

УДК 616.5:615.26:547.9

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ ПРИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПОКРОВНЫХ ТКАНЕЙ

Шевченко Н.А., Комарова Е.Ф., Волошин Р.Н.

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: ekaterinafkomarova@gmail.com*

Восстановление ткани после повреждения характеризуется сложным высокоинтегрированным каскадом клеточных процессов, а несостоятельность хотя бы одного из них может привести к нарушению заживления. В связи с этим ведется поиск соединения, способного модулировать различные фазы восстановления тканей. Целью данного обзора явились поиск и анализ литературных данных о коррекции морфологических и функциональных нарушений кожи и подкожной клетчатки с использованием PDRN. Поиск литературы за период с 2015 по 2024 гг. проводили в базах eLIBRARY, PubMed, Scopus по запросам: «кожа», «подкожная клетчатка», «полидезоксирибонуклеотиды», «заболевания кожи», «кожные раны», «рубцы», «фибробласты кожи», «регенерация», «воспаление», «ангиогенез». Проанализировано 198 источников, из них 39 включено в список литературы. Исследования на культурах фибробластов кожи человека показали, что PDRN увеличивают синтез коллагена *de novo*, снижают экспрессию белков деградации межклеточного матрикса. На культурах клеток кожи человека и на экспериментальных моделях кожных ран продемонстрировано, что PDRN усиливают экспрессию ангиогенных факторов роста, а также стимулируют регенерацию дермы и эпидермиса, пролиферацию фибробластов, уменьшают воспалительную инфильтрацию, снижая уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α . В клинических исследованиях также показано регенерирующее и противовоспалительное действие при коррекции рубцов и эритемы различного генеза. Полидезоксирибонуклеотиды участвуют в процессах восстановления поврежденной кожи и подкожной клетчатки, купируя воспаление, стимулируя пролиферацию, коллагеногенез и ремоделирование ткани. Кроме того, применение полидезоксирибонуклеотидов обусловлено их безопасностью в связи с низкой иммуногенностью, отсутствием токсичности и побочных эффектов. Несмотря на многочисленные положительные фармакологические эффекты PDRN, сохраняется ряд ограничений, связанных с используемой концентрацией, способами и режимами введения при различных нарушениях кожи.

Ключевые слова: кожа, подкожная клетчатка, полидезоксирибонуклеотиды, заболевания кожи, кожные раны, рубцы, фибробласты кожи, регенерация, воспаление, ангиогенез.

THE USE OF POLYDEOXYRIBONUCLEOTIDES IN MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS OF INTEGUMENTARY TISSUES

Shevchenko N.A., Komarova E.F., Voloshin R.N.

Rostov State Medical University, Rostov on Don, e-mail: ekaterinafkomarova@gmail.com

Tissue repair after injury is characterized by a complex highly integrated cascade of cellular processes, and failure of at least one of them can lead to impaired healing. In this regard, a search is underway for a compound capable of modulating various phases of tissue repair. The purpose of this review was to search and analyze literature data on the correction of morphological and functional disorders of the skin and subcutaneous tissue using PDRN. Literature search for the period from 2015 to 2024 was conducted in the databases eLibrary, PubMed, Scopus for the following queries: skin, subcutaneous tissue, polydeoxyribonucleotides, skin diseases, skin wounds, scars, skin fibroblasts, regeneration, inflammation, angiogenesis. 198 sources were analyzed, of which 39 are included in the list of references. Studies on human skin fibroblast cultures have shown that PDRNS increase *de novo* collagen synthesis and reduce the expression of intercellular matrix degradation proteins. Human skin cell cultures and experimental models of skin wounds have demonstrated that PDRNS enhance the expression of angiogenic growth factors, as well as stimulate the regeneration of the dermis and epidermis, fibroblast proliferation, reduce inflammatory infiltration, reducing the level of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α . Clinical studies have also shown regenerating and anti-inflammatory effects in the correction of scars and erythema of various origins. Polydeoxyribonucleotides are involved in the processes of repairing damaged skin and subcutaneous tissue, relieving inflammation, stimulating proliferation, collagenogenesis and tissue remodeling. In addition, the use of polydeoxyribonucleotides is due to their safety due to their low immunogenicity, lack of toxicity and side effects. Despite the numerous positive pharmacological effects of PDRN, a number of limitations remain related to the concentration used, methods and modes of administration for various skin disorders.

