

Инновационные биологически активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики

Э. В. Фрончек¹, А. Ю. Григорьян², Л. А. Блатун^{3,4}

¹ООО «Эверс Груп Рус»,

Россия, 125493, Москва, ул. Флотская, д. 5

²Курский государственный медицинский университет (КГМУ),

Россия, 305041, Курская область, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России

Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Контактное лицо: Эдуард Валентинович Фрончек, fronchek6@yandex.ru

Сохранение в структуре заболеваемости стабильно высокого количества бытовых, производственных или военных травм, трофических язв, пролежней, а в последние годы и хронических раневых дефектов делают проблему эффективного и физиологичного заживления ран чрезвычайно актуальной.

Одним из наиболее перспективных направлений решения этой проблемы является создание ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств высокой эффективности (в сравнении с традиционными перевязочными средствами из целлюлозы и нетканых текстильных материалов) на базе биологически активных высокомолекулярных природных и синтетических полимеров с иммобилизацией лекарственных препаратов антибактериального, обезболивающего и некролитического действия.

Цель исследования: разработка инновационных биологически активных ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств на основе хитозана и коллагена.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов для определения медико-технических характеристик исследованы новые раневые продукты:

- средство «Хитокол» в исполнениях «Хитокол-С», «Хитокол-КС», «Хитокол-ДА», «Хитокол-КДА», «Хитокол-СХ», «Хитокол-СХД», стерильное, «Хитокол-КСХ», «Хитокол-КСХД» с иммобилизованными субстанциями коллоидного серебра, диоксида и химотрипсина;

- средство «Хитокол-Гемо» в исполнениях «Хитокол-Гемо К», «Хитокол-Гемо КС», «Хитокол-Гемо», «Хитокол-Гемо С» с иммобилизованной субстанцией коллоидного серебра.

Выполнена предварительная доклиническая оценка эффективности ранозаживляющего и антимикробного действия опытных образцов средств «Хитокол-КДА», «Хитокол-КС» и «Хитокол-КСХ» (пористые пластины размером 2×2×0,4 см) *in vivo* на белых крысах-самцах породы «Вистар» массой 180–200 г. Эффективность заживления оценивали на основании планиметрического, гематологического, гистологического методов исследования.

Результаты исследования. Определены количественные показатели медико-технических характеристик средств «Хитокол» и «Хитокол-Гемо» для использования при разработке нормативной, технологической и эксплуатационной документации на медицинские изделия.

Экспериментальное доклиническое исследование опытных образцов раневых средств «Хитокол-КС», «Хитокол-КДА» и «Хитокол-КСХ» показало, что их применение приводит к сокращению площади ран более чем на 90,0 % уже к 15 суткам лечения, максимальные скорости заживления при применении первых двух образцов пришлись на первую фазу раневого процесса (1–5-е сутки), а в группе с гнойно-некротическим процессом на 10–15-е сутки лечения. При лечении чистой и инфицированной ран образцами «Хитокол-КС» и «Хитокол-КДА» к 15-м суткам наступало полное заживление и завершение процесса эпителизации, а в группе с применением «Хитокол-КСХ» имел место разгар пролиферативной фазы воспаления.

Заключение. Количественные показатели медико-технических характеристик инновационных биологически активных ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств на основе (био)полиэлектролитного комплекса хитозана и коллагена или хитозана с иммобилизованными антимикробными (диоксидин, коллоидное серебро), обезболивающим (анилокаин) и протеолитическим (химотрипсин) препаратами, а также положительные результаты предварительного доклинического исследования ранозаживляющих средств с диоксидином и анилокаином («Хитокол-КДА»), коллоидным серебром («Хитокол-КС»), коллоидным серебром и химотрипсином («Хитокол-КСХ») дают основание для продолжения работ по проведению токсикологических, приемочных технических, доклинических и клинических испытаний с целью экспериментального подтверждения ожидаемой эффективности и безопасности разработанных средств.

Ключевые слова: рана, раневой процесс, гнойно-воспалительный процесс мягких тканей, местное лечение, перевязочные средства, хитозан, коллаген, диоксидин, коллоидное серебро, анилокаин, химотрипсин.

