

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА: МНОГОЭТАПНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д. И. Ушмаров^{1,*}, С. Е. Гуменюк¹, А. С. Гуменюк¹, Т. В. Гайворонская¹,
С. Я. Караблина¹, А. В. Поморцев¹, А. С. Сотниченко¹, К. И. Мелконян¹,
Т. Е. Григорьев²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» пл. Академика Курчатова, д. 1, г. Москва, 123182, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время ранения различного генеза являются одним из самых частых видов травматических повреждений. Одним из перспективных путей решения проблемы повышения качества лечения пациентов с такой нозологией является разработка новых перевязочных материалов или модификация свойств уже существующих.

Цель исследования — в эксперименте провести сравнительный анализ свойств новых типов раневых покрытий, разрабатываемых на основе хитозана, для лечения ран мягких тканей различного генеза с применением ультразвуковых методов диагностики процесса биodeградации разрабатываемой лекарственной формы.

Методы. Для создания моделей ран мягких тканей у экспериментальных животных (конвенциональные и линейные крысы-самцы массой 275 ± 25 г, кролики-самцы массой 2900 ± 150 г, использовалась собственная методика (Патент на изобретение RU № 2703709 от 23 августа 2018 г.).

На заключительном этапе эксперимента изучали свойства двух образцов раневых покрытий в асептических ранах мягких тканей большего объема, отобранных как наиболее перспективные. Для более детального изучения особенностей течения раневого процесса использовали метод ультразвукового контроля области экспериментальной раны с возможностью визуализации образцов исследуемого материала в процессе биodeградации. Животные на всех этапах эксперимента содержались в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Гистоморфологическое исследование образцов проводили по классическим методикам. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики, включая вычисление средних величин (M), стандартных ошибок средних величин ($\pm m$). Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение $p < 0,05$.

Результаты. Проведенное экспериментальное исследование на животных и комплексная оценка полученных результатов выявили высокую эффективность раневых покрытий на основе хитозана при лечении ран. Изучаемые образцы раневых покрытий

подтвердили наличие прогнозируемых при их разработке параметров: устойчивую каркасную функцию, капиллярность, биodeградируемость и способность быть матрицей-носителем для лекарственного препарата, введенного в их структуру.

Кроме того, подтверждена эффективность использования УЗ-методики при оценке динамики раневого процесса с использованием исследуемого биополимерного раневого покрытия, а также процесса его биodeградации.

Заключение. Разработанные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали эффективность на экспериментальной модели раневого процесса в мягких тканях.

Применение ультразвуковой методики для исследования динамики раневого процесса, а также процесса биodeградации исследуемого раневого покрытия позволило выявить достоверное соответствие визуализируемого изображения и гистоморфологического состояния тканей и структуры и параметров раневого покрытия.

Ключевые слова: асептическая рана, лечение раны, модель раны, биополимеры, раневое покрытие, морфометрия раны, хирургия, хитозан

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гуменюк А.С., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(3): 78–96. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

Поступила 10.02.2021

Принята после доработки 06.04.2021

Опубликована 27.06.2021

COMPARATIVE EVALUATION OF CHITOSAN-BASED MULTIFUNCTIONAL WOUND DRESSINGS: A MULTISTAGE RANDOMISED CONTROLLED EXPERIMENTAL TRIAL

Denis I. Ushmarov^{1,*}, Sergey E. Gumenyuk¹, Alexander S. Gumenyuk¹, Tatyana V. Gayvoronskaya¹, Svetlana Ya. Karablina¹, Alexey V. Pomortsev¹, Alexander S. Sotnichenko¹, Karina I. Melkonyan¹, Timofey E. Grigoriev²

¹ Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² National Research Centre "Kurchatov Institute"
Akademika Kurchatova str., 1, Moscow, 123182, Russia

ABSTRACT

Background. Wounds of various aetiology are among the most frequent traumatic injuries. A prospective route to improve treatment of this nosology is the development of novel or advancement of the already on-stage dressing materials.

Objectives. A comparative experimental assay of novel chitosan-based wound dressings in the healing of soft tissue wounds of different genesis using ultrasound to control biodegradation of the developed dosage form.

Methods. Soft tissue wounds were modelled in experimental animals, conventional and lineage male rats, 275 (± 25) g body weight, and male rabbits, 2,900 (± 150) g weight, using a proprietary methodology (Patent on invention RU No. 2703709 dated 23 August, 2018).

Two wound dressing samples selected as most promising and applicable in large-volume soft tissue aseptic wounds were tested in the final step of experiment. Ultrasound imaging of the model wound area during the sample material biodegradation was used to control the wound process in more detail. At all steps of experiment, animal models were handled in compliance with GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice”.

Histomorphological assays were carried out with common protocols. Variation statistics was used for the data analysis, including the mean (M) and standard mean error ($\pm m$) estimation. The level of statistical significance was $p < 0.05$.

Results. The animal assays and comprehensive evaluation of the obtained data revealed a high healing efficacy of chitosan-based wound coatings. The analyses of wound dressing samples have confirmed their predesigned properties: scaffold stability, capillarity, biodegradability and matrix capacities for the carried drug delivery.

Additionally, ultrasound was proved effective to estimate dynamics of the coated wound healing and biopolymer biodegradation processes.

Conclusion. The developed chitosan-based wound dressings exhibited efficacy in an experimental model of the soft tissues wound process.

The use of ultrasound to study dynamics of the wound process and coating biodegradation provided an adequate congruence between the imaging and tissue histomorphology data, as well as the structure and properties of coating material.

Keywords: aseptic wound, wound treatment, wound model, biopolymers, wound coating, wound morphometry, surgery, chitosan.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ushmarov D.I., Gumenyuk S. E., Gumenyuk A.S., Gayvoronskaya T.V., Karablina S.Ya, Pomortsev A.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Grigoriev T.E. Comparative evaluation of chitosan-based multifunctional wound dressings: a multistage randomised controlled experimental trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(3): 78–96. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

Submitted 10.02.2021

Revised 06.04.2021

Published 27.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

По данным статистического анализа ВОЗ 2018 года, ежегодно 5 миллионов человек теряют жизнь в результате полученных травм. На людей в возрасте от 15 до 44 лет приходится практически 50% смертности, связанной с травматизмом. Травмы являются причиной 9% всех случаев смерти в мире.