Keywords: skin, subcutaneous tissue, polydeoxyribonucleotides, skin diseases, skin wounds, scars, skin fibroblasts, regeneration, inflammation, angiogenesis.

Введение

Болезни кожи и подкожной клетчатки занимают 4-е место по первичной заболеваемости среди всех болезней в Российской Федерации [1]. Кроме того, за последнее десятилетие увеличилась востребованность эстетических процедур, и, по данным Международного общества эстетической и пластической хирургии (ISAPS) за 2020 г., число нехирургических манипуляций (инъекционных процедур, аппаратных технологий и т.д.) выросло на 5,7% [2].

Коррекция врожденных и приобретенных морфофункциональных нарушений покровных тканей человека, в том числе возникающих вследствие травм и хирургических вмешательств, химиотерапевтического, лучевого воздействия, перенесенных заболеваний, а также после некорректного проведения эстетических процедур нехирургического характера, является одной из ключевых задач дерматовенерологии. Несмотря на совершенствование методов лечения и восстановления после повреждения кожи и подкожной клетчатки, высок процент постпроцедурных осложнений [3, 4]. Развитие осложнений обусловлено множеством факторов, среди которых – выбор препаратов, выбор метода коррекции, состояние кожи в месте проведения процедуры, наличие сопутствующей соматической патологии, индивидуальная непереносимость и т.д. [5–7].

Восстановление здоровой ткани после повреждения характеризуется сложным, высокоинтегрированным каскадом клеточных процессов, таких как воспаление, пролиферация, коллагеногенез и ремоделирование ткани, требующих взаимодействия многих типов клеток, включая воспалительные клетки, фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки, а также участия факторов роста и ферментов. Несостоятельность хотя бы одного из вышеназванных событий может привести к нарушению процесса заживления [8].

В связи с этим актуальным является поиск средства, способного модулировать различные фазы заживления тканей. Благодаря широкому спектру действия в качестве такого соединения можно рассматривать полидезоксирибонуклеотиды (PDRN) [9, 10]. Как агонист аденозиновых рецепторов A_{2A} (A_{2A}R) PDRN подавляет активацию иммунных клеток [11], стимулирует ангиогенез, оказывает противовоспалительное, противоишемическое и регенерирующее действие [12]. Многочисленные достоинства PDRN, такие как малоинвазивность, мощный терапевтический эффект в сочетании с низкой иммуногенностью, отсутствие токсичности и побочных эффектов, короткий период полураспада, вариабельность способов применения, открывают возможности их использования для решения различных терапевтических задач у пациентов [13, 14].

Целью данного обзора явились поиск и анализ литературных данных о коррекции морфологических и функциональных нарушений кожи и подкожной клетчатки с использованием PDRN.

Материалы и методы исследования. Поиск научной литературы проводили в базах eLIBRARY, PubMed, Scopus за период с 2015 по 2024 гг. по запросам: «кожа», «подкожная клетчатка», «полидезоксирибонуклеотиды», «заболевания кожи», «кожные раны», «рубцы», «фибробласты кожи», «регенерация», «воспаление», «ангиогенез». Было проанализировано 198 источников. Материал из 39 наиболее актуальных и отвечающих исследуемой проблеме работ использован в статье, ссылки на них включены в список литературы. Работа выполнена с соблюдением принципов подготовки современных обзоров, отраженных в протоколе Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses «PRISMA» [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Многочисленные доклинические и клинические исследования при коррекции нарушений кожи и подкожной клетчатки продемонстрировали спектр фармакологической активности PDRN. Показано, что PDRN способствуют заживлению кожных ран, индуцируя синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и, следовательно, улучшают ангиогенез [16], оказывают противовоспалительное действие, подавляя провоспалительные цитокины, включая индуцируемую форму синтазы оксида азота (iNOS), интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [8, 17]. Считается, что регенеративные свойства PDRN связаны с их противовоспалительным действием: они предотвращают чрезмерное образование рубцов и усиливают физиологическое восстановление тканей, подавляя цитокиновый медиатор амфотерин [6, 7].