Для цитирования: Фрончек Э. В., Григорьян А. Ю., Митиш В. А., Блатун Л. А., Пасхалова Ю. С. Инновационные биологически активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2018; 5 (4): 14-21.

DOI: 10.25199/2408-9613-2018-5-4-14-21

Innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on chitosan and collagen: development stages, medical and technical characteristics

E. V. Fronchek¹, A. Yu. Grigoryan², L. A. Blatun^{3,4}

¹«Evers Group Rus»,

5, Flotskaya Str., Moscow, 125493, Russian Federation

²Kursk State Medical University (KSMU),

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

³Federal State Budgetary Institution "A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" Ministry of Health of Russia
27, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" Ministry
of Education and Science of Russia

8, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia

Preservation of a consistently high number of domestic, industrial or military injuries, trophic ulcers, pressure sores, chronic wound defects in the morbidity structure makes the problem of effective and physiological healing of wounds extremely urgent.

One of the most promising directions for solving this problem is the creation of wound healing and hemostatic agents of high efficiency (in comparison with traditional dressings from cellulose and non-woven textile materials) based on biologically active high-molecular natural and synthetic polymers with the immobilization of drugs with antibacterial, analgesic and necrolytic effects.

Object: development of innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on chitosan and collagen.

Materials and methods. As materials for determining medical and technical characteristics, new wound products were investigated:

- means "Chitocol" performed by "Chitocol-S", "Chitocol-CS", "Chitocol-DA", "Chitocol-CDA", "Chitocol-SC", "Chitocol-SCD", sterile, "Chitocol-CSC", "Chitocol-CSCD" with immobilized substances of colloidal silver, dioxidine and chymotrypsin;

- means "Chitocol-Hemo" performed "Chitocol-Hemo C", "Chitocol-Hemo CS", "Chitocol-Hemo", "Chitocol-Hemo S" with the immobilized substance colloidal silver.

A preliminary preclinical evaluation of the effectiveness of the wound healing and antimicrobial effects of the prototype "Chitocol-CDA", "Chitocol-CS" and "Chitocol-CSC" (porous plates 2×2×0.4 cm in size) in vivo was performed on white male Wistar rats weighing 180–200 g. The healing efficiency was evaluated on the basis of planimetric, hematological, histological research methods.

Results. Quantitative indicators of medical and technical characteristics of the "Chitocol" and "Chitocol-Hemo" for use in the development of regulatory, technological and operational documentation on medical devices.

An experimental study of wound dressings "Chitocol-CS", "Chitocol-CDA" and "Chitocol-CSC" showed that their use leads to a reduction in the area of wounds by more than 90 % by 15 days of treatment, the maximum healing speed when applying the first two samples accounted for the first phase of the wound process (1–5 days), and in the group with purulent-necrotic process on 10–15 days of treatment. In the treatment of clean and infected wounds with the "Chitocol-CS" and "Chitocol-CDA" samples, complete healing and completion of the epithelization process began by 15 days, and in the group using "Chitocol-CSC" the proliferative phase of inflammation was in full swing.

Conclusion. Quantitative indicators of medical and technical characteristics of innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on a (bio) polyelectrolyte complex of chitosan and collagen or chitosan with immobilized antimicrobial (dioxidine, colloidal silver), analgesic (anilokain) and proteolytic (chymotrypsin) positive results, as well preliminary preclinical study of wound healing agents with dioxidine and anilokain ("Chitocol-CDA"), colloidal silver ("Chitocol-CS"), colloidal silver and chymotrypsin ("Chitocol-CSC") provide the basis for continuing work on toxicological, acceptance technical preclinical and clinical trials with the aim of experimental confirmation of the expected effectiveness and safety of the developed products.

Key words: wound, wound healing process, purulent-inflammatory process of soft tissues, local treatment, wound dressings, chitosan, collagen, dioxidine, colloidal silver, anilokaine, chymotrypsin.