В современном мире ранения различного генеза являются, пожалуй, самым частым видом травматических повреждений. Обстоятельства получения ранений и механизм их возникновения чрезвычайно разнообразны¹.

По этим причинам требуется постоянное расширение арсенала средств и способов лечения ран различной этиологии и внедрение их в клиническую медицину. Применение современных инструментальных и аппаратных способов воз-

действия на рану (медицинские плазменные установки, лазеры, вакуумные технологии, абактериальная среда и т.д.), несомненно, способствуют улучшению результатов лечения. Однако в силу простоты, экономичности и удобства применения лечение ран различными перевязочными материалами продолжает оставаться весьма актуальным.

До настоящего времени значительная часть ассортимента перевязочных средств изготавливается на основе природного хлопка, но в силу изменившихся требований к физико-химическим и гигиеническим свойствам перевязочных материалов они перестали отвечать современным требованиям [1–3].

Следовательно, научный поиск новых перевязочных материалов или модификация свойств уже существующих является одним из перспективных

¹ World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2018. 100 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

путей оптимизации решения проблемы повышения качества лечения пациентов с ранами различной этиологии.

Работы по созданию новых или модификации существующих перевязочных средств направлены на получение материала, действующего с учетом особенностей генеза раны и специфики заживления ран в ранние сроки после их возникновения, накладываемого на рану с целью оптимизации условий ее заживления [4–6]. К таким условиям относятся: создание оптимального микроклимата (контролируемой pH, влажности, газового состава раневой среды), термоизоляция раны, создание барьера для микроорганизмов, обеспечение адекватной сорбционной активности материала, атравматичности по отношению к грануляциям [7].

По данным литературных источников, основой для разработки и изготовления перевязочных материалов являлись поливинилпироллидон, коллаген, желатин, целлюлоза, пектин и многие другие. В настоящее время в мире насчитывается более 350 видов раневых покрытий: мазей, паст, пленок, губок, гелей, сухих дисперсных форм, не считая более традиционных перевязочных средств, созданных на основе природных и синтетических нитей по тканевым и нетканым технологиям, а также их различных комбинаций и сочетаний [8–10].

Учитывая описанные выше требования к современным раневым покрытиям, одним из важнейших свойств таких материалов должна быть биодegradация. Среди известных материалов нового поколения как синтетического, так и биологического происхождения, обладающих способностью к биодegradации, особого внимания заслуживает хитозан — производное природного полисахарида — хитина. Он состоит из остатков D-глюкозаминовых и N-ацетил-D-глюкозаминовых звеньев, соединенных β -1,4-гликозидными связями [11].

Повышенный интерес к хитозану как основе для производства раневых покрытий основан на его способности изменять свои физико-химические свойства в зависимости от изменения молекулярной массы и трехмерной структуры. При этом форм-фактор изделия способен изменяться от гидрогеля до каркасной конструкции с различной плотностью. Характеристики, присущие этому полимеру и материалам на его основе, обуславливают перспективность его применения [12]. К таким характеристикам относятся: минимальный объем побочных эффектов, биосовместимость, высокая ранозаживляющая активность, влаго- и воздухопроницаемость, высокая пористость, механическая стабильность

с одновременной пластичностью материала, программируемый период биорезорбции в организме в сочетании с возможностью выполнять функцию биодegradируемого депо-носителя лекарственных форм [13–15].

Немаловажно, что в качестве депо для введения в него лекарственных средств хитозан подходит практически идеально, так как является инертным по отношению к абсолютному большинству водорастворимых лекарственных веществ. Таким образом, при введении лекарственного вещества в структуру депо-носителя можно предположить отсутствие побочных реакций или осложнений из-за изменения свойств препарата [16].

Ранее нами была установлена высокая эффективность при лечении экспериментальных моделей ран двухкомпонентным образцом раневого покрытия на основе хитозана при введении в него 10% водного раствора йодопирона. Исследуемые образцы хитозана, помещенные в экспериментальную раневую полость, подвергались биодegradации. Этот процесс сопровождался распространением по раневой полости образующегося гидрогеля с иммобилизованным в его структуру йодопироном. Процесс биодegradации носил управляемый характер, так как время ее реализации напрямую зависело от физико-химических свойств хитозана и регулировалось особенностями его биосинтеза. В зависимости от свойств образца раневого покрытия может быть запрограммирован и временной интервал действия лекарственного препарата. В последующем раневой дефект замещался собственными тканями [17]. Такой подход в создании раневых покрытий является оптимальным, так как медикаментозная терапия становится пролонгированной и фазно-соответствующей патофизиологическим процессам в ране. Также существенное значение имеют опубликованные данные о выраженных антимикробной и гемостатической активностях хитозана и его производных [18].

В связи с наличием всех вышеперечисленных свойств у разрабатываемых нами раневых покрытий, создаваемых на основе хитозана, можно говорить о перспективности исследований по созданию перевязочных материалов с поливалентным спектром действия.

Цель исследования — в эксперименте провести сравнительный анализ свойств новых типов раневых покрытий, разрабатываемых на основе хитозана, для лечения ран мягких тканей различного генеза с применением ультразвуковых методов диагностики процесса биодegradации разрабатываемой лекарственной формы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование было проведено на 405 особях конвенциональных крыс-самцов массой 250–300 г — на 1-м этапе; 60 особях линейных крыс-самцов породы Вистар массой 250–300 г — на 2-м этапе и 18 особях кроликов-самцов породы Советская шиншилла массой 2900 ± 150 г — на 3-м этапе исследования.

Экспериментальными образцами для сравнения служили специально разработанные на базе НИЦ «Курчатовский институт» многофункциональные раневые покрытия на основе хитозана (табл. 1). Особенностью материалов была ориентация пор в пространстве: изотропно или ориентированно.

