

## 흰 쥐의 전층피부 결손에 대한 PDRN (polydeoxyribonucleotide) 제재의 창상치유 효과

김요한<sup>1</sup> · 이종훈<sup>1</sup> · 민경희<sup>1</sup> · 흥성희<sup>1</sup> · 이원미<sup>2</sup> · 전진현<sup>3</sup>

을지대학교 의과대학 을지병원 성형외과학교실<sup>1</sup>, 병리학과교실<sup>2</sup>, 을지대학교 보건과학대학 임상병리학과<sup>3</sup>

### The Wound Healing Effect of PDRN (polydeoxyribonucleotide) Material on Full Thickness Skin Defect in the Mouse

Yo Han Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jong Hoon Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Kyung Hee Min, M.D.<sup>1</sup>, Sung Hee Hong, M.D.<sup>1</sup>,  
Won Mi Lee, M.D.<sup>2</sup>, Jin Hyun Jun, Ph.D.<sup>3</sup>

Department of <sup>1</sup>Plastic and Reconstructive Surgery, <sup>2</sup>Pathology,  
Eulji General Hospital, College of Medicine, Eulji University,  
Seoul; <sup>3</sup>Department of Bio-Medical Laboratory Science,  
College of Health Science, Eulji University, Sungnam, Korea

**Purpose:** Many topical agents had been used for burn or wound treatment. An awareness of topical agents on various aspects of wound healing permits the clinician to choose the most appropriate material to advantageously control the wound process and final results. Although polydeoxyribonucleotide (PDRN) was used as a tissue repair stimulating agent in a number of human diseases, such as ulcers and burns, its wound healing effects were largely unreported. We aimed to compare the wound-healing effects of PDRN and common dressing materials on full-thickness skin defect in the mouse.

**Methods:** Full-thickness skin defects were made on the back of mice (N=60). The mice were divided into the following 4 groups according to the dressing used for the wounds: group O (Polydeoxyribonucleotide cream), group I (Polydeoxyribonucleotide solution), group M (Medifoam<sup>®</sup>), and group G (dry gauze, control group). We analyzed the gross findings, wound sizes and histological findings for the groups.

**Results:** The rate of wound size was decreased in order of group I, group O, group M and group G. The histological findings revealed that the I group showed more reepithelialization and granulation tissue formation and less inflammation.

Received November 26, 2009

Revised March 3, 2010

Accepted March 23, 2010

**Address Correspondence :** Jong Hoon Lee, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Eulji General Hospital, 280-1, hagye 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea. Tel: 02) 970-8255 / Fax: 02) 978-4772 / E-mail: joaljh@eulji.ac.kr

\* 본 논문은 2009년도 제 67차 대한성형외과학회 학술대회에서 포스터 발표되었음.

\* 본 논문에서 사용된 실험제재들은 저자들과 이해관계가 없음을 밝힙니다.

matory cell infiltration than the other materials. The grade score of wound healing was increased in order of group I, group O, group M and group G.

**Conclusion:** PDRN applied wound dressings can be used for treating a full-thickness skin defect wounds. Considering its superior efficacy in comparison to the efficacies of other wound dressings, PDRN soaked gauze dressing should be preferentially used for the treatment of full-thickness skin wounds.

**Key Words:** Polydeoxyribonucleotide, Skin defect, Wound healing

### I. 서 론

외상이나 화상 등에 의해 발생한 피부 결손 창상의 치유를 위해 습윤 드레싱과 같은 고식적 방법 외에도 폼 드레싱과 같은 다양한 드레싱 재료 및 방법들이 개발되고 있으며 최근에는 성장인자와 같은 다양한 물질을 이용한 치료방법 또한 개발되어 사용되고 있다. 이처럼 다양한 재료 및 방법 중 임상적으로 환자에게 사용하는 것은 창상의 발생원인 및 상태와 같은 창상과 관련된 직접적인 요소 외에도 창상 치유기간 및 통증 감소와 같은 창상치유와 관련된 여러 요인을 고려하여 선택하게 된다. Polydeoxyribonucleotide (PDRN)은 deoxyribonucleotide 중합체가 포함된 화합물로서 A2 purinergic receptor를 자극하여 특별한 부작용 없이 피부재생을 촉진하여 화상이나 만성창상 등에 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 저자들은 흰 쥐의 등에 전층화상에 준하는 전층피부 결손을 형성하고, PDRN 성분이 포함된 재료를 처치하여 창상치유하는 방법으로 PDRN 재료의 창상치유 효과를 비교하고자 하였다.