For citation: Fronchek E. V., Grigoryan A. Yu., Blatun L. A. Innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on chitosan and collagen: development stages, medical and technical characteristics. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2018; 5 (4): 14-21.

Введение

Сохранение в структуре заболеваемости стабильно высокого уровня количества бытовых, производственных или военных травм, трофических язв, пролежней, а в последние годы и хронических раневых дефектов делают проблему эффективного и физиологичного заживления ран чрезвычайно актуальной.

Одним из наиболее перспективных направлений решения этой проблемы является создание ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств высокой эффективности (в сравнении с традиционными перевязочными средствами из целлюлозы и нетканых текстильных материалов) на базе биологически активных высокомолекулярных природных и синтетических полимеров с иммобилизацией лекарственных препаратов антибактериального, обезболивающего и некролитического действия.

В НИИЦ хирургии им. А. В. Вишневского разработаны требования к таким средствам и методические основы их применения, согласно которым в первой фазе (фазе воспаления) они должны обеспечивать отток и сорбцию раневого отделяемого и микрофлоры, оказывать противоотечное, противовоспалительное, антимикробное, некролитическое, обезболивающее действие [1, 2]. Во второй и третьей фазах раневые средства должны создавать условия для нормального течения регенераторных процессов и эпителизации, предотвращать развитие в ране микрофлоры, создавать условия для нормального парообмена тканей раны и безрубцового заживления ран.

В рамках указанной методологии разработан, поставлен на производство и выведен на отечественный рынок медицинских изделий, к сожалению, лишь ограниченный перечень биоактивных раневых и кровоостанавливающих средств.

К таким средствам можно отнести:

- сорбенты дренирующие биологически активные «Сорб-П», «Сорб-ММА» и полимерный «Гелевин» (РУ ФСР 2010/09093, ООО «Агентство «РОСМИ»);
- покрытия раневые коллагеновые биодеградируемые стимулирующие, с антимикробным и местноанестезирующим действием, «Колбио», стерильные, (РУ 29/01010100/1194-00, ООО «Агентство «РОСМИ»);
- покрытие раневое на основе коллаген-хитозанового комплекса «Коллахит», стерильное (РУ ФСР 2012/13282, ООО «Медицинская компания «Коллахит»);
- губка для закрытия ран «Метуракол» (РУ РЗН 2014/1947, ЗАО «ФНПЦ «Белкозин»);
- повязки раневые биополимерные «ХитоПран», стерильные (РУ ФСР 2012/14071, ООО «Новые Перевязочные Материалы»);
- повязка биологическая «Дигестол» (РУ ФСР 2008/02946, ЗАО «Зеленая Дубрава»);

- губка гемостатическая коллагеновая, (РУ РЗН 2015/2311, ЗАО «ФНПЦ «Белкозин»);
- губка коллагеновая кровоостанавливающая, (РУ ФСР 2011/10301, ЗАО «Зеленая Дубрава»).

С целью развития направления создания высокоэффективных биологически активных ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств компаниями «Эверс Груп Рус» разработаны новые раневые продукты «Средство ранозаживляющее “Хитокол”», стерильное» и «Средство кровоостанавливающее “Хитокол-Гемо”, стерильное», конкурентным преимуществом которых является химическая структура, построенная на базе (био)полиэлектролитного комплекса хитозана и коллагена (2:1 по массе) или хитозана с иммобилизованными антимикробными препаратами (диоксидин, коллоидное серебро), анестетиком (анилокаин) и протеолитическим ферментом (химотрипсин).

Материалы и методы исследования

В качестве материалов для определения медико-технических характеристик исследованы новые раневые продукты:

- средство ранозаживляющее «Хитокол» в исполнениях «Хитокол-С», «Хитокол-КС» с коллоидным серебром, «Хитокол-ДА», «Хитокол-КДА» с диоксидином и анилокаином, «Хитокол-СХ», «Хитокол-СХД», «Хитокол-КСХ», «Хитокол-КСХД» с иммобилизованными субстанциями коллоидного серебра, диоксида и химотрипсина.
- средство кровоостанавливающее «Хитокол-Гемо» в исполнениях «Хитокол-Гемо», «Хитокол-Гемо К» без добавок, «Хитокол-Гемо КС», «Хитокол-Гемо С» с иммобилизованной субстанцией коллоидного серебра (индекс К для средств на основе хитозан-коллагенового (био)полиэлектролитного комплекса).

