

Вплив полідезоксирибонуклеотиду на вміст цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

О.Ю. Журавель, Т.Ю. Запорожець

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ; e-mail: mdzhuravel@gmail.com

У світовій практиці активно застосовуються препарати полідезоксирибонуклеотиду (ПДРН) після проведеної ринопластики. Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції та вплив ПДРН на відновлення тканин. Обстежено 63 пацієнти, яким було проведено ревізійну ринопластику з використанням реберного трансплантата. За вмістом фібриногену їх було розділено на дві групи. У сироватці крові обстежених з використанням наборів для імуноферментного аналізу визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-12 і ІЛ-18, а також туморнекротичного фактора α (ТНФ- α), трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$). У пацієнтів з ревізійною ринопластикою і підвищеним вмістом фібриногену після застосування ПДРН знижувалася концентрація цитокінів М1-фенотипу макрофагів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ТНФ- α) і підвищувалася концентрація цитокінів М2-фенотипу (ІЛ-10, ІЛ-13, ТНФ- $\beta 1$ і фактор росту ендотелію судин). У пацієнтів з нормальним значенням вмісту фібриногену застосування ПДРН не вплинуло на концентрацію цитокінів. Це характеризувалося відсутністю вірогідних змін концентрації в сироватці крові ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 та ІЛ-10, ІЛ-13, ТНФ- $\beta 1$. Отримані результати можуть являти собою новий терапевтичний підхід до зменшення кількості ускладнень при реконструктивній ринопластиці.

Ключові слова: ревізійна ринопластика; фібриноген; цитокіни; полідезоксирибонуклеотид.

ВСТУП

Ринопластика вважається однією з найскладніших процедур у сфері пластичної хірургії обличчя. У процесі реконструктивної ринопластики широко застосовуються різні види трансплантатів. Головним недоліком при цьому є їх тенденція до резорбції. Запальні реакції та надмірний фіброз можуть викликати утворення великої рубцевої тканини на дермі та підшкірно-жирових шарах з деформацією основного хряща носа. Більшості пацієнтів із звуженим носом потрібна ревізійна ринопластика, для якої необхідне передопераційне та/або інтраопераційне розширення м'яких тканин носа. Рубцева тканина утворюється вздовж носа та обмежує розширення носової тканини, яке потрібне для ревізійної операції без натягу [1].

У світовій практиці активно застосовуються препарати полідезоксирибонуклеотиду

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2025

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2025

(ПДРН) після проведеної ринопластики. Відомо, що він активує аденозиновий рецептор А2А, який стимулює диференціювання та дозрівання фібробластів, а також вивільнення фактора зростання ендотеліальних клітин судин для неоваскуляризації [2]. ПДРН є активною фракцією препарату, що використовується в терапії для відновлення тканин. Ця сполука містить суміш дезоксирибонуклеотидних полімерів з довжиною ланцюга між 50 і 2000 пар основ, а також може являти собою джерело пуринових і піримідинових дезоксинуклеозидів/дезоксирибонуклеотидів і основ. В умовах *in vitro* ПДРН у терапевтичних концентраціях посилює швидкість росту фібробластів і остеобластів у культурі клітин людини [3]. Клінічні дослідження також показали, що він сприяє швидшому процесу загоєння аутологічної шкіри, донорської ділянки трансплантата та стимулює

регенерацію епітелію рогівки після фоторефрактивної кератектомії. Позитивний вплив на посилення проліферації клітин опосередковується через активацією пуринергічного рецептора А2А [4, 5].

Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції, що відбувається під час трансплантації. Особливу увагу приділяють вивченню вроджених імунних реакцій та впливу тканинного мікрооточення на розвиток запалення [6]. Вони підкреслюють значення запального процесу як умови для початку загоєння. Макрофаги, які є основними клітинами, що ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції цього процесу [7]. Під час загоєння ран відбувається активне рекрутування лейкоцитів і моноцитів у ділянку запалення. Крім фагоцитозу лейкоцити посилено виробляють фактори росту, які готують рану до проліферативної фази, коли рекрутуються фібробласти та ендотеліальні клітини. На цьому етапі відкладається новий колаген та основна речовина для відновлення цілісності рани та відбувається ангиогенез для підтримки нової тканини. Нарешті, остання фаза триває кілька місяців, коли ремодельюється та дозріває рубець. Загоєння супроводжується збільшенням вивільнення ангиогенних факторів росту з макрофагів та кератиноцитів (наприклад, фактор росту ендотелію судин – VEGF – від англ. vascular endothelial growth factor) [6].

