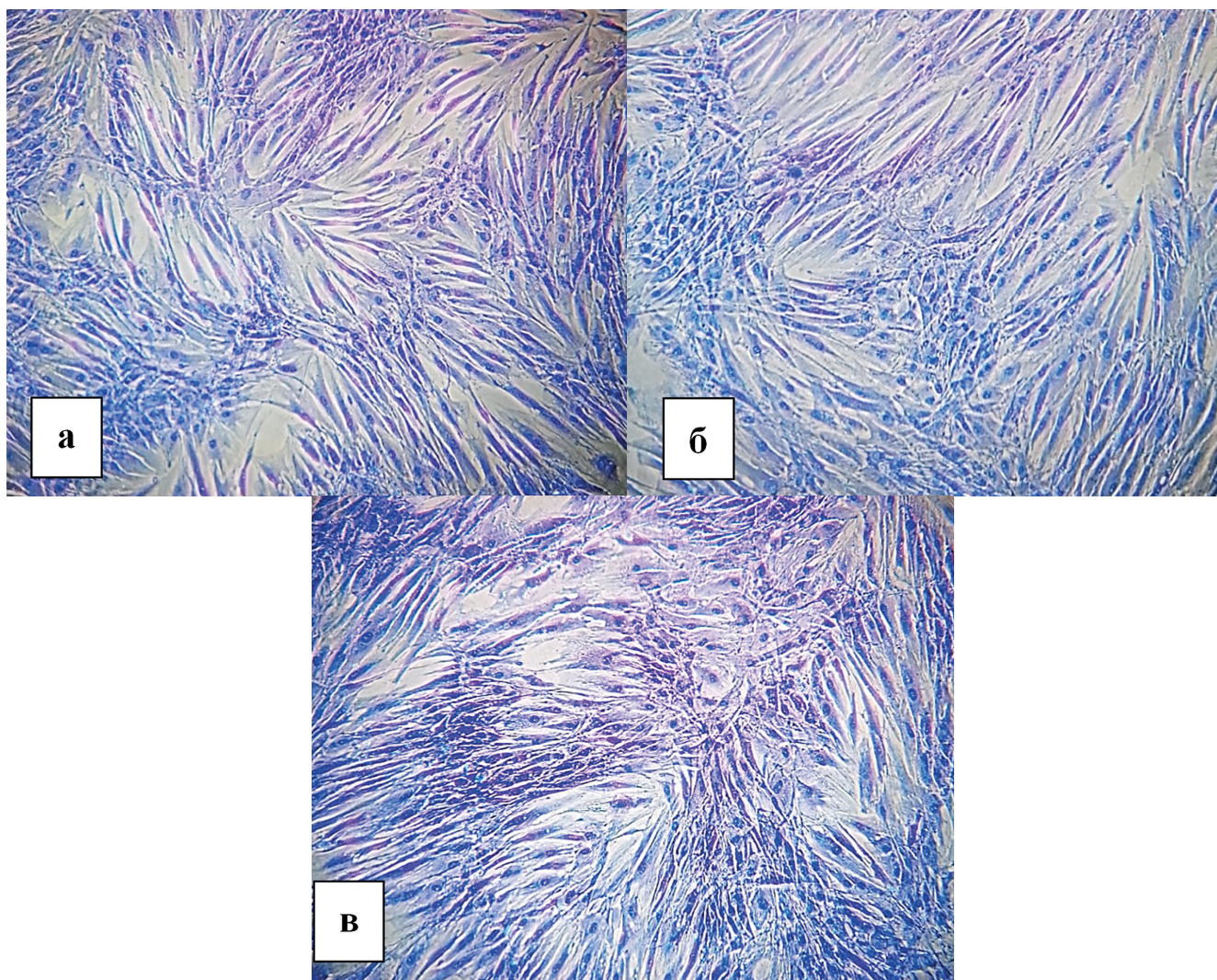


Рисунок 2. Дermalные фибробласты человека: а – первой опытной группы, б – второй опытной группы, в – контрольной группы (x10, кристалл фиолет).