Критерии соответствия

Критерии включения: Для проведения исследований на всех этапах были отобраны самцы конвенциональных и линейных крыс, а также самцы кроликов без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). В исследование были включены животные, у которых в процессе моделирования сформировалась асептическая рана со стандартными признаками воспаления.

Критерии невключения: в эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г у крыс и на 150 г у кроликов; кроме того, в эксперимент не включались особи женского пола.

Критерии исключения: в ходе исследования животные могли произвольно травмировать зону оперативного вмешательства (выгрызть шовный материал и т.п.), что явилось бы критерием исключения из эксперимента. Кроме того, нагноение экспериментальной раны на любом этапе исследования не позволило бы животному далее участвовать в эксперименте.

Условия проведения

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей

лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Исследование выполнялось на базе учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование на всех этапах проводили в течение 28 суток с учетом 7 суток, необходимых для формирования раневой полости. Измерения, диагностику и забор материала для гистоморфологического исследования на всех этапах исследования проводили на 7, 14 и 21-е сутки.

Рандомизация

Рандомизация проводилась на всех этапах исследования методом «конвертов».

На 1-м этапе исследовали 8 образцов раневых покрытий, для чего сформировали 8 экспериментальных и 1 контрольную группы по 45 животных (конвенциональные крысы-самцы) в каждой группе. В контрольные сроки из эксперимента выводили по 15 животных в каждой группе.

Второй этап состоял в исследовании 3-х видов образцов раневых покрытий (№ 3, 4 и 8) по критериям пористости, механической прочности и срокам биodeградации. Изучали свойства образцов в 3-х экспериментальных и одной контрольной группах по 15 животных (линейные крысы-самцы породы Вистар). В контрольные сроки из эксперимента выводили по 5 животных из каждой группы.

На заключительном этапе использовали кроликов-самцов, распределенных на 2 экспериментальные и 1 контрольную группы, по 6 особей в каждой. В каждом контрольном сроке, аналогичном предыдущим, из эксперимента выводили по 2 животных из каждой группы.

Описание медицинского вмешательства

Для создания моделей ран мягких тканей у экспериментальных животных использовалась собственная методика (Патент на изобретение RU № 2703709 от 23 августа 2018 г.). Суть методики сводилась к созданию раны с заданными параметрами путем введения в мягкие ткани гидрофильного полимерного имплантата шаровидной формы на 6–7 суток. Имплант вводили через послойный разрез мягких тканей на требуемую глубину. Затем рану послойно ушивали на вышеуказанный срок. Имплант удаляли хирургическим путем и в сформированную полость вводили исследуемый материал. В контрольной группе животным со сформированной асептической моделью раны раневое

покрытие не вводили. Дефект тканей над экспериментальной полостью послойно ушивался. На всем протяжении исследования кожные узловые швы обрабатывались антисептиком (с целью недопущения конфликта интересов торговое название антисептика не приводится). Площадь поверхности (S) и объем (V) полости рассчитывали по формулам:

$$S = 4 \pi r^2,$$

$$V = 4/3 \pi r^3$$

где r — радиус импланта, π — 3,14.

Все экспериментальные оперативные вмешательства на лабораторных животных проводились в асептических условиях и под общей анестезией. Для обезболивания использовали комбинации препаратов: атропина сульфат, преднизолон, «Седамидин», «Телазол».

Для сокращения времени общей анестезии после окончания манипуляций животным вводили «Антимедин». Для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде (1-е сутки) животным вводили «Флекспрофен» в/м.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В ходе исследований анализировались параметры течения раневого процесса (сокращение объема ран, скорость заживления, скорость биодеградации образцов, осложнения, гистоморфологический состав раны) при применении различных образцов разработанного раневого покрытия. Визуальная оценка течения раневого процесса включала фиксацию сроков уменьшения отека, гиперемии тканей вокруг ран, наличие/отсутствие раневого отделяемого из раны.

Дополнительные исходы исследования

На заключительном этапе исследования дополнительно применен метод УЗИ (сроки проведения: интраоперационно, 3, 7, 10, 14, 17, 21-е сутки эксперимента) области имплантации раневых покрытий *in vivo* с целью изучения возможности визуализации изменений в структуре образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации, а также для оценки степени кровотока и динамики изменений тканей в зоне экспериментальной раны.

Методы регистрации исходов

Гистоморфологическая оценка тканей проводилась по общепринятому алгоритму. Эксплантированные ткани фиксировали в течение 3–5 суток в 10% р-ре нейтрального формалина (Histolab, Швеция), промывали в проточной воде

в течение 60 мин. Проводку материалов проводили по стандартной методике автоматическим методом на гистопротессоре Leica TP1020 (Германия). Получение парафиновых блоков с образцами исследуемых материалов осуществляли на модульной установке Leica EG1150H (Германия). Ротационный микротом Leica RM2235 (Германия) использовался для нарезки препаратов. Получаемые срезы материала толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония).

УЗ-исследование тканей проводилось УЗ-сканером Mindray M7 с применением высокочастотного линейного ультразвукового датчика L 12–4s (Китай) с рабочей частотой 6–10 МГц в день оперативного вмешательства и далее через два дня, до момента выведения животного из эксперимента в следующих режимах: в режиме ЦДК (цветного доплеровского картирования) с применением импульсно-волнового доплера (PW) и в режиме постоянно-волнового доплера (CW).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows 10 с помощью программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Гипотеза нормальности кумулятивного распределения в выборках проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение $p < 0,05$. Различия между количественными параметрами с нормальным распределением оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, независимые выборки оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень значимости связи между двумя качественными переменными проверялся с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Всего оценены с учетом критериев включения 465 крыс-самцов и 18 кроликов-самцов породы Советская шиншилла. На первом этапе

распределены (рандомизированы) в 8 групп (экспериментальных) по 45 крыс, в группу 9 (контрольную) — 45 крыс. Во всех группах все животные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

На втором этапе распределены (рандомизированы) в 3 группы (экспериментальные) по 15 крыс, в группу 4 (контрольную) — 15 крыс. Во всех группах все животные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

На третьем этапе распределены (рандомизированы) в 2 группы (экспериментальные) по 6 кроликов, в группу 3 (контрольную) — 6 кроликов (рис. 1). Во всех группах все живот-

ные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

Характеристика групп исследования

На момент включения в исследование животные во всех группах оказались сопоставимыми по возрасту, полу, породе, массе тела, отсутствию видимой патологии развития.