Биологические механизмы, посредством которых PDRN реализуют свой терапевтический эффект, а именно воздействие на аденозиновые рецепторы олигонуклеотидов и «путь спасения», включают различные сигнальные пути, активируя те или иные фазы заживления кожи и подкожной клетчатки [15]. Посредством передачи сигналов ERK (extracellular signal-regulated kinase) PDRN влияют на пролиферацию и миграцию клеток кожи, а также на уровень экспрессии коллагена [5]. A2AR активирует транскрипционный фактор CREB, участвует в модуляции воспаления путем ингибирования фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [18]. Кроме того, A2AR участвует в регуляции деятельности митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase) [19]. Трансдукция сигнала через A2AR и последующая активация фосфолипазы C стимулируют протеинкиназу C (PKC), запуская фосфорилирование киназ ERK, JNK (c-Jun N-terminal kinases) и АКТ (serine/threonine-protein kinase), вызывая пролиферацию клеток [20]. Воздействуя на транскрипционные факторы NF- κ B и CREB, PDRN при стимуляции A2AR запускают синтез ростовых факторов, включая фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста

эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF), стимулирующие регенерацию кожи [21]. Регенерирующий эффект PDRN также осуществляют посредством стимуляции сигналинга Wnt/ β -катенин, что было показано в экспериментальных исследованиях на моделях псориаза [16].

Различные исследования на клеточных культурах фибробластов кожи человека показали, что PDRN оказывают трофическое воздействие и стимулируют секрецию белков коллагена и других белков внеклеточного матрикса [22]. S. Belletti и соавторы показали, что добавление PDRN в культуральную среду с фибробластами кожи человека, поврежденными воздействием ультрафиолетового излучения типа B, способствует более ранней и более быстрой реакции репаративной системы за счет экстренной поставки предшественников пула дезоксирибонуклеотидтрифосфатов [23]. При воздействии PDRN на дермальные фибробласты наблюдаются увеличение синтеза коллагена I типа, что свидетельствует о синтезе коллагена *de novo*, а также увеличение синтеза коллагена III типа и рост активности матриксной металлопротеиназы I типа, что отражает активацию процессов реорганизации коллагеновых волокон [24].

Ингибирование белков соединительной ткани, а также регуляция меланогенеза обнаружены при действии на клетки покровных тканей полидезоксинуклеотидов [25]. В исследовании меланоцитов мышей линии B16-F10 PDRN напрямую ингибировали активность тирозиназы, значительно снижая содержание меланина. Экспрессия мРНК и белка фактора транскрипции, ассоциированного с микрофталмией (MITF), который является ключевым фактором транскрипции генов меланогенной системы, значительно снижалась под действием PDRN, уменьшая экспрессию тирозиназы, регулируемой MITF. Кроме того, PDRN сильно подавлял активность фермента эластазы *in vitro* в клетках фибробластов кожи человека [26].

Завершение воспаления зависит не только от подавления провоспалительных механизмов, но и от сложного набора активных противовоспалительных сигналов. Макрофаги представляют собой основных производителей VEGF при разрешении воспалительных состояний, а активация A2AR на макрофагах, активированных TLR, вызывает переключение с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2, увеличение экспрессии VEGF и противовоспалительного IL-10 [25]. Существуют доказательства, что PDRN контролирует эти биологические механизмы. Считается, что PDRN способствует ангиогенезу с увеличением экспрессии VEGF, что было продемонстрировано на нескольких клеточных моделях, включая макрофаги, активированные LPS [27]. В отличие от других препаратов ДНК, таких как дефибротид, демонстрирующий ингибирующий эффект, PDRN стимулирует ангиогенез [10].