Figure 2. Human dermal fibroblasts: a – the first experimental group, b – the second experimental group, c – the control group (x10, crystal violet).

Таким образом, установлено, что БЦ, представленная лабораторией био конверсии института проблем химико-энергетических технологий (г. Бийск) относится к IV классу опасности (малоопасные вещества). После однократного нанесения стерильных образцов бактериальной наноцеллюлозы размером 2,5x2,5 см случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела крыс обоего пола. Так же не наблюдалось проявление цитотоксичности, что отражалось в отсутствии изменения морфологии клеток при сравнении с контрольной группой.

В клинических исследованиях, спустя 3-5 суток после наложения раневых покрытий на основе БЦ на

длительно незаживающую рану, пластины постепенно подсыхали и сменяли цвет со светло-молочного на серо-желтый. Раневое покрытие за счет структурных особенностей БЦ сорбировало между нановолокнами воспалительную жидкость и экссудат, формируя умеренный тканевой отек. Уже на 3-е сутки отмечалось изменение структуры материала. Так, в гистологических препаратах отмечалось сохранение первичной структуры БЦ только по периферии в виде тонких волокнистых структур светло-эозинофильного цвета. Основное пространство занимала клеточная масса от умеренной до высокой плотности, погруженная в неоднородный рыхлый базофильный матрикс. Клеточный компонент был преимущественно недегенеративными сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами, эритроцитами, а по периферии, «обломками» нейтрофилов. В дальнейшем, как и любое инородное тело БЦ покрывалось валом



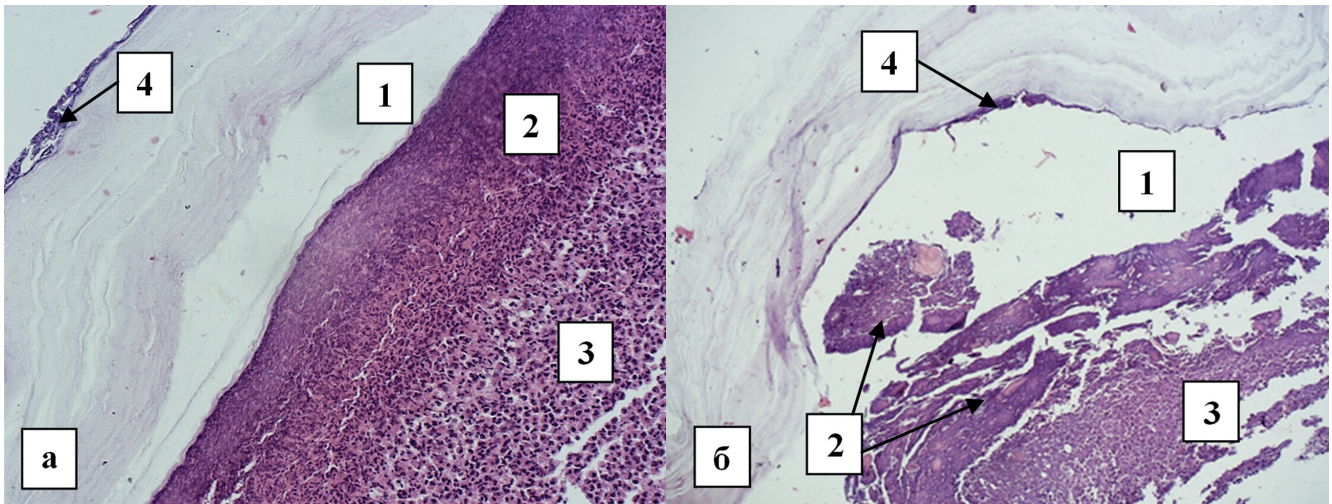


Рисунок 3. Бактериальная целлюлоза, удаленная из раны на 3 сутки (а, б): тканевой отек (1), лейкоцитарная инфильтрация БЦ с разрушенными лейкоцитами (2) и сегментоядерными нейтрофилами обычного строения (3), инфильтрация БЦ (4). Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x10, б – увеличение 10x20.