Исследованы медико-технические характеристики разработанных раневых продуктов, определены их количественные показатели.

Проведена предварительная доклиническая оценка эффективности ранозаживляющего и антимикробного действия опытных образцов средств «Хитокол-КДА», «Хитокол-КС» и «Хитокол-КСХ» (пористые пластины размером 2×2×0,4 см). Эксперимент выполнен на белых крысах-самцах породы «Вистар» массой 180–200 г.

Подопытным животным моделировали рану в зависимости от исследуемого образца: для исследования «Хитокол-КС» использовали модель чистой раны, для «Хитокол-КДА» – модель инфицированной раны, для «Хитокол-КСХ» – модель гнойно-некротической раны с внесением в рану 1 мл миллиардной взвеси *E. coli*, *St. Aureus* (MRSA и MRSE), *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*. Исходный размер раневого дефекта составлял около 250 мм². Лечение исследуемыми образцами проводили ежедневно до

полного заживления ран. Результаты лечения оценивали планиметрическим методом Л. Н. Поповой (измерение площади ран, процента уменьшения площади ран, скорости заживления), гематологическим (лейкоциты, лимфоциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты) и гистологическим методами (изготовление микропрепаратов ран с последующей окраской гематоксилином и эозином и/или по Ван Гизону). Результаты обработаны статистически с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0. Количественные признаки представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me (25; 75)).

Результаты исследования

Разработанные средства «Хитокол» и «Хитокол-Гемо» в форме губок, производимые по криосублимационной технологии, обладают высокой сорбционной способностью по раневому экссудату и крови, сопровождающейся гелеобразованием. При этом создаются оптимальные условия заживления раны во влажной среде и ее защита от вторичной контаминации. В такой среде хитозан поддерживает высокий уровень активности естественных факторов роста, а коллаген способствует привлечению макрофагов в околораневую область, что в результате ускоряет рост, созревание и структурирование грануляционной ткани, стимулирует миграцию, пролиферацию, краевую и островковую эпителизацию клеток кожи, значительно ускоряя процесс ранозаживления [3, 4, 5].

В тоже время благодаря ионному взаимодействию катионогенных групп хитозана с отрицательно заряженной поверхностью клеточных и белковых компонентов крови происходит быстрое образование кровяного сгустка, что обеспечивает возможность остановки различных видов кровотечения, включая артериальные [6]. Одновременно коллаген, обладающий специфическим свойством индуцировать спонтанную агрегацию тромбоцитов, вызывает изменение конформации тромбоцитарных мембран и выделение тромбоцитарных факторов свертывания [7].

Такие средства функционируют независимо от естественных процессов гемостаза и могут быть использованы при наличии в крови антикоагулянтов и антиагрегантов [8].

Важным преимуществом разработанных средств является их способность к биоадгезии при контакте с тканями организма и последующей биодеградации под влиянием лизоцима и тканевых коллагеназ, которая сопровождается образованием низкомолекулярных соединений, легко усваиваемых организмом.

«Средство ранозаживляющее “Хитокол”, стерильное» выпускается по ТУ 32.50.50-022-15886239-2020. Стерилизация осуществляется радиационным методом.

Исполнения «Хитокол-С» и «Хитокол-КС» с коллоидным серебром предназначены для заживления инфицированных ссадин, порезов, ушибленных, рваных, сильно или умеренно экссудирующих, плоских и глубоких, гранулирующих вялотекущих, долго незаживающих ран различной этиологии в стадии регенерации, трофических язв, пролежней, ожогов II–IIIa степеней, для временного закрытия после хирургической обработки ожоговых ран IIIb степени с целью их подготовки к аутодермопластике и донорских участков.