Исследования с использованием нормальных фибробластов кожи подтвердили, что PDRN стимулируют экспрессию ангиогенных факторов роста, включая FGF и VEGF, а также способствуют образованию новых кровеносных сосудов [12]. У крыс с перемещенным кожным

лоскутом внутрибрюшинные инъекции PDRN уменьшали среднюю площадь некроза лоскута, увеличивали толщину грануляционной ткани на 7-й день после операции, а иммуногистохимический анализ показал увеличение VEGF-положительных клеток и большую плотность микрососудов с положительным PECAM-1/CD31 [28]. PDRN улучшали перфузию крови ишемических лоскутов у крыс, способствуя полному восстановлению и заживлению трансплантата, увеличивая неоваскуляризацию, что подтверждено иммуноокрашиванием на CD31 и усилением экспрессии VEGF [29].

Недавние исследования показали, что важную роль в заживлении ран может играть активация аденозиновых рецепторов A2A [29], в связи с чем PDRN демонстрируют ранозаживляющее и регенеративное действие [30, 31]. На модели экспериментальной кожной раны от термического повреждения показано, что системное введение PDRN ускоряло реэпителизацию ожоговых ран и сокращало время до полного заживления ран, уменьшая воспалительную инфильтрацию и отек, а также стимулируя регенерацию дермы и эпидермиса, пролиферацию фибробластов и неоангиогенез [30]. Введение PDRN способствовало увеличению плотности микрососудов и высокой экспрессии молекул клеточной адгезии в образцах кожи. Также он снижал уровень плеiotропного цитокина TNF- α в сыворотке крови и повышал экспрессию VEGF, iNOS и содержание продуктов оксида азота в ране.

При заживлении лазерно-индуцированных кожных ран у крыс (модель фракционной лазерной шлифовки) при гистологическом исследовании обнаружено значительное увеличение плотности микрососудов, экспрессии VEGF и количества PECAM-1/CD31-положительно окрашенных микрососудов [31]. Применение PDRN внутрибрюшинно крысам в течение 7 дней способствовало уменьшению эритемы кожи, улучшению состояния и уменьшению времени заживления ран.

При лечении умеренных и тяжелых рубцов после акне А. Агасо, F. Агасо (2021) оценивали эффективность высокоочищенного PDRN (PN-NPT) в проспективном исследовании [32]. Полинуклеотиды с высокой степенью очистки – соединение, содержащее смесь полимеров ДНК разной длины, которое служит источником энергии, тем самым влияя на рост и жизнеспособность клеток. Лечение 30 пациентов в течение 6 месяцев показало значительные улучшения внешнего вида рубцов в двух группах, однако группа с применением PN-NPT продемонстрировала более выраженные улучшения в поднятии рубца, текстуре кожи и удовлетворенности пациентов [32]. Показано профилактическое действие PDRN на рубцы после тиреоидэктомии: у 60 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, инъекции PDRN вокруг места операции значительно улучшили качество рубца и уменьшили его ширину [33].

Также преимуществом PDRN является активирующее воздействие на мезенхимальные стволовые клетки (МСК) за счет влияния на дифференцировку последних [34, 35]. PDRN подавляет влияние провоспалительного IL-1 β на хондрогенную дифференцировку МСК

человека, стимулируя экспрессию генов через путь cAMP/PKA/CREB и блокируя активацию NF-κB [34]. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что МСК человека в сочетании с PDRN могут стать частью эффективной терапевтической стратегии в области регенеративной медицины мезенхимальных тканей.

Предполагают, что один из патогенетических факторов эритемы при воспалительных дерматозах лица состоит в том, что повторяющиеся эпизоды расширения микрокапилляров приводят к потере сосудистого тонуса и последующему постоянному расширению микрокапилляров, что может привести к высвобождению воспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) [36]. D. Lee и соавторы по данным опроса врачей-косметологов обнаружили, что для лечения эритемы лица, вызванной воспалительным дерматозом, повторными лазерными процедурами или чрезмерным использованием стероидов, большинство из них применяют PDRN [37]. Примерно 80% врачей подтвердили следующие эффекты PDRN в порядке убывания: заживление ран и регенерация, увлажнение, стабилизация сосудов и противовоспалительное действие. Авторы показали, что в 71% случаев PDRN были эффективны в уменьшении покраснения и воспаления кожи, и только в 26% – не эффективны в предотвращении эпизодов эритемы лица.