### II. 재료 및 방법

실험은 연구자들이 속한 소속기관의 동물실험에 관련된 윤리위원회의 규정을 준수하여 시행하였다.

#### 가. 실험재료

##### 1) 실험동물

생후 7주된 25 - 35 g의 ICR (CrljBgi: CD1) 계 흰 쥐 수컷

60마리를 생활조건을 같게 하여 사용하였고, 실험실에서 마우스용 사료와 물로 사육하여 일주일간의 적응기간을 거친 후 실험을 시작하였다.

## 2) 실험제재

- 1.875 w/v% Polydeoxyribonucleotide solution (Placentex® Integro, Mastelli Srl, Sanremo, Italy)
- 0.0008 w/w% Polydeoxyribonucleotide cream (Placentex® Pomata, Mastelli Srl, Sanremo, Italy)
- Medifoam® (Ildong Pharm. Co. LTD., Seoul, Korea)

## 나. 실험방법

### 1) 창상유도 및 처치

99% 2,2,2-tribromoethanol (Purum®, Fluka, USA) 10 g 을 tert-amyl alcohol (ReagentPlus®, Sigma-Aldrich, USA) 10 mL와 혼합한 것을 100%로 하여 phosphate buffered saline (PBS)를 혼합하여 5%로 희석한 후 0.006 mL/g의 용량으로 60마리의 쥐에게 복강 내 주사하여 마취를 한 후 쥐의 등에 있는 털을 제거하였다. 쥐의 등에 있는 털을 제거한 뒤 10% povidone-iodine 및 70% ethanol로 등을 소독하고 Bovie (Megadyne, Draper, USA)를 이용하여 panniculus carnosus층까지  $1 \times 1$  cm 크기의 전충화상에 준하는 전충피부 결손창을 형성하였다. 각 15마리씩 결손 부위를 드레싱 방법에 따라 액상인 1.875 w/v% Polydeoxyribonucleotide를 soaking으로 처치한 I 처치군, Polydeoxyribonucleotide cream로 처치한 O 처치군, Medifoam®으로 처치한 M 처치군을 실험군으로 하였고 dry gauze만으로 처치한 G 처치군을 대조군으로 분류하여 같은 크기의 거즈를 형성한 후 I 처치군은 액상의 1.875 w/v% Polydeoxyribonucleotide 3 mL로 soaking하였고, O 처치군은 0.0008 w/w% Polydeoxyribonucleotide cream을 바른 후 창상에 부착하였으며,

M 처치군은 같은 크기의 Medifoam®으로 창상에 부착하였고, 대조군은 같은 크기의 거즈만을 창상에 부착하였다. 그 후 거즈를 덮어 투명한 방수 접착 필름 (Opsite®, Smith & Nephew, London, UK)으로 밀봉한 뒤 테이프로 고정하였다. 드레싱은 2~3일 간격으로 같은 방법으로 시행하였다. 실험을 시행한 쥐는 각각 cage 하나에 한 마리씩 넣고 2주 동안 관찰하였으며 관찰기간 동안 사료 (5L79, PMI Inc., St. Louis, USA) 및 물은 무제한으로 공급하였다.

### 2) 육안적 검사 및 창상면적 측정

창상유발 후 4일째, 7일째와 10일째에 창상의 육안적 소견을 관찰하고, 소독된 OHP 필름을 창상에 대고 창상의 경계를 따라 그린 후 스캔하여 영상 분석 프로그램인 Image Tool Version 2.01 Alpha 4 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)를 이용하여 창상의 면적을 측정하였다. 기준 면적으로  $1 \times 1$  cm 크기의 정사각형을 스캔하여 면적을 측정하였다. 측정한 면적을  $\text{cm}^2$ 로 환산한 후, 창상유발 1일째 면적을 100%로 하고 백분율로 환산하여 면적의 변화를 비교하였다. 4일째에는 각 그룹별로 15마리씩, 7일째에는 10마리씩, 10일째에는 5마리씩이 대상이 되었다.