Причини резорбції хряща після ринопластики до кінця не з'ясовані, про те існують дані щодо участі у цих процесах макрофагів та синтезованих ними цитокінів. Під час фізіологічного загоєння рани макрофаги динамічно переходять із початкового, переважно прозапального М1-подібного стану (вивільнюються прозапальні цитокіни: інтерлейкіни – ІЛ, туморнекротичний фактор – ТНФ- α до М2-подібної поляризації (вивільняються протизапальні цитокіни: ІЛ-10, ІЛ-4, VEGF) [6, 7].

Метою нашої роботи було оцінити вплив застосування препарату ПДРН на базальний вміст цитокінів М1- та М2-фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою.

МЕТОДИКА

Обстежено 63 пацієнтів, яким було проведено ревізійну ринопластику з використанням реберного трансплантата. Первина хірургія була виконана не менше ніж 1,5 роки потому. Всіх хворих обстежували на базі клінічної лабораторії U`Clinic, де і проводили оперативне лікування після періоду попередньої реабілітації. Серед обстежених було 23 (36,5%) чоловіків і 40 (63,5%) жінок віком від 18 до 45 років ($32,7 \pm 1,3$ роки). Для реконструкції носа під загальним знеболенням забирали хрящ 5-6-го ребер з відновленням скелета носа та висіченням надлишкової фіброзної тканини. Пацієнтам одразу на операційному столі було проведено ін'єкції препарату ПДРН (висококонцентрований органічний поліуклеотид, ліцензія № 12.2-18.3/13360 від 15.09.23 р.) для покращення трофіки шкіри. В післяопераційному періоді пацієнти отримували протокольну протинабрякову, протизапальну, антибактеріальну та знеболювальну терапію. Дослідження проведено відповідно до законодавства України та схвалено комітетом з медичної етики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Протокол № 153 від 29.11.21 р.).

Пацієнтів було розподілено на дві групи за вмістом фібриногену: І група ($n = 32$) – із підвищеним вмістом фібриногену >350 мг/дл, ІІ ($n = 31$) – із вмістом фібриногену <350 мг/дл (норма).

Вміст сироваткових цитокінів (ТНФ- α , ТГФ- β_1 , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-12, ІЛ-18) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для проведення аналізу використовували комерційні набори тест-систем від компаній "IMMUNOTECH" та

“DIACLONE” (Франція), а також “Biosource” (США).

Для побудови стандартної кривої в планшети з 96 лунками вносили по 100 мкл “нульової дози” з набору у відповідні лунки. У решту лунок додавали по 50 мкл досліджуваної сироватки. До кожної лунки вносили по 25 мкл кролячих поліклональних антитіл і проводили інкубацію при кімнатній температурі протягом 3 год. Після інкубації лунки промивали 5 разів буферним розчином, ретельно видаляючи залишки рідини. Після цього у кожен лунку додавали по 50 мкл кон’югату кролячих антитіл з лужною фосфатазою. Інкубацію повторювали при кімнатній температурі впродовж 45 хв. Після повторного п’ятикратного промивання до кожної лунки додавали по 200 мкл хромогенного агента. Інкубацію проводили ще 20 хв, а потім визначали оптичну щільність стандартів і зразків досліджуваної сироватки.

Вимірювання оптичної щільності виконували на імуноферментному аналізаторі “STAT-FAX-303 PLUS” (США) при довжині хвилі 492 нм.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excel. Порівняння кількісних ознак та визначення достовірності розбіжностей було оцінено за критерієм t Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Базальний вміст цитокінів фенотипу макрофагів М1 та М2 у пацієнтів з ревізійною ринопластиккою був у нормі після введення ПДРН (рис. 1). Слід відмітити, що у пацієнтів I групи вірогідно знижувався вміст ІЛ-6 (до лікування $167,30 \pm 12,40$ пг/мл, після лікування $85,40 \pm 10,40$ пг/мл) та ТНФ- α (до лікування $75,70 \pm 13,20$ пг/мл, після лікування $35,50 \pm 5,30$ пг/мл).