Figure 3. Bacterial cellulose removed from the wound on the 3rd day (a, b): tissue oedema (1), leukocyte infiltration of BC with destroyed leukocytes (2) and segmented neutrophils with normal structure (3), BC infiltration (4). Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x10, b – magnification 10x20.

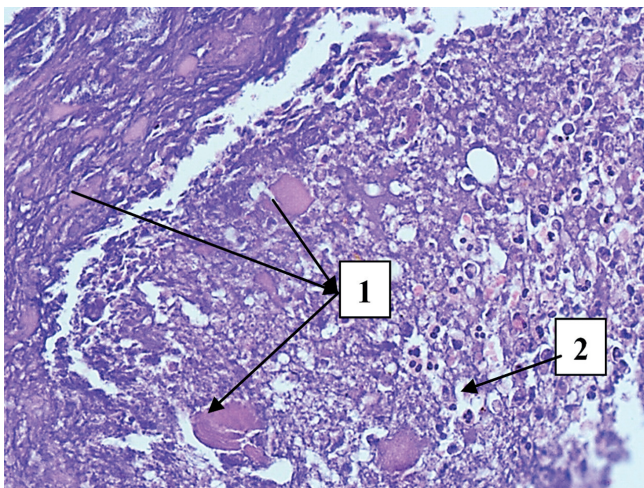


Рисунок 4. Фрагментация бактериальной целлюлозы: 1 – фрагменты БЦ, 2 – сегментоядерный нейтрофильный лейкоцит обычного строения. Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x40.

Figure 4. Fragmentation of bacterial cellulose: 1 – fragments of BC, 2 – segmented neutrophilic leukocyte with normal structure. Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x40.

из нейтрофилов и лимфоцитов, разрушение которых способствовало образованию на поверхности пленки плотных детритных масс (рис. 3).

При наличии в ране значительного гнойно-воспалительного процесса, повышенной экссудации, быстрого разрушения лейкоцитов и формирования детритных масс наблюдался частичный лизис и ускоренная фрагментация БЦ, что морфологически

проявлялось наличием среди клеточной массы множественных однородных небольших эозинофильных очагов, хаотично локализованных по всему препарату (рис. 4).

При снижении бактериальной контаминации и при более длительном нахождении пластин на раневой поверхности (более 5-7 суток) БЦ приобретала волокнисто-ячеистую структуру, заполненную преимущественно дегенеративными и недегенеративными сегментоядерными нейтрофилами (рис. 5).

Далее образуется более тесный контакт раневой поверхности и покрытия на основе БЦ, с образованием сосудистых «щелей», в которых отсутствует эндотелиальный слой. Эти щели заполнены преимущественно эритроцитами, что напоминает формирование сосудов «лакунарного типа».

#### Заключение

На основании экспериментальных исследований установлено, что представленные образцы БЦ относятся к IV классу опасности химических веществ: малоопасные вещества. Случаев гибели животных или острых токсических реакций выявлено не было. Также образцы БЦ не обладают цитотоксичностью, что в условиях эксперимента характеризуется отсутствием морфологических изменений в фибробластах человека при сравнении с контрольной группой с сохранением расположения, формы ядер, количества и размеров ядрышек, наличия вакуолей в цитоплазме. При высокой контаминации длительно незаживающих ран мягких тканей в раневых покрытиях на основе БЦ, при наличии лейкоцитарной инфильтрации и сорбции тканевого детрита, наблюдается частичный