Основные параметры изучаемых образцов разрабатываемых раневых покрытий представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

Результатом исследований, проведенных на 1-м этапе эксперимента, явился отбор наиболее удовлетворяющих по изучаемым свойствам

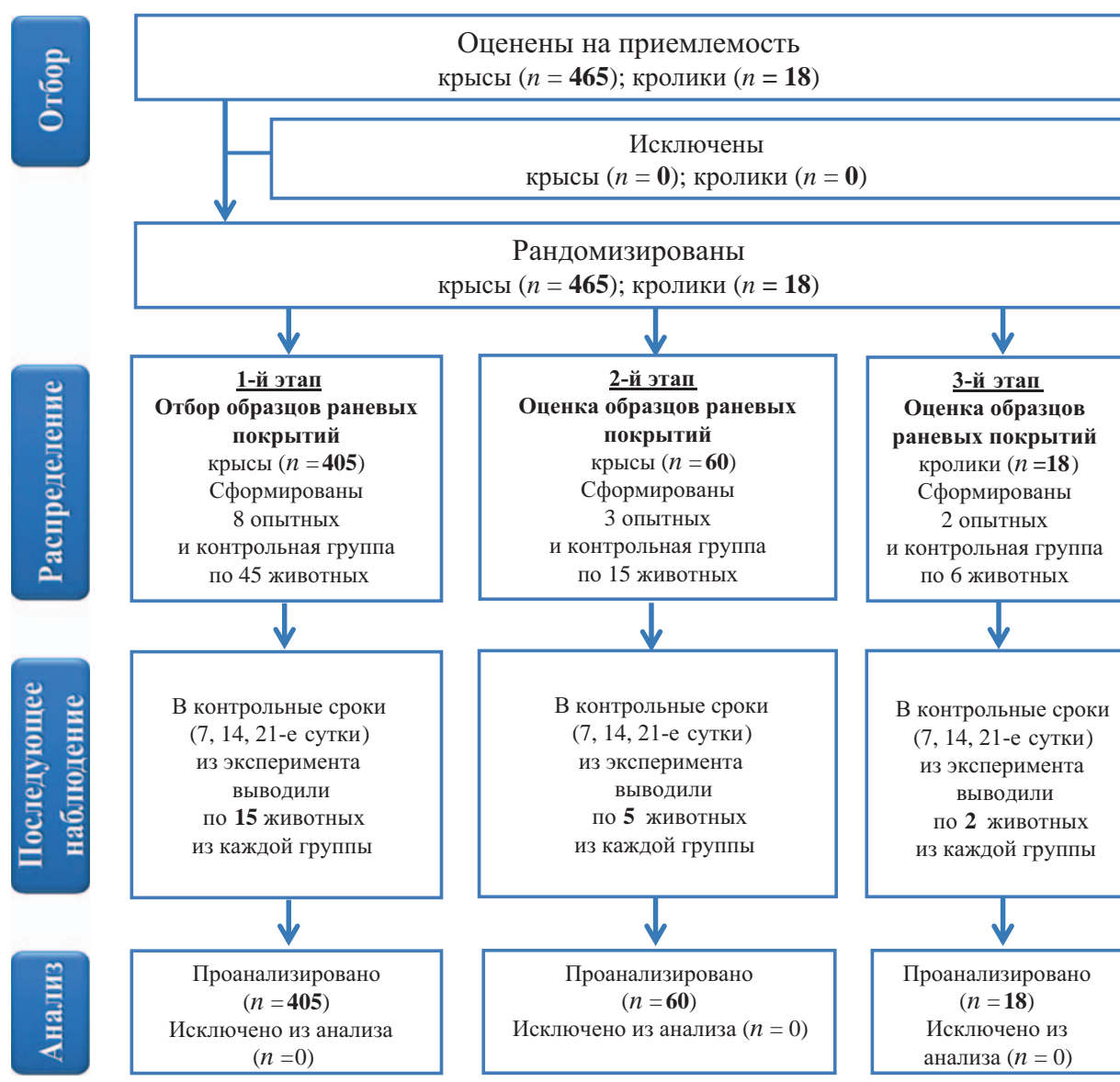


Рис. 1. Схема описания последовательности проведения рандомизированного исследования.
Fig. 1. Randomised trial sequence chart.

разрабатываемых образцов. Такими образцами явились № 3, 4 и 8.

Второй этап эксперимента состоял в исследовании отобранных на 1-м этапе образцов раневых покрытий по критериям пористости, механической прочности и срокам биодеградации. Изучали свойства образцов в условиях асептической раны. Результат исследования выявил особенность образца № 4: при биодеградации он распадался на гранулы различного размера и неравномерно распределялся в полости раны, что могло вызвать неоднородный лечебный эффект в разных отделах раневой полости, в то время как образец № 3 распадался существенно более равномерно (рис. 2). В препаратах образцы покрытия № 3 и 4 обнаруживаются

фрагментарно (биодеградация); окружающие ткани (стенка раневой полости) имbibированы эритроцитами и мононуклеарными клетками. Стенка полости (капсула) представлена элементами жировой и соединительной ткани с остаточными признаками воспалительной реакции в виде инфильтрации лимфо-макрофагального пула. По другим параметрам (скорость биодеградации, плотность, упругость, сорбционная активность) он практически не отличался от образца № 3.