Вміст ІЛ-12 і ІЛ-18 знижувався до $32,40 \pm 1,07$ і $257,50 \pm 14,70$ пг/мл відповідно

порівняно зі значеннями до лікування: $55,1 \pm 4,43$ і $341,3 \pm 35,70$ пг/мл ($P < 0,05$). У пацієнтів II групи концентрація ІЛ-6 та ТНФ- α вірогідно не відрізнялась від значень у осіб до лікування і сягала $25,40 \pm 3,58$ і $5,50 \pm 0,91$ пг/мл відповідно. Не спостерігалось вірогідних змін вмісту ІЛ-12 і ІЛ-18 (рис. 2) після проведеного лікування: $35,80 \pm 5,40$ і $210,10 \pm 28,60$ пг/мл відповідно. При порівнянні вмісту цитокінів між пацієнтами I і II групи виявлено відмінності концентрації ІЛ-6 та ТНФ- α ($P < 0,05$). У осіб I групи з підвищеним вмісту фібриногену після проведеного лікування все ще спостерігався підвищений вміст цитокінів М1-фенотипу макрофагів.

Результати визначення вмісту цитокінів М2-фенотипу макрофагів після проведеного лікування у пацієнтів з ревізійною ринопластиккою представлено на рис. 3. Вміст ІЛ-10

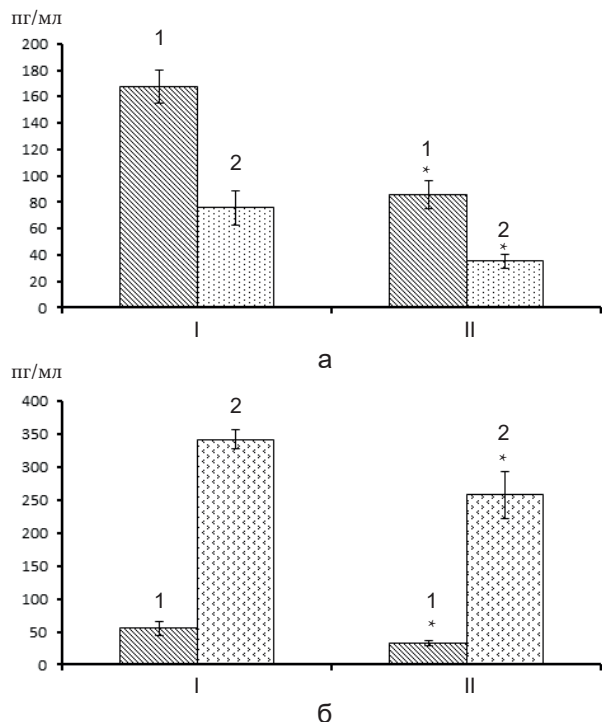


Рис. 1. Вміст інтерлейкінів (ІЛ) і туморнекротичного фактора (ТНФ- α) у пацієнтів з підвищеним вмістом фібриногену після ревізійної ринопластики та застосування полідезоксирибонуклеотиду: а – ІЛ-6 (1), ТНФ- α (2); б – ІЛ-12 (1), ІЛ-18 (2); I – до лікування, II – після лікування. * $P < 0,05$

був вищим порівняно з особами до лікування ($45,10 \pm 8,54$ щодо $23,20 \pm 5,12$ пг/мл; $P < 0,05$). Спостерігалось також підвищення вмісту ІЛ-13, проте вірогідних змін виявлено не було. У пацієнтів II групи вірогідних змін вмісту ІЛ-10 і ІЛ-13 не спостерігалось (див. рис. 3).