Исполнения «Хитокол-ДА» и «Хитокол-КДА» с диоксином и анилокаином предназначены для заживления инфицированных ссадин, порезов, ушибленных, рваных, сильно или умеренно экссудирующих, плоских и глубоких, гранулирующих вялотекущих, долго незаживающих ран различной этиологии в стадии регенерации, трофических язв, пролежней, ожогов II–IIIa степеней, для временного закрытия после хирургической обработки ожоговых ран IIIb степени с целью их подготовки к аутодермопластике и донорских участков, а также для ускорения эпителизации очагов эрозии, язв на коже и уменьшения вероятности их разрастания при буллезном эпидермолизе.

Исполнения «Хитокол-СХ», «Хитокол-СХД», «Хитокол-КСХ» и «Хитокол-КСХД» с коллоидным серебром, диоксидином и химотрипсином предназначены для заживления кровоточащих поверхностных и глубоких гнойных, гнойно-некротических ран, флегмон, абсцессов после хирургической обработки, сильно или умеренно экссудирующих, гранулирующих вялотекущих, долго незаживающих ран различной этиологии, трофических язв, пролежней, термических, химических, радиационных ожогов II–IIIa степеней, обморожений.

Основные медико-технические характеристики средства ранозаживляющего «Хитокол» приведены в табл. 1.

Средство «Хитокол» в каждом из исполнений выпускается с размерами, указанными в табл. 2.

«Средство кровоостанавливающее “Хитокол-Гемо”, стерильное» выпускается по ТУ 32.50.50-023-15886239-2020. Стерилизация осуществляется радиационным методом.

Исполнения «Хитокол-Гемо К» и «Хитокол-Гемо» предназначены для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений из неинфицированных ран при оказании первичной врачебной и специализированной медико-санитарной помощи в поликлинических и клинических условиях. В клинических условиях — для остановки кровотечения из паренхиматозных органов, а также кровотечений из мелких артерий при неэффективности традиционных методов гемостаза.

Таблица 1. Основные медико-технические характеристики средства «Хитокол»
 Table 1. The main medico-technical characteristics of Hitokol

Наименование показателей The name of parameters	Исполнения средства Disign of funds						
	КС CS	КДА CDA	КСХ CSC	КСХД CSCD	С C	ДА DA	СХ SC
Внешний вид* Appearance*	Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate	Пористая пластина от белого до светло-желтого цвета White to light yellow porous plate	Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate		Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate	Пористая пластина от белого до светло-желтого цвета White to light yellow porous plate	Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate
Поглотительная способность по воде, г/г, не менее Absorption capacity in water, g/g, not less	20,0				30,0		
рН водной вытяжки pH of the aqueous extract	5,0–7,4						
Антимикробная активность – зона задержки роста микрофлоры по St. epid., мм, не менее Antimicrobial activity – microflora growth retardation zone according to St. epid., mm, not less	1						
Гарантийный срок хранения Warranty period of storage	36 месяцев с даты стерилизации 36 months from the date of sterilization						

*Средство не должно иметь внешних дефектов, видимых невооруженным глазом: дыр, комков, а также загрязнений и посторонних включений. Для средств всех исполнений допускается слабый запах уксусной кислоты.

*The product must not have external defects visible to the naked eye: holes, lumps, as well as dirt and foreign matter. For all products, a slight smell of acetic acid is allowed.