### 3) 창상조직 검사

창상유발 후 4일째, 7일째와 10일째에 5마리씩 실험동물을 희생시켜 주변의 창상조직과 창상 전체가 포함되도록 조직을 채취하였다. 채취한 조직을 10% 포르말린 용액에 6시간 이상 고정한 후 Hematoxylin and eosin 염색을 시행하여 광학현미경 하에서 관찰하여 재상피화 정도, 육아조직 증식, 괴사 및 염증의 정도를 관찰하였다. 창상조직 검사 소견의 정도에 따라 정량화하여 비교하였다. 정량화는 재상피화, 육아조직 증식 정도와 창상에 나타나는 괴사 및 염증 정도를 수치화하여 값을 합산하여 표시하였다. 재상피화, 육아조직

**Table I.** The Quantity Analysis of Wound Healing

			Score
Grade of reepithelialization & granulation tissue formation	Finding of reepithelialization & granulation tissue formation in wound	None < 1/3 1/3 - 2/3 > 2/3	0 1 2 3
Grade of inflammation	Finding of inflammatory cells in wound	None Rarely Scattered Grouped	0 -1 -2 -3

The quantity of wound healing is sum of score of grade of reepithelialization and inflammation.

증식의 형성 정도를 각각 0부터 3까지 나누어 수치화하였는데 재상피화나 육아조직 증식이 전혀 형성되지 않은 경우를 0, 재상피화나 육아조직 증식이 형성되지 못한 결손부분이 2/3 이상이면 1, 1/3 - 2/3이면 2, 1/3 이하인 경우를 3으로 수치화하였다. 창상에 나타나는 괴사 및 염증 정도에 따라 창상의 염증 정도를 -3부터 0까지 나누어 수치화하였으며 정상피부의 괴사 및 염증 정도를 0으로 정하여 neutrophil과 같은 염증세포가 군락 형성이 없이 세포 형태로만 부분적으로 나타나면 -1, 군락이 뚜렷하지 않고 작은 군락 형태나 세포 형태로 흔재되고 있는 상태를 -2, 큰 군락을 이루고 있는 상태를 -3으로 하였다 (Table I). 재상피화, 육아조직 증식 정도와 창상의 각질층 및 상피층에 나타나는 괴사 및 염증 정도의 정량화된 수치를 합산한 값을 -3에서 6으로 범위를 정하였고 값이 클수록 창상치유 효과가 좋은 것으로 가정하였다.

#### 다. 통계

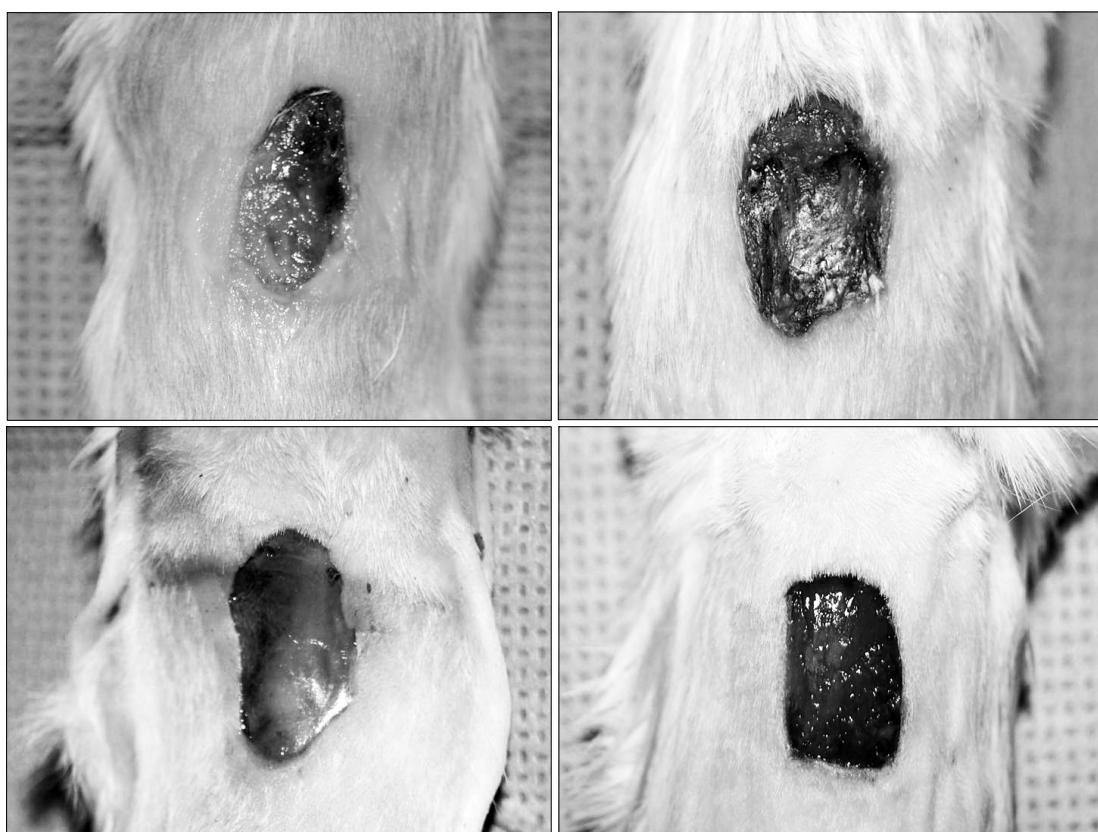
일별, 처치 종류별 창상면적 변화에 대한 비교는 이원배치 분산분석 (two-way ANOVA test)을 시행하였고, 처치