Несмотря на достигнутые положительные результаты применения PDRN при различных нарушениях покровных тканей, до настоящего времени не существует четких рекомендаций по используемой дозе, способах введения, а также сведений о различиях в эффективности их использования в монорежиме или в сочетании с другими процедурами.

Так, было обнаружено влияние молекулярной массы PDRN (низкомолекулярные <50 кДа, средномолекулярные 50–1500 кДа и высокомолекулярные >1500 кДа) на качество регенерации клеток кожи [8]. Инъекции PDRN с молекулярной массой 50–1500 кДа способствовали более раннему образованию коллагена, а также усилению реэпителизации.

Показано, что в регулирование воспаления и стимулировании пролиферации клеток кожи вклад вносит синергический эффект PDRN и гиалуроновой кислоты (ГК) [38]. После нанесения на кожу механической травмы мышам применяли комбинацию препаратов, содержащую PDRN (14 мг/мл) и ГК (6 мг/мл), и через 72 часа после последнего нанесения анализировали толщину эпидермиса и дермы, инфильтрацию раны нейтрофилами и экспрессию структурного белка кожи филагтрина. Наблюдались уменьшение утолщения эпидермиса и дермы, снижение инфильтрации нейтрофилами и повышение уровня филагтрина.

Для лечения *striae distensae* пациентов I.P. Palmieri и соавторы использовали внутрикожное введение комбинации PDRN, гиалуроновой кислоты и маннитола с помощью инновационного устройства. Результаты 6-месячного наблюдения за 20 пациентами показали значительные улучшения внешнего вида растяжек с незначительными побочными эффектами. Авторы предполагают, что сочетание PDRN, гиалуроновой кислоты и маннитола может помочь

улучшить внешний вид растяжек за счет стимуляции выработки коллагена, улучшения эластичности кожи и уменьшения воспаления [39].

Заключение. Обзор современной литературы показал, что различные фазы восстановления и заживления кожи и подкожной клетчатки могут модулировать полидезоксирибонуклеотиды – фармакологические средства плейотропного действия. Широкий спектр терапевтических свойств полидезоксирибонуклеотидов опосредуется активацией рецептора аденозина A2A, запуском различных сигнальных путей, таких как MAPK/ERK, PKC/cAMP и Wnt/ β -катенин.

Исследования на клеточных культурах фибробластов кожи человека показали, что PDRN модулируют секрецию белков коллагена и других белков внеклеточного матрикса, увеличивая синтез коллагена *de novo*, снижая экспрессию белков деградации межклеточного матрикса. На культурах клеток кожи человека и на экспериментальных моделях кожных ран продемонстрировано, что PDRN стимулируют экспрессию ангиогенных факторов роста, таких как VEGF, FGF, EGF и IGF, и способствуют образованию новых кровеносных сосудов, а также стимулируют регенерацию дермы и эпидермиса, пролиферацию фибробластов, уменьшают воспалительную инфильтрацию, снижая уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α . В клинических исследованиях аналогично показано регенерирующее и противовоспалительное действие при коррекции рубцов и эритемы различного генеза.

Таким образом, полидезоксирибонуклеотиды участвуют в процессах восстановления поврежденной кожи и подкожной клетчатки, купируя воспаление, стимулируя пролиферацию, коллагеногенез и ремоделирование ткани. Кроме того, применение полидезоксирибонуклеотидов как терапевтических агентов обусловлено их безопасностью в связи с низкой иммуногенностью, отсутствием токсичности и побочных эффектов. Несмотря на многочисленные положительные фармакологические эффекты PDRN, сохраняется ряд ограничений, связанных с используемой концентрацией, способами и режимами введения при различных нарушениях кожи. В связи с этим для создания патогенетически обусловленного подхода в коррекции морфофункциональных нарушений покровных тканей человека и уточнения нюансов использования PDRN необходимо проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010–2020 гг. в Российской Федерации // Национальное здравоохранение. 2022. Т. 1. № 3. С. 15-24. DOI: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24.
2. Острцова М.Н., Корневская А., Касихина Е.И., Исмагуллаева С.С. Управление постпроцедурным периодом в косметологии – профилактика осложнений и сокращение сроков