Таблица 2. Размеры средства «Хитокол»
 Table 2. Sizes of Hitokol

Размер (ширина × длина × толщина), см Size (width × length × thickness), cm	Размер (ширина × длина × толщина), см Size (width × length × thickness), cm	Размер (ширина × длина × толщина), см Size (width × length × thickness), cm
(0,5±0,2)×(0,9±0,2)×(0,25±0,12)	(0,5±0,2)×(0,9±0,2)×(0,4±0,22)	(0,5±0,2)×(0,9±0,2)×(0,8±0,2)
(0,8±0,2)×(1,2±0,2)×(0,25±0,12)	(0,8±0,2)×(1,2±0,2)×(0,4±0,2)	(0,8±0,2)×(1,2±0,2)×(0,8±0,2)
(1,0±0,2)×(1,0±0,2)×(0,25±0,12)	(1,0±0,2)×(1,0±0,2)×(0,4±0,2)	(1,0±0,2)×(1,0±0,2)×(0,8±0,2)
(1,0±0,2)×(4,0±0,3)×(0,25±0,12)	(1,0±0,2)×(4,0±0,3)×(0,4±0,2)	(1,0±0,2)×(4,0±0,3)×(0,8±0,2)
(5,0±0,3)×(5,0±0,3)×(0,25±0,12)	(5,0±0,3)×(5,0±0,3)×(0,4±0,2)	(5,0±0,3)×(5,0±0,3)×(0,8±0,2)
(9,0±0,5)×(9,0±0,5)×(0,25±0,12)	(9,0±0,5)×(9,0±0,5)×(0,4±0,2)	(9,0±0,5)×(9,0±0,5)×(0,8±0,2)
(9,7±0,5)×(9,7±0,5)×(0,25±0,12)	(9,7±0,5)×(9,7±0,5)×(0,4±0,2)	(9,7±0,5)×(9,7±0,5)×(0,8±0,2)
(10,0±0,5)×(5,0±0,3)×(0,25±0,12)	(10,0±0,5)×(5,0±0,3)×(0,4±0,2)	(10,0±0,5)×(5,0±0,3)×(0,8±0,2)
(10,0±0,5)×(10,0±0,5)×(0,25±0,12)	(10,0±0,5)×(10,0±0,5)×(0,4±0,2)	(10,0±0,5)×(10,0±0,5)×(0,8±0,2)
(17,0±0,5)×(17,0±0,5)×(0,25±0,12)	(17,0±0,5)×(17,0±0,5)×(0,4±0,2)	(17,0±0,5)×(17,0±0,5)×(0,8±0,2)
(42,0±1,0)×(30,0±1,0)×(0,25±0,12)	(42,0±1,0)×(30,0±1,0)×(0,4±0,2)	(42,0±1,0)×(30,0±1,0)×(0,8±0,2)

Таблица 3. Основные медико-технические характеристики средства «Хитокол-Гемо»
Table 3. The main medico-technical characteristics of Hitokol-Hemo

Наименование показателей The name of parameters	Исполнения средства Disign of funds			
	Гемо К Hemo C	Гемо КС Hemo CS	Гемо Hemo	Гемо С Hemo S
Внешний вид* Appearance*	Пористая пластина от белого до светло-желтого цвета White to light yellow porous plate	Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate	Пористая пластина от белого до светло-желтого цвета White to light yellow porous plate	Пористая пластина светло-коричневого цвета Light brown porous plate
Поглотительная способность по воде, г/г, не менее Absorption capacity in water, g/g, not less	20		30	
рН водной вытяжки pH of the aqueous extract	4,7–7,4			
Антимикробная активность – зона задержки роста микрофлоры по St. epid., мм, не менее Antimicrobial activity – microflora growth retardation zone according to St. epid., mm, not less	1			
Гарантийный срок хранения Warranty period of storage	36 месяцев с даты стерилизации 36 months from the date of sterilization			

*Средство не должно иметь внешних дефектов, видимых невооруженным глазом: дыр, комков, а также загрязнений и посторонних включений. Для средств всех исполнений допускается слабый запах уксусной кислоты.

*The product must not have external defects visible to the naked eye: holes, lumps, as well as dirt and foreign matter. For all products, a slight smell of acetic acid is allowed.