종류에 따른 창상조직 검사 결과는 대상자 수가 적어서 비모수 검정방법인 Kruskal-Wallis test를 시행하였으며 유의 수준은 모두 5% 미만에 두었다. 통계 분석 소프트웨어는 SPSS (SPSS for Windows 14.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

### III. 결 과

#### 가. 육안적 소견

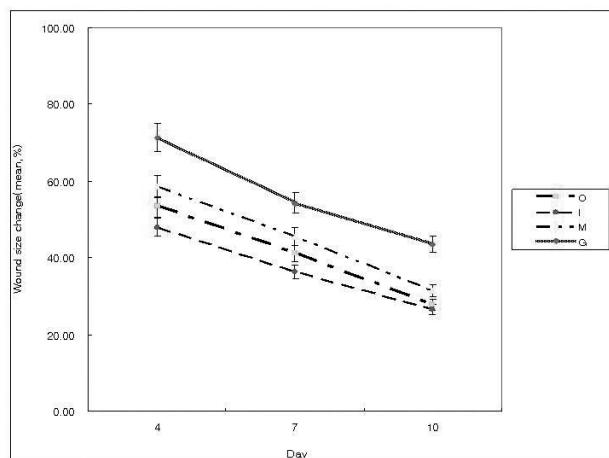
창상의 육안적 소견을 비교하였을 때 삼출물은 4일째부터 대조군을 제외한 실험군 모두에서 감소되는 양상을 보였으며 4일째는 O 치치군은 연고로 인한 습윤 상태로 유지가 되는 것으로 관찰되었다. 4일째는 I 치치군과 대조군에서 드레싱 제거 시 가피 탈락에 의한 출혈을 관찰할 수 있었으나, 7일째는 I 치치군은 드레싱 제거 시 가피탈락에 의한 출혈이 다른 치치군과 유사하게 출혈이 없었다. I, O 치치군은 4일째부터 창상의 면적이 더 감소되었고 상피화가 진행된 것을 관찰할 수 있었으며 창상에서 나타나는 염증 소견도 호전된 것으로 관찰되었다 (Fig. 1).



**Fig. 1.** Gross finding of full-thickness wound on dorsum of mouse at 4 days. (Above, left) Polydeoxyribonucleotide cream (O) group. (Avoove, right) Polydeoxyribonucleotide solution (I) group. (Below, left) Medifoam<sup>®</sup> (M) group. (Below, right) Gauze (G) group.

## 나. 창상면적 변화

모든 처치군에서 시간이 지남에 따라 창상면적이 감소하는 양상을 보였고, 대조군인 G군에 비하여 실험군의 창상면적이 유의하게 빠르게 감소하였다 (two-way ANOVA,  $p < 0.000$ ). 각 처치군의 4, 7, 10일의 일자별 차이도 유의하였다 (two-way ANOVA,  $p < 0.000$ ). 그러나 순위는 I, O, M, G 처치군의 순으로 나타났으나 처치군들 간의 일자별 차이에 대한 사후분석 결과 4, 7일째에는 O 처치군이 I 처치군이나 M 처치군과 차이가 유의성이 없으나 다른 처치군끼리는 유의성이 있는 것으로 나타났다. 10일째에는 처치군 별로 조사대상이 5마리씩으로 줄어들어 분산이 커지면서 통계적 유의성은 줄어들었으나 각 처치군별 창상면적 변화의 순위



**Fig. 2.** Error bars indicating the standard deviation for wound size change (%) according to the day and type of wound dressing [Polydeoxyribonucleotide solution (I), Polydeoxyribonucleotide cream (O), Medifoam® (M), and gauze (G) groups]. The differences among the groups were statistically significant (two-way ANOVA,  $p < 0.000$ ). The order of the rate of wound-size decrease was I > O > M > G groups. At 4, 7 days, the differences among the groups were statistically significant except O group. At 10 days, the differences between experimental and control groups were statistically significant, but were not each experimental groups.