Після проведеного лікування у осіб I групи підвищувався вміст ТФР- β 1 до $254,20 \pm 12,84$ пг/мл порівняно з групою до лікування $152,30 \pm 14,70$ пг/мл ($P < 0,05$). У пацієнтів II групи вірогідних змін цього показника не виявлено. Спостерігалась тенденція до підвищення вмісту ІЛ-13 та ТФР- β 1 у II групі після проведеного лікування. У осіб I групи вміст VEGF знижувався порівняно з показниками до лікування. Після проведеного лікування відмічено його підвищення до $125,70 \pm 27,10$ пг/мл ($P < 0,05$). У II групі вміст VEGF був дещо вищим порівняно з I групою і становив $75,80 \pm 18,50$ пг/мл, а після проведеного лікування відмічалась тенденція до його підвищення ($98,40 \pm 28,30$ пг/мл).

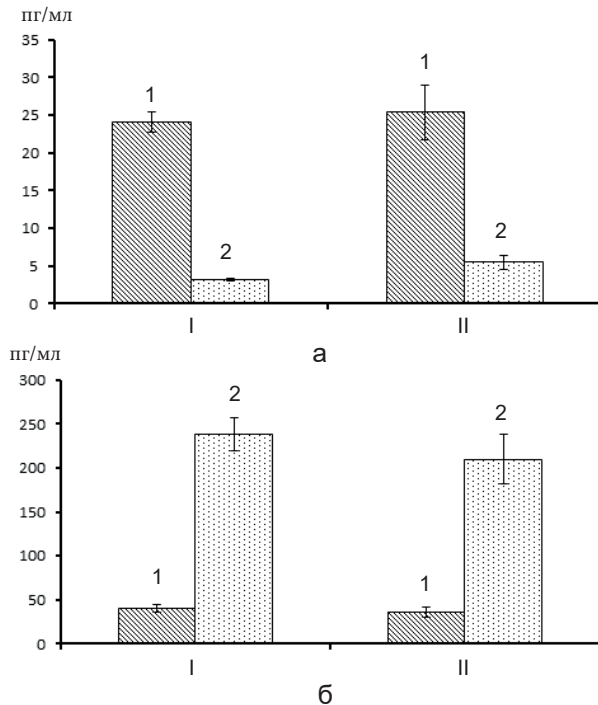


Рис. 2. Вміст інтерлейкінів (ІЛ) і туморнекротичного фактора α (ТНФ- α) у пацієнтів з нормальним вмістом фібриногену після ревізійної ринопластики та застосування полідезоксирибонуклеотиду: а – ІЛ-6 (1), ТНФ- α (2); б – ІЛ-12 (1), ІЛ-18 (2)

ОБГОВОРЕННЯ

Проведенні нами попередні дослідження дали змогу встановити, що у частини пацієнтів з ревізійною ринопластикою було виявлено підвищення вмісту фібриногену [11], що стало основою для поділу пацієнтів на групи для з'ясування можливих механізмів розвитку ускладнень після ринопластики. Подальші дослідження дали можливість встановити дисбаланс вмісту цитокінів М1- і М2-фенотипу у пацієнтів з підвищеним вмістом фібриногену: спостерігалось підвищення в сироватці крові концентрації практично всіх цитокінів М1-фенотипу макрофагів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 та ТНФ- α) [10, 12].

У цьому дослідженні всім пацієнтам було проведено лікування із застосуванням препарату ПДРН. Ця сполука дезоксирибонуклеотидних полімерів являє собою джерело пуринових і піримідинових дезоксинуклеозидів/дезоксирибонуклеотидів і основ