Таблица 4. Размеры средства «Хитокол-Гемо»
Table 4. Sizes of Hitokol-Hemo

Размер (ширина × длина × толщина), см Size (width × length × thickness), cm	Размер (ширина × длина × толщина), см Size (width × length × thickness), cm
(0,5±0,2)×(0,9±0,2)×(0,4±0,22)	(0,5±0,2)×(0,9±0,2)×(0,8±0,2)
(0,8±0,2)×(1,2±0,2)×(0,4±0,2)	(0,8±0,2)×(1,2±0,2)×(0,8±0,2)
(1,0±0,2)×(1,0±0,2)×(0,4±0,2)	(1,0±0,2)×(1,0±0,2)×(0,8±0,2)
(1,0±0,2)×(4,0±0,3)×(0,4±0,2)	(1,0±0,2)×(4,0±0,3)×(0,8±0,2)
(5,0±0,3)×(5,0±0,3)×(0,4±0,2)	(5,0±0,3)×(5,0±0,3)×(0,8±0,2)
(9,0±0,5)×(9,0±0,5)×(0,4±0,2)	(9,0±0,5)×(9,0±0,5)×(0,8±0,2)
(9,7±0,5)×(9,7±0,5)×(0,4±0,2)	(9,7±0,5)×(9,7±0,5)×(0,8±0,2)
(10,0±0,5)×(5,0±0,3)×(0,4±0,2)	(10,0±0,5)×(5,0±0,3)×(0,8±0,2)
(10,0±0,5)×(10,0±0,5)×(0,4±0,2)	(10,0±0,5)×(10,0±0,5)×(0,8±0,2)
(17,0±0,5)×(17,0±0,5)×(0,4±0,2)	(17,0±0,5)×(17,0±0,5)×(0,8±0,2)
(42,0±1,0)×(30,0±1,0)×(0,4±0,2)	(42,0±1,0)×(30,0±1,0)×(0,8±0,2)

Исполнения «Хитокол-Гемо КС» и «Хитокол-Гемо С» с коллоидным серебром предназначены для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений из инфицированных ран при оказании первичной доврачебной, врачебной и специализированной медико-санитарной помощи в полевых, поликлинических, клинических и домашних условиях. В клинических условиях — для остановки кровотечения из паренхиматозных органов при неэффективности традиционных методов гемостаза.

Основные медико-технические характеристики средства ранозаживляющего «Хитокол-Гемо» приведены в табл. 3.

Средство «Хитокол-Гемо» в каждом из исполнений выпускается с размерами, указанными в табл. 4.

Таким образом, определены количественные показатели медико-технических характеристик средств «Хитокол» и «Хитокол-Гемо», необходимые для разработки технологической, нормативной и эксплуатационной документации на медицинские изделия.

В результате проведенного эксперимента на модели чистой раны с применением раневого покрытия «Хитокол-КС» было отмечено, что к 15-м суткам площадь ран уменьшилась на 96,0 [94,4; 96,4] %, при этом максимальная скорость заживления пришлась на отрезок 1–5 сутки и составила 9,9 (7,7; 12,0) %/сутки. Гематологические показатели находились в пределах референсных значений. При описании микропрепаратов ран было зафиксировано, что на 15-е сутки рана полностью заполнена волокнистой соединительной тканью и у большинства подопытных животных эпителизация поверхности завершена полностью.

При исследовании процесса заживления инфицированной раны посредством лечения «Хитокол-КДА» наблюдались следующие изменения: к 15-м суткам площади ран сократились на 98,8 (98,8; 99,2) %, скорость заживления достигала максимума в первой трети срока наблюдения и составляла 16,9 (16,5; 17,8) %/сутки.

На 1 и 5 сутки наблюдения отмечался лимфоцитарный лейкоцитоз с нормализацией показателей на отрезке 5–10 сутки. К 15-м суткам у всех экспериментальных животных была полностью закончена эпителизация поверхности раны эпидермисом и даже сформированы закладки для восстановления волосных фолликулов.

В процессе заживления гнойно-некротической раны под воздействием раневого покрытия «Хитокол-КСХ» площадь ран к 15-м суткам уменьшилась с 251 (250; 253) мм² до 26 (22; 30) мм², что составило почти 90,0 %. Скорость заживления достигала 8,0 (6,3; 10,2) %/сутки на отрезке 10–15 сутки лечения. Уровень лейкоцитов достигал максимума (на 10,0 % выше референсных значений) на 10-е сутки с последующим снижением данного показателя. К 15-м суткам эксперимента было отмечено, что фаза экссудации у всех животных завершена полностью и имел место разгар пролиферативной фазы.