는 4, 7일째와 변화가 없었다. 그러나 실험군 간의 차이에 대한 통계적 유의성이 없었으며 실험군과 대조군은 유의한 차이를 보였다 (Fig. 2).

## 다. 창상조직 검사

재상피화, 육아조직 증식 정도, 창상에 나타나는 괴사 및 염증 정도를 정량화 한 수치로 창상치유 효과를 비교하였다. 일자별 관찰 결과, 모든 기간에서 대조군에 비해 실험군 모두에서 뚜렷한 재상피화 및 육아조직 형성을 보였고 염증 세포 침윤이 감소되어 있는 것으로 나타났다 (Fig. 3). 4, 7, 10일째에 일자가 경과되면서 모든 처치군에서 창상치유 효과 점수가 증가하였고, 치유효과를 정량화한 수치를 비교한 결과 처치군 간에 유의한 차이가 있었다 (Kruskal-Wallis test,  $p < 0.002$ ) (Table II). 창상치유 효과는 모든 처치군이 대조군인 G군보다 좋았으며, 순위는 I, O, M, G 처치군의 순으로 나타났다 (Fig. 4).

## IV. 고찰

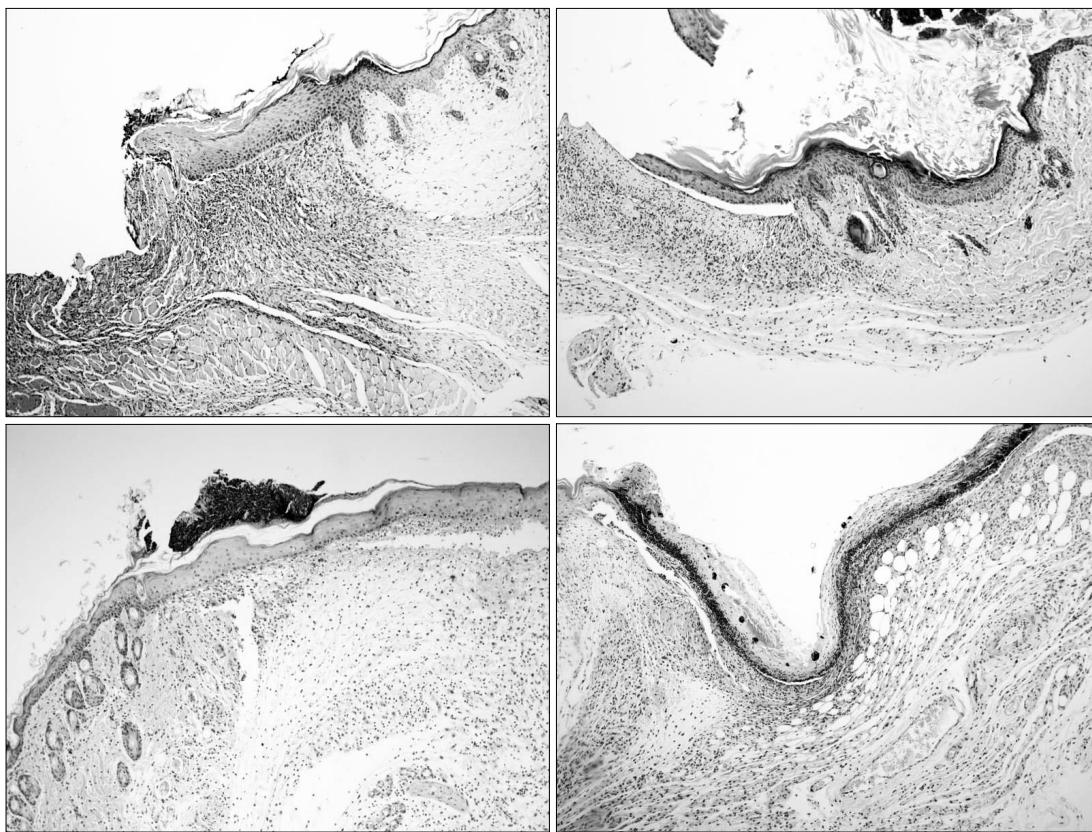
화상이나 외상에 의한 피부 결손 창상을 치유하기 위해 거즈를 이용한 건식드레싱이나 습윤드레싱을 사용하는 고식적인 방법에서부터 Hydrofiber 제재인 Aquacel®, hydrocolloid 제재인 Duoderm®, Comfeel® 및 폼 드레싱 제재인 Medifoam® 등의 다양한 방법들이 있으며 최근에는 성장인자와 같은 물질을 이용한 다양한 드레싱 방법들도 개발되고 사용되고 있다.