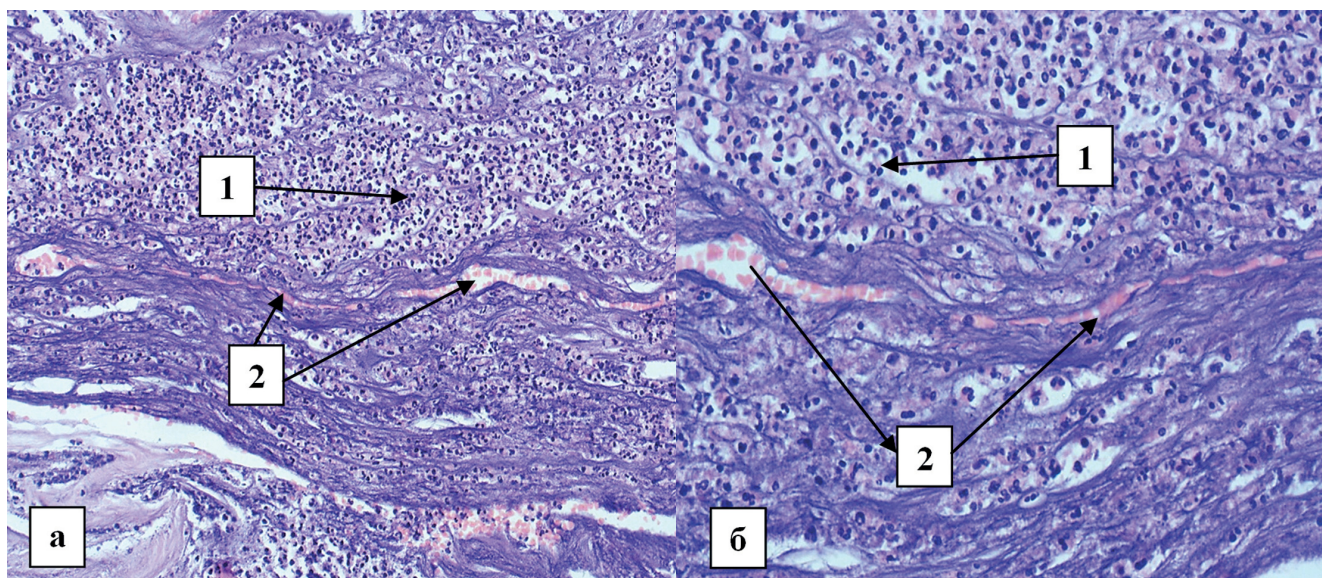


Рисунок 5. Бактериальная целлюлоза, удаленная из раны на 7 сутки. На фоне нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации БЦ (1) наблюдается формирование сосудистых щелей лакунарного типа (2). Окраска гематоксилин-эозин. а – увеличение 10x40, б – увеличение 10x60.

Figure 5. Bacterial cellulose removed from the wound on the 7th day. Against the background of neutrophilic leukocyte infiltration of BC (1), the formation of vascular fissures of the lacunar type is observed (2). Haematoxylin and eosin stain. a – magnification 10x40, b – magnification 10x60.

лизис и фрагментация материала. По мере снижения контаминации раневой поверхности и при более длительных сроках экспозиции БЦ, происходит повышение фиксации пластин на ранах с образованием в них неососудов «лакунарного типа», представленных сосудистыми щелями, лишенными эндотелия.

### Литература / References

1. Dixon D, Edmonds M. Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. 2021. *Drugs*; 81(1):29-56. DOI: 1007/s40265-020-01415-8
2. He X, Yang S, Liu C, Xu T, Zhang X. Integrated Wound Recognition in Bandages for Intelligent Treatment. *Advanced Healthcare Materials*. 2020; 9 (22): e2000941. DOI: 1002/adhm.202000941
3. da Silva L, Reis LR, Correlo VM Marques AP. Hydrogel-Based Strategies to Advance Therapies for Chronic Skin Wounds. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2019; 4(21): 145-169. DOI: 1146/annurev-bioeng-060418-052422
4. Bellot GL, Dong X, Lahiri A, Sebastin SJ, Batinic-Haberle I, Pervaiz S, Puhaindran ME. MnSOD is implicated in accelerated wound healing upon Negative Pressure Wound Therapy (NPWT): A case in point for MnSOD mimetics as adjuvants for wound management. *Redox Biology*. 2019; (20): 307-320. DOI: 1016/j.redox.2018.10.014
5. Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM. Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up-To-Date Overview. *Materials (Basei)*. 2020; 13(12): 2853. DOI: 3390/ma13122853