Оценка степени биодеградации исследованных на 2-м этапе образцов в процентном соотношении к исходному объему показала, что статистически значимой разницы биодеградации между образцами № 3 и 4 не отмечено ($p > 0,05$),

Таблица 1. Параметры образцов хитозана, исследованных на первом этапе эксперимента
Table 1. Description of chitosan specimens used at step 1 of experiment

| Образец | Пористость | Диапазон толщины стенок | Диапазон размеров пор | Модуль упругости | Деформация при сжатии | Условный предел текучести |
|---------|------------|-------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|
| | % | нм | мкм | МПа | % | кПа |
| № 1 | 98 | 175–1000 | 24–70 | 0,215 | 40,06 | 51,59 |
| № 2 | 98 | 175–1000 | 25–80 | 0,629 | 40,12 | 31,54 |
| № 3 | 98 | 350–1000 | 20–45 | 0,749 | 44,32 | 29,70 |
| № 4 | 98 | 600–2000 | 60–200 | 0,269 | 50,66 | 27,36 |
| № 5 | 98 | 175–1000 | 25–90 | 0,469 | 41,33 | 33,32 |
| № 6 | 99 | 400–1200 | 70–200 | 0,033 | 51,67 | 17,09 |
| № 7 | 99 | 400–1200 | 60–200 | 0,031 | 52,46 | 17,68 |
| № 8 | 98 | 600–1200 | 70–200 | 0,369 | 50,14 | 24,15 |

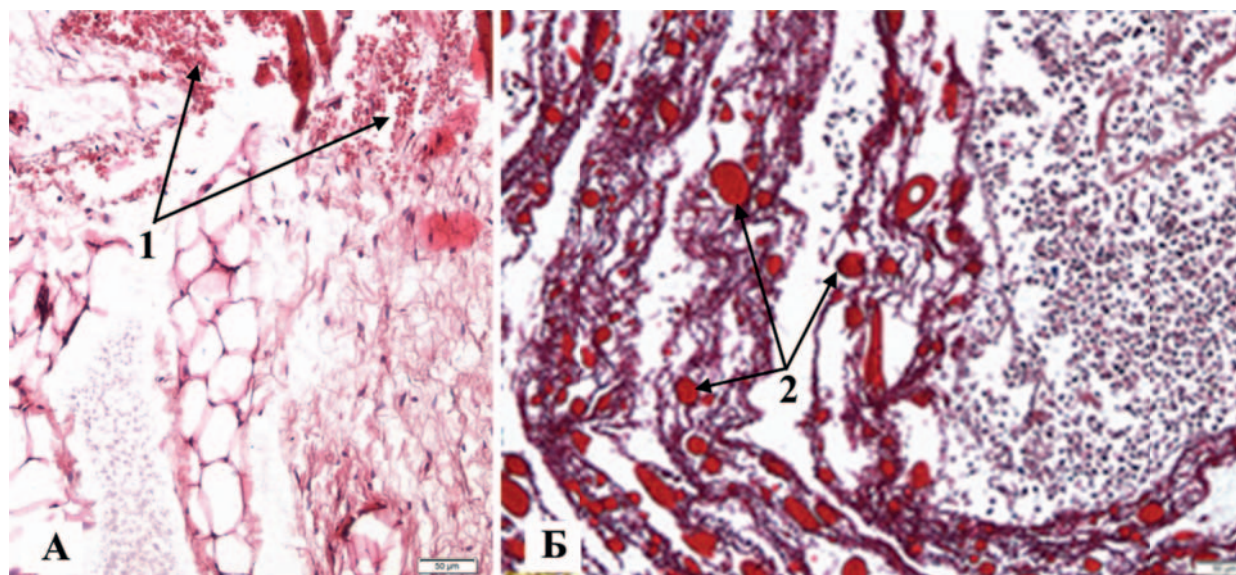


Рис. 2. Гистоморфологическая картина образцов с признаками биодеградации на 7-е сутки после его введения в экспериментальную рану. А — фрагменты образца № 3 с однородными частицами (1 — однородные частицы материала); Б — фрагменты образца № 4; неравномерная биодеградация (2 — несоизмерные частицы материала). Окраска орсеином. Увеличение $\times 20$.

Fig. 2. Sample histomorphology with signs of biodegradation on day 7 after induction in wound model. А — sample No. 3 fragments, homogeneous particles (1 — homogeneous material particles); Б — sample No. 4 fragments, irregular biodegradation (2 — irregular material particles). Orcein, $\times 20$.

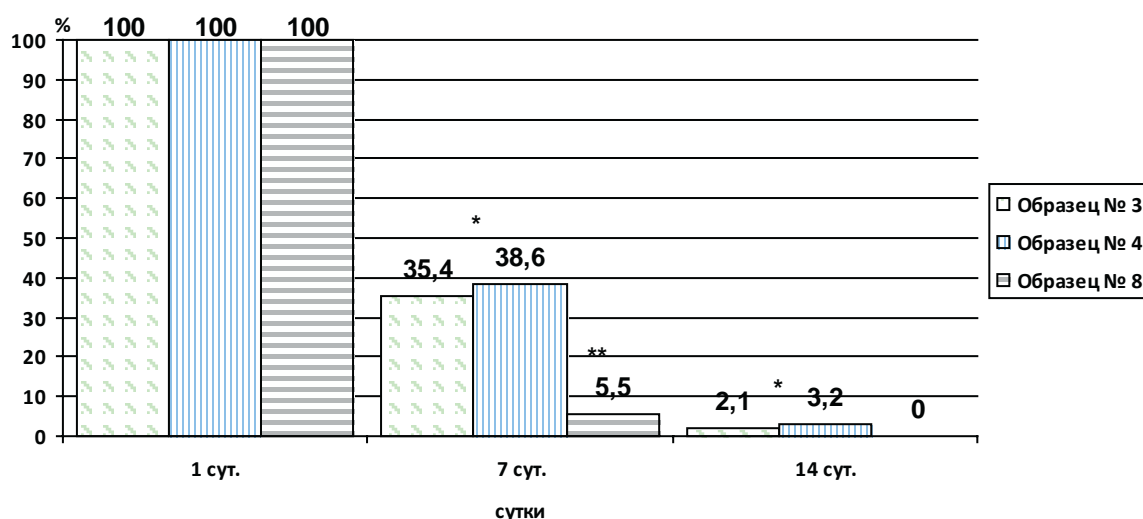


Рис. 3. Остаточный объем раневого покрытия (в % к исходному) в контрольные сроки; * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. 3. Residual wound coating (% of baseline) at control term; * — $p > 0.05$; ** — $p < 0.01$.