- реабилитации // Медицинский совет. 2022. Т. 3. № 16. С. 80-87. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-3-80-87.
3. Davies E., Vaghela D., Convery C., Walker L., Murray G. Guideline for the Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Bacterial Soft Tissue Infections Following Nonsurgical Cosmetic Procedures. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021. Vol. 14. Is. 9. Suppl. 1. P. 29-35.
4. Kalashnikova N.G., Jafferany M., Lotti T. Management and prevention of laser complications in aesthetic medicine: An analysis of the etiological factors. *Dermatol. Ther.* 2021. Vol. 34. Is. 1. P. 14373. DOI: 10.1111/dth.14373.
5. Касихина Е.И., Абальян С.А. Бактериальные осложнения в косметологической практике: лечение и профилактика // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016. № 2. С. 10-15.
6. Карпова Е.И., Потехаев Н.Н., Мураков С.В., Данищук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019. № 4. С. 54-75. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904154.
7. Ронзина В.Л., Игошина А.В. Комплексная терапия осложнений после лазерных процедур: опыт применения эрбиевого лазера со SMA-насадкой // *Аппаратная косметология.* 2015. № 2. С. 40-47.
8. Colangelo M.T., Galli C., Guizzardi S. Polydeoxyribonucleotide Regulation of Inflammation. *Advances in Wound Care (New Rochelle).* 2020. Vol. 9. Is. 10. P. 576-589. DOI: 10.1089/wound.2019.1031.
9. Kim T.H., Heo S.Y., Oh G.W., Heo S.J., Jung W.K. Applications of Marine Organism-Derived Polydeoxyribonucleotide: Its Potential in Biomedical Engineering // *Mar Drugs.* 2021. Vol. 19. Is. 6. P. 296. DOI: 10.3390/md19060296.
10. Squadrito F., Bitto A., Irrera N., Pizzino G., Pallio G., Minutoli L., Altavilla D. Pharmacological Activity and Clinical Use of PDRN // *Frontiers Pharmacology.* 2022. Vol. 21. Is. 13. P. 1073510. DOI: 10.3389/fphar.2022.1073510.
11. Ko I.-G., Jin J.-J., Hwang L., Kim S.-H., Kim C.-J., Han J.H., Lee S., Kim H.I., Shin H.P., Jeon J.W. Polydeoxyribonucleotide exerts protective effect against CCl₄-Induced acute liver injury through inactivation of NF- κ B/MAPK signaling pathway in mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 7894. DOI: 10.3390/ijms21217894.
12. Shin D.Y., Park J.U., Choi M.H., Kim S., Kim H.E., Jeong S.-H. Polydeoxyribonucleotide-delivering therapeutic hydrogel for diabetic wound healing // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 16811. DOI: 10.1038/s41598-020-74004-0.
13. Богатов В.Б., Девальд И.В., Пастель В.Б., Колесников Я.Г., Чанцев А.В. Консенсус врачей-экспертов «О применении препаратов на основе полинуклеотидов для инъекционной терапии патологии верхней конечности, нижней конечности и позвоночника» // *Российский медицинский*

<https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/32d/c9hi25o8u2yi6y33lqw1jeijiqatvo4t/53-60.pdf>.