PDRN은 창상치유, 피부재생에 사용되는 제재에 포함되는 활성 성분으로서 저분자 DNA 일부분으로 구성되어 있다. Purine과 pyrimidine nucleotide들이 phosphodiester 결합에 의해 합쳐진 형태의, 50 - 2000개의 염기로 구성된 deoxyribonucleotides의 중합체로 형성되어 있어 deoxyribonucleotides, deoxyribonucleosides 뿐만 아니라 purine, pyrimidine을 공급하게 된다.<sup>2</sup> PDRN은 주로 nucleotide에 영향을 주게 되는데 nucleotides와 nucleosides는 여러 유형

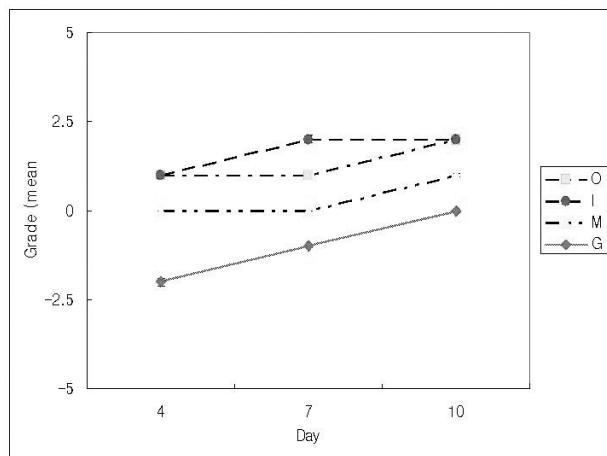
**Table II.** Mean of Wound-healing Grade

Mean	4 days				7 days				10 days			
	R	E	G	Sum	R	E	G	Sum	R	E	G	Sum
O	1	-1	1	1	2	-2	1	1	1	-1	2	2
I	1	-1	1	1	2	-2	2	2	2	-2	2	2
M	1	-2	1	0	1	-2	1	0	2	-2	1	1
G	0	-2	0	-2	1	-3	1	-1	1	-2	1	0

R, mean of reepithelialization; E, mean of epithelial inflammation; G, mean of granulation tissue formation; Sum, sum of mean of reepithelialization, epithelial inflammation and granulation tissue formation.



**Fig. 3.** Histological findings of the wound after 10 days (Hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$ ). (Above, left) Polydeoxyribonucleotide cream (O) group. It shows focal reepithelialization, moderately formed granulation tissue, and mildly remained wound inflammation. (Above, right) Polydeoxyribonucleotide solution (I) group. It shows moderate reepithelialization, moderately formed granulation tissue, and moderate wound inflammation. (Below, left) Medifoam<sup>®</sup> (M) group. It shows moderate reepithelialization, mildly formed granulation tissue, and moderate wound inflammation. (Below, right) Gauze (G) group. It shows focal reepithelialization, mildly formed granulation tissue, and moderate wound inflammation.



**Fig. 4.** Mean of wound-healing grade by day and dressing groups [Polydeoxyribonucleotide solution (I), Polydeoxyribonucleotide cream (O), Medifoam<sup>®</sup> (M), and gauze (G) groups]. The order of the grade score of wound healing increase was I > O > M > G groups. The differences among the groups were statistically significant (Kruskal-Wallis test,  $p < 0.002$ ).