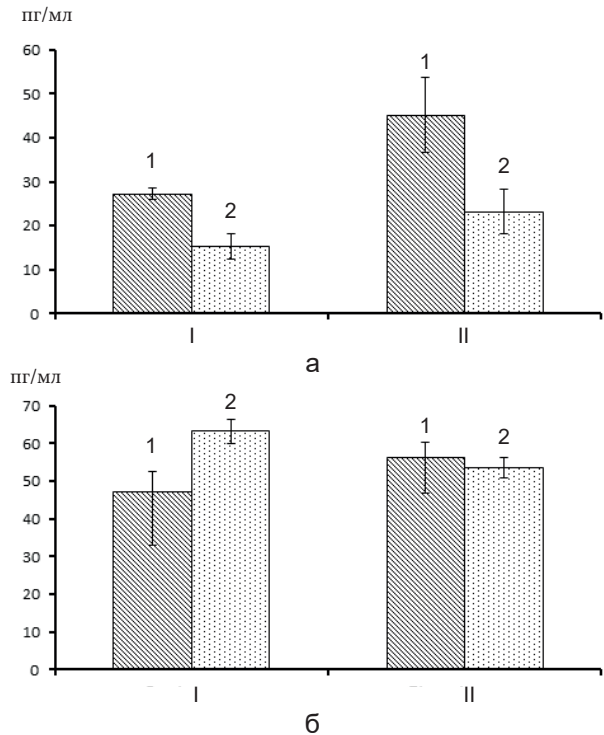


Рис. 3. Вміст інтерлейкінів (ІЛ) у пацієнтів з підвищеним (а) і нормальним вмістом (б) фібриногену після ревізійної ринопластики і введення полідезоксирибонуклеотиду: I – до лікування, II – після лікування. 1 – ІЛ-10, 2 – ІЛ-13

[13]. Дані різних досліджень продемонстрували вплив нуклеотидів і нуклеозиди на загоєння ран, які діють по-різному. Вони стимулюють синтез нуклеїнових кислот через шлях порятунку та зв'язуються з пуринергічними рецепторами. Останні поділяються на два підкласи: нуклеозиди (P1) та нуклеотиди (P2). P1 у свою чергу розділяють на підтипи A1, A2A/2B і A3, тоді як рецептори P2 включають низку підтипів, позначених як P2X, Y, U, Z [14]. ПДРН діє на рецептори аденозину A2A (підклас P1). Активація аденозинових рецепторів A2A стимулює проліферацію ендотеліальних клітин, міграцію та секрецію VEGF та зменшує запалення. ПДРН також діє як стимулятор клітинних ліній, [15, 16]. Застосування ПДРН покращує проліферацію грануляційної тканини, стимуляція рецептора A2A індукує активацію білка G, що призводить до передачі сигналів циклічного АМФ (цАМФ),

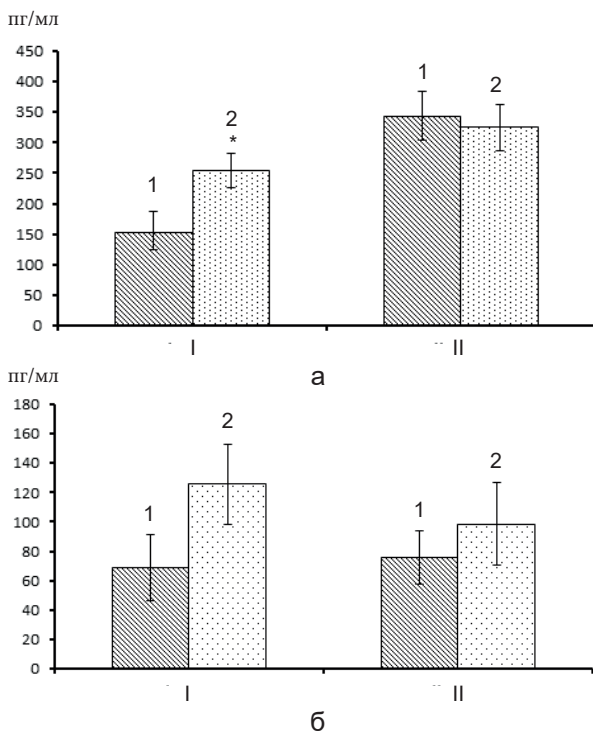


Рис. 4. Вміст трансформуючого фактора росту β (а) і фактора росту ендотелію судин (б) у пацієнтів з підвищеним (I) і нормальним вмістом (II) фібриногену після ринопластики і введення полідезоксирибонуклеотиду: 1 – до лікування, 2 – після лікування

активації протеїнкінази A, і проліферація клітин. Цей препарат використовують як стимулятор ангиогенезу та ранозагоєвальний засіб [13]. У разі термічного ураження [17] було показано покращення кровотоку при оклюзійній хворобі периферичних артерій у щурів [18]. Він також підвищує швидкість росту фібробластів людини і остеобластів у моделях *in vitro* [3] і відновлює кровотік при ішемічних явищах у шкірі [19]. Крім того, він впливав на стимуляцію регенерації епітелію рогівки після фоторефрактивної кератектомії та міопічних стигматичних дефектах [20], прискорює загоєння ран донорських ділянок трансплантата [21, 22].