14. Segreto F., Carotti S., Marangi G.F., Francesconi M., Scaramuzzino L., Gratteri M., Caldaria E., Morini S., Persichetti P. The use of acellular porcine dermis, hyaluronic acid and polynucleotides in the treatment of cutaneous ulcers: Single blind randomised clinical trial // *Int Wound J.* 2020. Vol. 17. Is. 6. P. 1702-1708. DOI: 10.1111/iwj.13454.
15. Siddaway A.P., Wood A.M., Hedges L.V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses // *Annual review of psychology.* 2019. Vol. 70. P. 747-770. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102803.
16. Irrera N., Bitto A., Vaccaro M., Mannino F., Squadrito V., Pallio G., Arcoraci V., Minutoli L., Ieni A., Lentini M., Altavilla D., Squadrito F. PDRN, a Bioactive Natural Compound, Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis through NF- κ B Pathway Inhibition and Wnt/ β -Catenin Signaling Modulation // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21. Is. 4. P. 1215. DOI: 10.3390/ijms21041215.
17. Veronesi F., Dallari D., Sabbioni G., Carubbi C., Martini L., Fini M. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A2A Receptor Involvement // *Journal Cellular Physiology.* 2017. Vol. 232. Is. 9. P. 2299-2307. DOI: 10.1002/jcp.25663.
18. Shin S.M., Baek E.J., Kim K.H., Kim K.J., Park E.J. Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts // *Molecular Medicine Reports.* 2023. Vol. 28. Is. 2. P. 148. DOI: 10.3892/mmr.2023.13035.
19. Baraldi P.G., Tabrizi M.A., Gessi S., Borea PA. Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108. P. 238-263. DOI: 10.1021/cr0682195.
20. Gessi S., Bencivenni S., Battistello E., Vincenzi F., Colotta V., Catarzi D., Varano F., Merighi S., Borea P.A., Varani K. Inhibition of A2A adenosine receptor signaling in Cancer cells proliferation by the novel antagonist TP455 // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 888. DOI: 10.3389/fphar.2017.00888.
21. Ko I.G., Kim S.E., Jin J.J., Hwang L., Ji E.S., Kim C.J., Han J.H., Hong I.T., Kwak M.S., Yoon J.Y., Shin H.P., Jeon J.W. Combination therapy with polydeoxyribonucleotide and proton pump inhibitor enhances therapeutic effectiveness for gastric ulcer in rats // *Life Sci.* 2018. Vol. 203. P. 12-19. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.009.
22. Sini P., Denti A., Cattarini G., Daglio M., Tira M.E., Balduini C. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture // *Cell Biochem Funct.* 1999. Vol. 17. Is. 2. P. 107-114. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0844(199906)17:2<107::AID-CBF815>3.0.CO;2-#.
23. Belletti S., Uggeri J., Gatti R., Govoni P., Guizzardi S. Polydeoxyribonucleotide promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed dermal fibroblasts // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007. Vol. 6. P. 242-249. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2007.00320.x.