в то время как образец № 8 по сравнению с ними в 7 раз быстрее подвергался биодеградации ($p < 0,01$) и к 9-м суткам в зоне операции практически не определялся (рис. 3).

Третьим этапом выполнялась работа по изучению свойств многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана в асептических ранах мягких тканей большого объема. Зонной формирования раневой полости у экспериментальных животных была выбрана плече-лопаточная область, а глубиной расположения моделируемой полости — ткань трапецевидной мышцы.

Поливалентные возможности перспектив применения разработанных образцов обусловлены экспериментально подтвержденными свойствами выбранных образцов: адекватной каркасной функцией (достаточной плотностью), достаточной биоадгезивностью, биодеградируемостью и биосовместимостью. Бесспорно, что к положительным свойствам исследуемых материалов следует также отнести способность выступать в качестве биоматрицы для лекарственного препарата, введенного в их структуру.

Все эти свойства экспериментальных образцов присущи им в разных пропорциях, что обусловлено особенностями технологии их производства. Прежде всего это процентное содержание хитозана в базовом растворе; молекулярная масса образца; особенности внутренней ориентации пор и соотношения величины и толщины стенок между ними.

Соответственно при программируемом изменении соотношения исходных параметров сырья и использования различных вариантов техноло-

гии изготовления образцов хитозана возможно изменять конечные свойства разрабатываемых раневых покрытий, перечисленные выше.

Дополнительные результаты исследования

Исследования на 3-м этапе эксперимента проводились с применением методики прижизненного УЗИ области раневых дефектов (рис. 4). Целью УЗИ являлось изучение возможности визуализации изменений в структуре образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации, а также динамики изменений тканей в зоне экспериментальной раны.

Применение метода УЗ-контроля области экспериментально созданных ран в период проведения эксперимента для более детального изучения состояния раневой полости и окружающих ее тканей было обусловлено рядом причин. На этапе формирования раневой полости УЗ-метод позволил визуализировать имплант, введенный в мягкие ткани, его отношение к окружающим анатомическим образованиям и состояние кровотока в окружающих его тканях (рис. 5), что имеет большое значение для стандартизации процесса формирования раневой полости. В динамике УЗ-исследование позволило диагностировать степень формирования капсулы раневой полости, наличие раневого отделяемого внутри этой полости, состояние кровотока в зоне оперативного вмешательства.

На последующих стадиях выполнения эксперимента УЗ-обследование зоны экспериментальной раны позволило не только визуализировать процесс биодеградации исследуемого материала, но и выявить основную ультразвуковую семиотику повреждения мягких тканей: наличие

воспалительного инфильтрата на разных стадиях его развития, имбибицию мышечных волокон, появление серозного выпота и признаки начинающейся репарации.

Верификация данных, полученных при выполнении УЗ-исследования, проводилась путем изучения и сравнения биопсийного материала, полученного при выведении животных из эксперимента в вышеописанные контрольные сроки (рис. 6). При использовании данного метода мы получили возможность неинвазивной оценки особенностей течения раневого процесса при использовании отобранных образцов раневых покрытий, а также возможности визуализации процесса биодеградации образцов исследуемого материала.

После внедрения образцов хитозана в мышечный слой они визуализировались как образования с четкими и ровными контурами, однородной структурой, дающей эффект дистального псевдоусиления, в размерах до 20×20×20 мм.

По периферии внедренного образца визуализируются витальные ткани, имеющие четкие ультразвуковые характеристики структуры и экзогенности. Сосудистые структуры мышечной ткани визуализировались в виде единичных локусов кровотока со спектром артериальной и венозной крови.

К 3-м суткам раневая полость приняла неправильно-округлую форму, повторяя форму и размеры внедренного раневого покрытия. Размеры импланта и соответственно раневой полости уменьшились на 20% от исходных. Наружный контур раневого покрытия приобрел нечеткие контуры, что обусловлено развитием процесса биодеградации, а также перифокальным воспа-



Рис. 4. УЗ-контроль по оригинальной методике установки полимерного импланта в мягкие ткани на 3-м этапе эксперимента.

Fig. 4. Ultrasound control in original technique of polymer implantation in soft tissue at step 3 of experiment.

лением окружающих тканей. В окружающих тканях определяется УЗ-картина воспалительной инфильтрации мышечных волокон — гиперэхогенные, однородной структуры пласты мышечной ткани с четкими неровными контурами различной толщины от 1,7 до 22 мм. В поврежденных

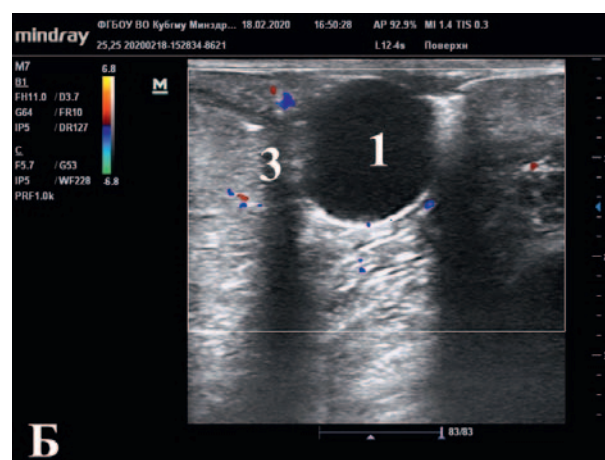
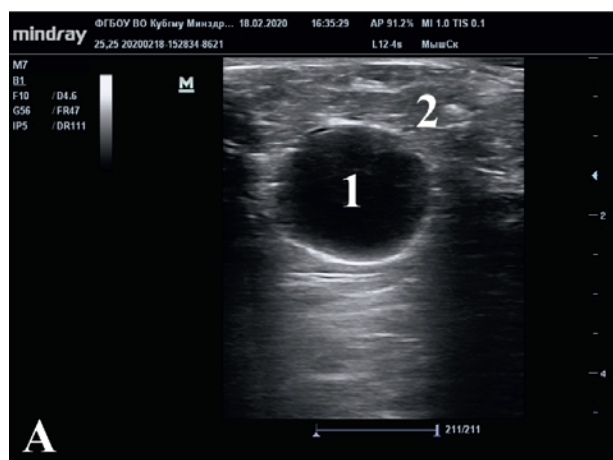