의 세포성장을 촉진시키며 핵산의 합성 및 창상치유를 촉진하고 가속화시키는 것으로 알려져 있는데<sup>3,4</sup> 낮은 에너지 소비로 핵산을 생성하는 salvage pathway를 촉진하고<sup>5,6</sup> A<sub>2</sub> purinergic receptor를 활성화하기 때문인 것으로<sup>7</sup> 보고되고 있다. 만성창상이나 화상 등에 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>8,9</sup>

창상치유는 재상피화, 수축, 육아조직 형성 및 교원질 합성을 포함한 복잡한 과정을 통해 이루어지고 피부전층결손 창상에서는 주로 수축이 중요한 역할을 하며 피부부속기관이 남아있는 부분층 결손창에서는 수축보다는 상피화가 중요한 역할을 하게 된다고 알려져 있다.<sup>10,11</sup>

저자들은 PDRN 제재의 창상치유 효과를 측정하기 위해 창상치유에 중요한 재상피화 및 창상수축에 대한 영향을 측정하고자 하였으며 창상면적의 변화를 통해 재상피화와 창상수축 정도를, 창상조직 검사를 통해 재상피화와 섬유아세포 및 신생혈관생성 정도와 육아조직 형성 정도로 창상수축에 미치는 영향을 측정하였다. 국소치료제의 창상치유 효과

를 측정할 때는 전충피부 결손 모델이 부분충피부 결손보다 더 적합하다는 보고를<sup>12</sup> 참고하여 마우스의 등에 전충화상에 의한 전충피부 결손을 형성한 후 PDRN 제재를 soaking하거나 cream 형태로 거즈에 묻혀 드레싱하는 방법과 폼드레싱 제재인 Medifoam®으로 드레싱하는 방법을 실험군으로 하여 소독된 거즈만으로 치료하는 대조군과 비교하는 방법으로 PDRN 제재의 전충화상에 대한 창상치유 효과를 비교하였다.

실험에 사용된 PDRN 제재는 Italy에서 국소치료제 및 비경구적 치료제로 사용승인을 받아 이용되고 있던 것으로 하지궤양, 화상 및 함몰흉터 등에 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>13</sup>

동물실험을 통한 창상치유 효과에 대해서도 알려져 있다. 당뇨쥐를 이용하여 당뇨병에 기인한 창상치유 효과를 비교한 실험에서 VEGF message 및 protein wound content를 증가시키고 창상치유와 관련된 A<sub>2</sub> purinergic receptor에 선택적으로 작용하여 당뇨병과 관련된 창상치유에 효과적이라는 보고가 있다.<sup>1</sup> 또한 마우스에 심부 2도 화상을 형성한 후 식염수를 이용한 습윤드레싱과 비교하였을 때 PDRN 제재가 상피세포 증식과 세포외 기질의 성숙을 증진시켜 창상치유를 촉진시키고 창상의 신생혈관 생성을 증가시켜 창상치유에 소요되는 시간을 단축시킨다는 보고도 있다.<sup>14</sup>

임상적으로도 창상치유 효과에 대해 알려져 있는데 피부 이식 공여부에 대한 창상치유 효과를 비교한 연구에서 공여부에 직접 PDRN cream을 도포하였을 때 재상피화가 촉진되었고,<sup>8</sup> PDRN 주사제를 근육 및 창상 주변부에 피하로 주사하였을 때 창상치유가 향상되었다는 보고도 있다.<sup>9,13</sup>

저자들의 경우에도 액상인 PDRN 주사제를 soaking하는 방법으로 사용할 때와 cream을 직접 도포한 방법 모두 Medifoam®이나 거즈를 이용한 고식적 방법에 비해 창상치유에 효과적인 것으로 나타났다.

창상치유과정에 관여하는 창상수축은 주로 섬유아세포에 의해 영향을 받는데 PDRN이 배양한 인체 피부 섬유아세포의 성장을 촉진한다는 보고가 있다.<sup>15</sup> 저자들의 경우 모든 실험군과 대조군에서 기간이 경과되면서 창상의 면적이 감소되는 양상으로 나타났으나 처치군들 간의 통계학적 유의성이 없는 것으로 나타났다. 창상면적의 감소 변화로 창상수축에 대한 영향을 분석하였을 때 모든 처치군에서 섬유아세포의 기능에 차이가 있으나 유의성 있는 차이를 보이지는 않는 것으로 추정할 수 있다. 그러나 창상조직 검사에서 차이가 있으므로 섬유아세포에 영향이 있다고 추정할 수 있으며 창상면적 변화에 대한 통계적 유의성이 없는 것은 창상이 완전히 치유될 때까지 관찰하지 못해 창상면적의 변화를 측정하는 기간이 짧았기 때문으로 사료된다.