Після проведеного нами лікування було встановлено зниження вмісту цитокінів M1-профілю макрофагів, а саме ІЛ-6 та ТНФ- α . Вміст ІЛ-12, ІЛ-18 також зменшувався, але їхні значення були вищими порівняно з групою осіб, у яких вміст фібриногену був у нормі. При аналізі цитокінів M2-профілю макрофагів встановлено підвищення вмісту ІЛ-10 та ТФР- β 1. Напротивагу у осіб II групи, у яких вміст фібриногену був у нормі вірогідних змін концентрації цитокінів M1- і M2-профілю макрофагів не виявлено. Також встановлено зниження концентрації VEGF у осіб I групи, що може призводити до порушення затримки відновлення шкіри. Після проведеного лікування спостерігалось підвищення значення цього показника.

Таким чином, проведене дослідження підтверджує позитивний вплив ПДРН на процеси поляризації фенотипу макрофагів з M1 на M2. Це в свою чергу усуває запалення, що характеризується вивільненням протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та ТФР- β 1 та ангиогенних ростових факторів (VEGF), що надалі може запобігати фіброзу тканин, порушенню трофіки та лізису хрящового трансплантата та розвитку негативних наслідків реконструктивної ринопластики. Отримані результати можуть являти собою новий терапевтичний підхід до зменшення кількості ускладнень при реконструктивній

ринопластиці. Проте для розуміння механізмів впливу ПДРН, а також можливі переваги чи недоліки його застосування, потрібні подальші дослідження.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою і з підвищеним вмістом фібриногену після застосування ПДРН знижувалася концентрація цитокінів М1-фенотипу макрофагів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 та ТНФ- α) і підвищувалася концентрація цитокінів М2-фенотипу макрофагів (ІЛ-10, ІЛ-13, ТФР- β 1).

2. У хворих з ревізійною ринопластикою, у яких вміст фібриногену в нормі, застосування ПДРН не вплинуло на вміст цитокінів, що характеризувалося відсутністю вірогідних змін концентрації в сироватці крові цитокінів М1- (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18) та М2-фенотипу макрофагів (ІЛ-10, ІЛ-13, ТФР- β 1).

3. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений вміст фібриногену, знижувалася концентрація ангіогенного фактора VEGF, застосування препарату ПДРН призвело до її підвищення.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O.Yu. Zhuravel, T.Yu. Zaporozhets

ANALYSIS OF THE BACKGROUND LEVEL OF CYTOKINES M1 AND M2 OF THE MACROPHAGE PHENOTYPE IN PATIENTS WITH REVISION RHINOPLASTY AFTER THE USE OF THE DRUG PDRN

*Bogomolets National Medical University, Kyiv;
e-mail: mdzhuravel@gmail.com*

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) drugs are actively used in global practice after rhinoplasty. Current research focuses

on analyzing the immunological aspects of the inflammatory response and the effect of PDRN on tissue repair. 63 patients who underwent revision rhinoplasty using a rib graft were under supervision. Patients were divided into two groups for further studies according to the fibrinogen levels. All patients were evaluated for cytokines levels TNF- α , TGF- β 1 “DRG Diagnostic Inc.” (Germany), IL-6, IL-10, IL-13 “IBL International” (Germany), IL-12, IL-18 “ElabScience” (USA). In patients with revision rhinoplasty in whom an increased level of fibrinogen was found, after the use of PDRN there was a decrease in the concentration of M1 cytokines of the macrophage phenotype (IL-6, IL-12, IL-18, and TNF- α) and an increase in the concentration of M2 cytokines of the macrophage phenotype (IL-10, IL-13, TGF- β 1). In patients with revision rhinoplasty in whom the level of fibrinogen was normal, the use of PDRN did not affect the level of cytokines, which was characterized by the absence of probable changes in the serum concentration of cytokines M1 (IL-6, IL-12, IL-18) and M2 of the macrophage phenotype (IL-10, IL-13, TGF- β 1). In patients with an elevated level of fibrinogen, there is also a decrease in the level of the angiogenic factor VEGF, the use of the drug PDRN led to an increase in its level. The obtained results may represent a new therapeutic approach to reducing the number of complications in reconstructive rhinoplasty. However, further research is needed to understand the mechanisms of action of PDRN, as well as possible advantages or disadvantages of its use.