6. Zheng L, Li S, Luo J, Wang X. Latest Advances on Bacterial Cellulose-Based Antibacterial Materials as Wound Dressings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020; (8): 593768. DOI: 3389/fbioe.2020.593768
7. Tang S, Chi K, Xu H, Yong Q, Yang J, Catchmark JM. A covalently cross-linked hyaluronic acid/bacterial cellulose composite hydrogel for potential biological applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; (252): 117123. DOI: 1016/j.carbpol.2020.117123
8. Hauck S, Zager P, Halfter N, Wandel E, Torregrossa M, Kakpenova A, Rother S, Ordieres M, Räthel S, Berg A, Möller S, Schnabelrauch M, Simon JC, Hintze V, Franz S. Collagen/hyaluronan based hydrogels releasing sulfated hyaluronan improve dermal wound healing in diabetic mice via reducing inflammatory macrophage activity. *Bioactive Materials*. 2021; 6 (12): 4342-4359. DOI: 1016/j.bioactmat.2021.04.026
9. Liu W, Du H, Zhang M, Liu K, Liu H, Xie H, Si C. Bacterial Cellulose-Based Composite Scaffolds for Biomedical Applications: A Review. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. 2020; 8(20): 7536-7562. DOI: 10.3390/ijms24020986
10. Zheng K, Tong Y, Zhang S, He R, Xiao L, Iqbal Z, Li Y. Flexible Bicolorimetric Polyacrylamide/Chitosan Hydrogels for Smart Real-Time Monitoring and Promotion of Wound Healing. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (34): 2102599. DOI: 10.1002/adfm.202102599
11. Paleczny J, Brożyna M, Junka A, Bartoszewicz M, Dudek-Wicher R. Modifications of bacterial cellulose in wound care. *Polymers in Medicine*. 2021; 51(2): 77-84. DOI: 17219/pim/143330

12. He W, Wu J, Xu J, Mosselhy DA, Zheng Y, Yang S. Bacterial Cellulose: Functional Modification and Wound Healing Applications. *Advances in wound care (New Rochelle)*. 2020; 10(11): 623-640. DOI: 1089/wound.2020.1219

13. Ciolacu DE, Nicu R, Ciolacu F. Cellulose-based Hydrogels as Sustained Drug-Delivery Systems. *Materials (Basel)*. 2020;13(22): 5270. DOI: 3390/ma13225270

14. Dawidowska K, Siondalski P, Kołaczowska M. In Vitro Study of a Stentless Aortic Bioprosthesis Made of Bacterial Cellulose. *Cardiovascular Engineering Technology*. 2020; (11): 646-654. DOI: 1007/s13239-020-00500-z

15. Silva NHCS, Rodrigues AF, Almeida IF, Costa PC, Rosado C, Neto CP, Silvestre AJD, Freire CSR. Bacterial Cellulose Membranes as Transdermal Delivery Systems for Diclofenac: In Vitro Dissolution and Permeation Studies. *Carbohydrate Polymers*. 2014; (106): 264-269. DOI: 1016/j.carbpol.2014.02.014

16. Shao W, Liu H, Wang S, Wu J, Huang M, Min H, Min H, Liu X. Controlled Release and Antibacterial Activity of Tetracycline Hydrochloride-Loaded Bacterial Cellulose Composite Membranes. *Carbohydrate Polymers*. 2016; (145): 114-120. DOI: 1016/j.carbpol.2016.02.065

17. Gorgieva S, Trček J. Bacterial Cellulose: Production, Modification and Perspectives in Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9(10): 1352. DOI: 3390/nano9101352