Рис. 5. А — гидрогелевый имплант (1), введенный в мышечную ткань (2); Б — оценка кровоснабжения окружающих имплант (1) тканей (3).

Fig. 5. А — hydrogel implant (1) embedded into muscle tissue (2); Б — control of implant (1) blood supply in surrounding tissue (3).

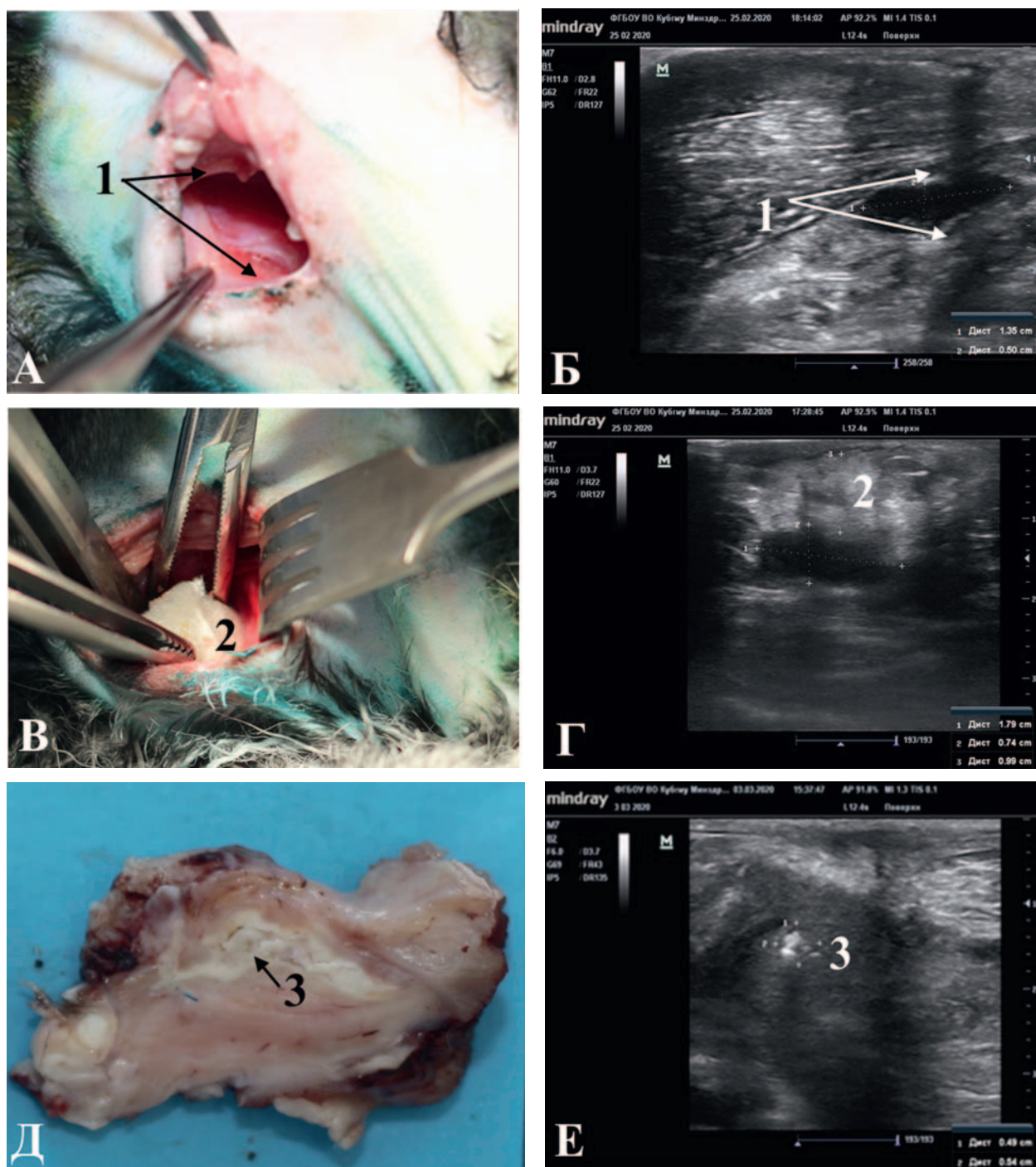


Рис. 6. Сравнение визуального и УЗ-изображения тканей и образцов препарата при выполнении различных этапов исследования. А — сформированная капсула (1) (модель раны мягких тканей); Б — УЗ-картина сформированной полости с выраженной капсулой (1) после удаления импланта; В — введение образца исследуемого материала (2) в сформированную экспериментальную рану; Г — УЗ-локация образца (2) исследуемого материала в мягких тканях; Д — остаточный объем (биодegradация) образца (3) на 7-е сутки после введения в рану; Е — УЗ-визуализация образца (3) исследуемого материала в мягких тканях на 7-е сутки после введения его в рану.

Fig. 6. Visual and ultrasound imaging of tissues and coating samples at experiment steps. А — formed capsule (1) (soft tissue wound model); Б — ultrasound image of formed cavity with evident capsule (1) after implant removal; В — test sample (2) insertion into formed wound model; Г — ultrasound positioning of test sample (2) in soft tissue; Д — residual sample (3) volume (biodegradation) on day 7 after insertion in wound; Е — ultrasound positioning of test sample (3) in soft tissue on day 7 after insertion in wound.