Key words: revision rhinoplasty; fibrinogen; cytokines; PDRN.

REFERENCES

- Oh YH, Seo JW, Oh SJ, et al. Correction of severely contracted nose. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:571-82.
- Tae Hwan Ahn, Sung Bin Cho. Adjuvant therapy for revision rhinoplasty of contracted nose using polydeoxyribonucleotide and invasive bipolar radio-frequency. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 16;6(1):16-45. doi: 10.1097/GOX.0000000000001645.
- Lee SH, Zheng Z, Kang JS, et al. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair Regen*. 2015;23-30.
- Sini P, Denti A, Cattarini G, Daglio M, Tira ME, Balduini C. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem Funct*. 1999; 17:107-14.
- Guizzardi S, Galli C, Govoni P, Boratto R, Cattarini G, Martini D, Belletti S, Scandroglio R. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: A new proposal for bone tissue repair. *Life Sci*. 2003;73:1973-83.
- Valdatta L, Thione A, Mortasino C, Buoro M, Tuinder S. Evaluation of the efficacy of polydeoxyribonucleotides in the healing process of autologous skin graft donor sites: A pilot study. *Current Med Res Opin* 2004; 20: 403-4.
- Zhengzheng Song, Yuxi Cheng, Minmin Chen, Xiaoli

- Xi. Macrophage polarization in bone implant repair: A review. *Tissue Cell*. 2023, 10.2112. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102112>
8. Murray PJ. Macrophage polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:541-66. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339
9. Ho TT, Cochran T, Sykes KJ, Humphrey CD, Kriet JD. Costal and auricular cartilage grafts for nasal reconstruction: an anatomic analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(10):706-11.
10. Danielle F Eytan, Tom D. Wang. Complications in rhinoplasty. *Clin Plast Surg*. 2021;7:36-43
11. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.07.009>.
12. Dean M Toriumi. Nasal tip contouring: anatomic basis for management. *Facial Plastic Surg Aesthet Med*. 2020;22(1):10-24 DOI:10.1089/fpsam.2019.29006.tor
13. Zhuravel OYu, Zaporozhets TYu, Khrapach VV. Background level analysis of macrophage phenotype M1 and M2 cytokines in revision rhinoplasty patients. *Immunology Allergol Sci Pract*. 2024;2:12-19. doi: 10.37321/immunology.2024.2-02.
14. Zhuravel OYu, Zaporozhets TYu, Khrapach VV. Clinical and laboratory assessment of patients with revision rhinoplasty. *Immun Allergol Sci Pract*. 2024;1:54-9. doi: 10.37321/immunology.2024.1-08.
15. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, et al. Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Wound Repair Regen* 2008;16: 208-17.
16. Thellung S, Florio T, Maragliano A, et al. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci*.1999;64:1661-74.
17. Altavilla D, Squadrito F, Polito F, et al. Activation of adenosine A2A receptors restores the altered cell-cycle machinery during impaired wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2011;149:253-61.
18. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: a new proposal for bone tissue repair. *Life Sci*. 2003;73:1973-83.
19. Bitto A, Galeano M, Squadrito F, et al. Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Crit Care Med*. 2008; 36:1594-602.
20. Bitto A, Polito F, Altavilla D, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. *J Vascul Surg*. 2008;48: 1292-300.
21. Polito F, Bitto A, Galeano M, et al. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps. *J Vascul Surg* 2012;55:479-88.
22. Lazzarotto M, Tomasello EM, Caporossi A. Clinical evaluation of corneal epithelialization after photorefractive keratectomy in patients treated with polydeoxyribonucleotide (PDRN) eye drops: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14:284-9.
23. De Aloe G, Rubegni P, Biagioli M, et al. Skin graft donor site and use of polydeoxyribonucleotide as a treatment for skin regeneration: a randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *Wounds* 2004;16:258-63.

*Матеріал надійшов
до редакції 31.10.2024*