24. Карпова А.В., Знатдинов Д.И. Эстетическая коррекция инволютивных изменений кожи: сочетанное применение препаратов гиалуроновой кислоты, модифицированной магнием, и полинуклеотидов для интрадермального введения // *Российский медицинский журнал*. 2024. № 7. С. 26-30.
25. Kim Y.J., Kim M.J., Kweon D.K., Lim S.T., Lee S.J. Polydeoxyribonucleotide Activates Mitochondrial Biogenesis but Reduces MMP-1 Activity and Melanin Biosynthesis in Cultured Skin Cells // *Appl Biochem Biotechnol*. 2020. Vol. 191. Is. 2. P. 540-554. DOI: 10.1007/s12010-019-03171-2.
26. Haskó G., Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol*. 2013. Vol. 4. P. 85. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00085.
27. Pallio G., Bitto A., Pizzino G., Galfo F., Irrera N., Squadrito F., Squadrito G., Pallio S., Anastasi G.P., Cutroneo G., Macrì A., Altavilla D. Adenosine Receptor Stimulation by Polydeoxyribonucleotide Improves Tissue Repair and Symptomology in Experimental Colitis // *Front Pharmacol*. 2016. Vol. 7. P. 273. DOI: 10.3389/fphar.2016.00273. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 1073445. DOI: 10.3389/fphar.2022.1073445.
28. Polito F., Bitto A., Galeano M., Irrera N., Marini H., Calò M., Squadrito F., Altavilla D. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps // *J Vasc Surg*. 2012. Vol. 55. P. 479-488. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.083.
29. Palu A., Su C., Zhou B.N., West B., Jensen J. Wound healing effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) leaves: a mechanism involving its PDGF/A2A receptor ligand binding and promotion of wound closure // *Phytother Res*. 2010. Vol. 24. Is. 10. P. 1437-1441. DOI: 10.1002/ptr.3150.
30. Galeano M., Pallio G., Irrera N., Mannino F., Bitto A., Altavilla D., Vaccaro M., Squadrito G., Arcoraci V., Colonna M.R., Lauro R., Squadrito F. Polydeoxyribonucleotide: A Promising Biological Platform to Accelerate Impaired Skin Wound Healing // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14. Is. 11. P. 1103. DOI: 10.3390/ph14111103.
31. Yu M., Lee J.Y. Polydeoxyribonucleotide improves wound healing of fractional laser resurfacing in rat model // *J Cosmet Laser Ther*. 2017. Vol. 19. Is. 1. P. 43-48. DOI: 10.1080/14764172.2016.1247966.
32. Araco A., Araco F. Preliminary Prospective and Randomized Study of Highly Purified Polynucleotide vs Placebo in Treatment of Moderate to Severe Acne Scars // *Aesthet Surg J*. 2021. Vol. 41. Is. 7. P. 866-874. DOI: 10.1093/asj/sjab125.
33. Kim J.H., Jeong J.J., Lee Y.I., Lee W.J., Lee C., Chung W.Y., Nam K.H., Lee J.H. Preventive effect of polynucleotide on post-thyroidectomy scars: A randomized, double-blinded, controlled trial // *Lasers Surg Med*. 2018. DOI: 10.1002/lsm.22812.
34. Baek A., Baek D., Kim S.H., Kim J., Notario G.R., Lee D.W., Kim H.J., Cho S.R. Polydeoxyribonucleotide ameliorates IL-1 β -induced impairment of chondrogenic differentiation in

- human bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Sci Rep*. 2024. Vol. 14. Is. 1. P. 26076. DOI: 10.1038/s41598-024-77264-2.
35. Lee H., Hwa S., Cho S., Kim J.H., Song H.J., Ko Y., Park J.B. Impact of Polydeoxyribonucleotides on the Morphology, Viability, and Osteogenic Differentiation of Gingiva-Derived Stem Cell Spheroids // *Medicina (Kaunas)*. 2024. Vol. 60. Is. 10. P. 1610. DOI: 10.3390/medicina60101610.
36. Kim H.M., Byun K.A., Oh S., Yang J.Y., Park H.J., Chung M.S., Son K.H., Byun K. A Mixture of Topical Forms of Polydeoxyribonucleotide, Vitamin C, and Niacinamide Attenuated Skin Pigmentation and Increased Skin Elasticity by Modulating Nuclear Factor Erythroid 2-like 2 // *Molecules*. 2022. Vol. 27. Is. 4. P. 1276. DOI: 10.3390/molecules27041276.
37. Lee D., Kim M.J., Park H.J., Rah G.C., Choi H., Anh S.T., Ji G.H., Kim M.S., Kim G., Shin D.W., Oh S.M. Current practices and perceived effectiveness of polynucleotides for treatment of facial erythema by cosmetic physicians // *Skin Res Technol*. 2023. Vol. 29. Is. 9. P. 13466. DOI: 10.1111/srt.13466.
38. Ha Y.J., Tak K.H., Jung J.M., Lee J.L., Kim C.W., Ah Y.C., Kim S.S., Moon I.J., Yoon Y.S. The Effect of Polynucleotide-Hyaluronic Acid Hydrogel in the Recovery After Mechanical Skin Barrier Disruption // *Skin Res Technol*. 2024. Vol. 30. Is. 9. P. 70068. DOI: 10.1111/srt.70068.
39. Palmieri I.P. Striae Distensae and an Innovative Intra-dermal Medical Device Based on PN HPT™, Hyaluronic Acid, and Mannitol. A Real-World Insight // *J Case Rep Med Hist*. 2024. Vol. 4. Is. 4. DOI: 10.54289/JCRMH2400116.