Заключение

Количественные показатели медико-технических характеристик инновационных биологически активных ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств на основе (био)полиэлектролитного комплекса хитозана и коллагена или хитозана с иммобилизованными антимикробными (диоксидин, коллоидное серебро), обезболивающим (анилокаин) и протеолитическим (химотрипсин) препаратами, а также положительные результаты предварительного доклинического исследования ранозаживляющих средств с диоксидином и анилокаином («Хитокол-КДА»), коллоидным серебром («Хитокол-КС»), коллоидным серебром и химотрипсином («Хитокол-КСХ») дают основание для продолжения работ по проведению токсикологических, приемочных технических доклинических и клинических испытаний с целью экспериментального подтверждения ожидаемой эффективности и безопасности разработанных средств.

Конфликт интересов. Фрончек Эдуард Валентинович, к.х.н., советник генерального директора, ООО «Эверс Груп Рус»; остальные соавторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств ООО «Эверс Груп Рус».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран. Методические рекомендации № 2000/156. М., 2000. 36 с. [*Biologically active dressings in the complex treatment of purulent-necrotic wounds = Biologicheski aktivnyye perevyazochnyye sredstva v kompleksnom lechenii gnoyno-nekroticheskikh ran. Metodicheskiye rekomendatsii № 2000/156. M., 2000. 36 s. (In Russ.)*]
2. Адамян А. А., Добыш С. В., Килимчук Л. К. и др. Разработка новых биологически активных перевязочных средств и методология их применения. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2004; 12: 10–14. [*Adamyan A. A., Dobysh S. V., Kilimchuk L. K., et al. Development of new biologically active dressings and methodology for their application = Adamyan A. A., Dobysh S. V., Kilimchuk L. K. i dr. Razrabotka novykh biologicheskii aktivnykh perevyazochnykh sredstv i metodologiya ikh primeneniya. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2004; 12: 10–14. (in Russ.)*]
3. Зудина И. В., Ведяева А. П., Булкина Н. В. и др. Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта в экспериментах in vivo и in vitro. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2016; 16 (2): 171–179. [*Zudina I. V., Vedyayeva A. P., Bulkina N. V., et al. Study of the effects of chitosan on the healing process of a bone defect in the in vivo and in vitro experiments = Zudina I. V., Vedyayeva A. P., Bulkina N. V. i dr. Izucheniye vozdeystviya khitozana na protsess zazhivleniya kostnogo defekta v eksperimentakh in vivo i in vitro. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya. 2016; 16 (2): 171–179. (in Russ.)*]
4. Антонов С. Ф. Материалы для лечения ран и ожогов на основе хитозана. М.: Центр «Биоинженерия», 2013. 394 с. [*Antonov S. F. Materials for the treatment of wounds and burns on the basis of chitosan = Antonov S. F. Materialy dlya lecheniya ran i ozhogov na osnove khitozana. M.: Tsentr «Bioinzheneriya», 2013. 394 s. (in Russ.)*]
5. Бегма А. Н., Бегма И. В., Хомякова Е. К. Опыт применения коллагеновых повязок и губок Метуракол в хирургической практике. Русский медицинский журнал. 2014; 22 (17): 1248–1252. [*Begma A. N., Begma I. V., Khomyakova E. K. Experience of using collagen dressings and sponge Meturakol in surgical practice = Begma A. N., Begma I. V., Khomyakova Ye. K. Opyt primeneniya kollagenovykh povyazok i gubok Meturakol v khirurgicheskoy praktike; Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 22 (17): 1248–1252. (in Russ.)*]
6. Rabea E. I., Badawy M. E.-T., Stevens C. V., et al. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules*. 2003; 6 (4): 1457–1465.
7. Бакунович А. В., Буланова К. Я., Лобанок Л. М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2017; 4: 40–51. [*Bakunovich A. V., Bulanova K. Ya., Lobanok L. M. Molecular mechanisms of platelet aggregation; Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta = Bakunovich A. V., Bulanova K. Ya., Lobanok L. M. Molekulyarnyye mekhanizmy agregatsii trombotsitov. Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya. 2017; 4: 40–51. (in Russ.)*]
8. Hardy Craig Julian, WO2012123728(A2), Medtrade Products Ltd, 2011 г.