본 실험에서 PDRN 제재가 전충화상에 의한 전충피부

결손 창상에 대한 치유효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 임상에 직접적으로 적용하기 위해서는 창상에 사용되는 PDRN 제재 중 주사제의 경우 피하 또는 근육주사로 처치하므로 실제 임상에서 사용되는 방법과 차이가 있고 국소적인 창상의 크기, 상태 및 환자들의 전신적 상태 등과 같은 창상에 관련된 여러 조건들에 따라 차이가 있을 수 있으므로 정확한 창상치유 효과 및 작용 기전에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다고 사료된다.

## V. 결 론

창상치유를 위해 다양하게 개발되고 사용되고 있는 제재들 중 피부재생을 촉진하여 화상이나 만성창상 등에 효과적인 것으로 알려져 있는 polydeoxyribonucleotide (PDRN) 제재를 전충화상에 의한 전충피부 결손 창상에 soaking하거나 cream을 도포하는 방법으로 창상치유 효과를 비교하였을 때 PDRN 제재를 이용한 드레싱 방법이 창상면적 변화와 창상조직 검사에서 Medifoam®이나 거즈를 이용한 고식적 방법에 비해 창상치유에 효과적인 것으로 나타났으며 액상의 PDRN 제재를 soaking하는 방법이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

## REFERENCES

- Galeano M, Bitto A, Altavilla D, Minutoli L, Polito F, Calò M, Lo Cascio P, Stagno d'Alcontres F, Squadrato F: Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Wound Repair Regen* 16: 208, 2008
- Cavallini M: Biorevitalization and cosmetic surgery of the face: synergies of action. *J Appl Cosmetol* 22: 125, 2004
- Victor-Vega C, Desai A, Montesinos MC, Cronstein BN: Adenosine A2A receptor agonists promote more rapid wound healing than recombinant human platelet-derived growth factor (Becaplermin gel). *Inflammation* 26: 19, 2002
- Montesinos MC, Desai A, Chen JF, Yee H, Schwarzschild MA, Fink JS, Cronstein BN: Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A (2A) receptors. *Am J Pathol* 160: 2009, 2002
- Yamaoka T, Kondo M, Honda S, Iwahana H, Moritani M, Ii S, Yoshimoto K, Itakura M: Amidophosphoribosyltransferase limits the rate of cell growth-linked de novo purine biosynthesis in the presence of constant capacity of salvage purine biosynthesis. *J Biol Chem* 272: 17719, 1997
- Carver JD: Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J Nutr* 124: 144S, 1994
- Abbracchio MP, Burnstock G: Purinergic signalling: Pathophysiological roles. *Jpn J Pharmacol* 78: 113, 1998
- Valdatta L, Thione A, Mortarino C, Buoro M, Tuinder S: Evaluation of the efficacy of polydeoxyribonucleotides in the healing process of autologous skin graft donor sites: A

- pilot study. *Curr Med Res Op* 20: 403, 2004
- 9. De Aloe G, Rubegni P, Biagioli M, Taddeucci P, Fimiani M: Skin graft donor site and use of polydeoxyribonucleotide as a treatment for skin regeneration: A randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *Wounds* 16: 1, 2004
  - 10. Bothwell MH, Wilson WH, Shooter EM: The relationship between glandular kallikrein and growth factor-processing of mouse submaxillary gland. *J Biol Chem* 254: 7287, 1979
  - 11. Krawczyk WS: A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biol* 49: 247, 1971
  - 12. Reimer K, Wichelhaus TA, Schafer V, Rudolph P, Kramer A, Wutzler P, Ganzer D, Fleischer W: Antimicrobial effectiveness of povidone-iodine and consequences for new application areas. *Dermatology* 204 Suppl 1: 114, 2002
  - 13. Rubegni P, De Aloe G, Mazzatorta C, Cattarini L, Fimiani M: Clinical evaluation of the trophic effect of polydeoxyribonucleotide (PDRN) in patients undergoing skin explants. A pilot study. *Curr Med Res Opin* 17: 128, 2001
  - 14. Bitto A, Galeano M, Squadrato F, Minutoli L, Polito F, Dye JF, Clayton EA, Calò M, Venuti FS, Vaccaro M, Altavilla D: Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Crit Care Med* 36: 1594, 2008
  - 15. Sini P, Denti A, Cattarini G, Daglio M, Tira ME, Balduini C: Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem Funct* 17: 107, 1999