18. Jankau J, Błażyńska-Spychalska A, Kubiak K, Jędrzejczak-Krzepkowska M, Pankiewicz T, Ludwicka K, Dettlaff A, Pęksa R. Bacterial Cellulose Properties Fulfilling Requirements for a Biomaterial of Choice in Reconstructive Surgery and Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; (9): 805053. DOI: 3389/fbioe.2021.805053

19. Portela R, Leal CR, Almeida PL, Sobral RG. Bacterial cellulose: A versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microbial Biotechnology*. 2019; 12(4): 586-610. DOI: 1111/1751-7915.13392

20. Zhang XC. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers: *Materials and Properties*; Woodhead Publishing: Sawston, Cambridge, UK, 2016:295-316.

21. Dourado F, Gama M, Rodrigues AK. A Review on the toxicology and dietetic role of bacterial cellulose. *Review Toxicology Reports*. 2017; (4): 543-553. DOI: 1016/j.toxrep.2017.09.005

22. Петрухин ИЮ, Демченко АГ, Каширин ВВ. Оценка цитотоксичности бактериальной целлюлозы, синтезируемой штаммом *Glucanacetobacter hansenii*. *Медицинский академический журнал*. 2016; 4(16): 227-228. [Petrukhin IYu, Demchenko AG, Kashirin VV. Evaluation of the cytotoxicity of bacterial cellulose synthesized by the strain *Glucanacetobacter hansenii*. *Medical Academic Journal*. 2016; 4(16): 227-228. (In Russian)] DOI: 10.17816/MAJ164227-228

23. Skiba EA, Shavyrkin NA, Budaeva VV, Sitnikova AE, Korchagina AA, Bychin NV, Gladysheva EK, Pavlov IN, Zharikov AN, Lubyansky VG, Semyonova EN, Sakovich GV. Biosynthesis of Bacterial Cellulose by Extended Cultivation with Multiple Removal of BC Pellicles. *Polymers*. 2021; (13): 2118. DOI: 10.3390/polym13132118

24. Бунятян НД, Васильев АН, Верстакова ОЛ, Журавлева МВ, Лепяхин ВК, Коробов НВ, Меркулова ВА, Орехов СН, Сакаева ИВ, Утешев ДБ, Яворский АН. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К. 2012: 944. [Bunyatyan ND, Vasiliev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, Korobov NV, Merkulova VA, Orekhov SN, Sakaeva IV, Uteshev DB, Yavorskii AN. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one*. Moscow: Grif i K. 2012: 944. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Жариков Андрей Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852)689574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Алиев Александр Рушбиевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852)689574; e-mail: aliev10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Орлова Ольга Владимировна, старший преподаватель кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566860; e-mail: olgavin209@gmail.ru  
Дворникова Любовь Габдулбариевна, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармациологии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566869; e-mail: liubov.dv@mail.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.биол.н., доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566891; e-mail: olesia.mazko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>

Макарова Олеся Геннадьевна, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры фармациологии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566891; e-mail: olesia552@mail.ru

Семенихина Наталья Михайловна, д.вет.н., доцент кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; тел: +7(3852)566965; e-mail: semenikhina85@list.ru

### Author information

Andrey N. Zharikov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)689574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Alexander R. Aliev, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)689574; e-mail: alivar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Olya V. Orlova, Senior Lecturer, Department of Anatomy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566860; e-mail: olgavin209@gmail.ru

Lyubov G. Dvornikova, Cand.Pharm.Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566869; e-mail: liubov.dv@mail.ru

Olesya N. Mazko, Cand.Biol.Sci, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566891; e-mail: olesia.mazko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>

Olesya G. Makarova, Cand. Pharm. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Altai State Medical University; address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566891; e-mail: olesia552@mail.ru

Natalya M. Semikhina, Cand. Vet. Sci., Associate Professor of the Department of Anatomy, Altai State Medical University; Address: Lenin Ave., 40, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)566965; e-mail: semenikhina85@list.ru

Дата поступления: 01.05.2023

Дата рецензирования: 31.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 May 2023

Revision Received 31 May 2023

Accepted 26 June 2023