тканях происходит усиление сосудистого рисунка в зоне инфильтративного воспаления тканей в виде увеличения количества локусов кровотока венозной и артериальной сети, увеличение их диаметра, но еще с сохранением максимальной скорости кровотока (V_{\max} арт — 15 см/с, V_{\max} вен — 5–6 см/с). УЗ-картина визуальна сравнима с началом стадии экссудации, стадией образования воспалительного клеточного рыхлого инфильтрата, без выпота, без экссудата.

К 7-м суткам наблюдения размеры образцов раневых покрытий регрессируют. Причем образец № 8 биодеградировал полностью: размеры раневой полости сократились до 5–10% от первоначальных. В остаточной раневой полости — незначительное количество экссудата (до 0,25 мл). В то же время размеры более плотного образца № 3, как и размеры полости, в которую он был помещен, сократились до 25–35% от исходного. По периферии остаточной раневой полости появляются более плотные — гиперэхогенные, однородной структуры слои мышечных волокон различной толщины, от 2,5 до 12 мм.

Повышается скорость кровотока в артериальной и венозной сети: V_{\max} арт — 25–30 см/с, V_{\max} вен — 15–17 см/с.

Исследования, проведенные на 14-е сутки эксперимента, выявили, что инфильтративные изменения мышечной ткани, окружающей экспериментальную раневую полость, находятся на разных этапах воспаления. Визуализированы признаки плотного и рыхлого инфильтрата с толщиной слоев от 1,7 до 9,8 мм. Имбибиция мышечного волокна с увеличением его объема — от 4,4 до 12,8 мм. Полость раневого дефекта, в который вводили более плотный образец № 3, уменьшилась до 1,2×4,3×1,7 мм (В×Ш×Г), выявлено наличие экссудата — в виде анэхогенных полосок по периферии остатков образца до 0,5 мл.

Остаточные явления в экспериментальной ране с введением образца № 8 визуализируются как рыхло-волокнистое (гиперэхогенное) образование размерами до 2,5 мм в диаметре с признаками инфильтративных изменений в окружающих тканях. Максимальная скорость венозного кровотока в зоне инфильтрата составила V_{\max} вен 5 см/с, что практически соответствовало исходному значению.

По состоянию на 21-е сутки эксперимента было выявлено, что на месте созданной раневой полости возникли соединительнотканые образования размерами до 0,2×2,6 мм. По периферии — ткани, их окружающие, содержали единичные элементы гиперэхогенных структур от 0,2 до 2,0 мм — остатки плотного инфильтрата.

Четко визуализировались границы мышечно-апоневротических слоев данной области с дифференциацией поперечнополосатой мышечной исчерченности тканей.

Нежелательные явления

В ходе экспериментального исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Разрабатываемые раневые покрытия обладают адекватной каркасной функцией, достаточной биоадгезивностью, биодеградируемостью и биосовместимостью. Перспективной является способность изученных образцов выступать в качестве биоматрицы для лекарственного препарата, введенного в их структуру.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования, полученные нами при изучении свойств разрабатываемых раневых покрытий на основе хитозана, коррелируют с данными литературы в части сравнения таких свойств, как достаточная биоадгезивность и биодеградируемость [14]. Полученные нами экспериментальные данные сопоставимы с результатами, полученными другими исследователями: подтверждены расчетные качества воздействия образцов на окружающие ткани с учетом особенностей возникновения раневого дефекта и специфических процессов заживления ран, а также возможность обеспечения оптимального микроклимата: контролируемость pH, влажность; термоизоляция раны; создание барьера для микроорганизмов; обеспечение адекватной сорбционной активности материала; атравматичность по отношению к грануляциям [4–7].

При сравнении разработанных раневых покрытий было показано, что различные технологии синтеза позволяют контролировать их физико-химические свойства и применять данные покрытия в различных вариантах лечебных схем не только при дефектах травматического генеза, но и иных поражениях мягких тканей.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать на ограничение объема экспериментальной раны от 0,5 до 14 см³, что связано с анатомическими особенностями выбранных биологических моделей.

Также к ограничениям этого исследования можно отнести отсутствие катamnестическо-

го наблюдения за животными свыше 21 суток, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения экспериментального раневого покрытия. Этот аспект требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным результатом исследования явилось выявление наиболее подходящих по своим параметрам образцов № 3 и 8. Изученные путем проведения многоэтапного исследования раневые покрытия на основе хитозана подтвердили прогнозируемые при их разработке свойства: устойчивую адгезию к биологическим тканям, каркасную функцию и способность быть матрицей-носителем для лекарственного препарата, введенного в его структуру. Причем раневое покрытие № 8, имея более рыхлую структуру за счет высокой пористости, показало эффективность особенно в условиях чистой (асептической) экспериментальной раны на начальных этапах лечения. За счет усиленной адгезии к стенкам раневой полости проявлялся гемостатический эффект, пористая структура предохраняла стенки раны от механического повреждения, а более высокая скорость биodeградации такого образца обеспечивала требуемое дозированное местное действие лекарственного средства, введенного в его структуру.

Исследуемый образец № 3 проявил более выраженную каркасную функцию, что обусловило более длительный период биodeградации. Нахождение этого материала в раневой полости обеспечивало более длительную адекватную сорбционную активность. Выявленные особенности раневого покрытия могут иметь перспективу его применения в ранах с большим количеством раневого экссудата.

Методика параллельного УЗ-исследования области экспериментальной раны дала ожидаемый положительный эффект. Совпадение данных, полученных при неинвазивной визуализации изучаемых образцов и окружающих их тканей, с данными, полученными при гистоморфологических исследованиях, позволило сократить как количество инвазивных процедур, так и количество животных в процессе исследования. Такие результаты дали возможность существенно сэкономить затраты на проведение исследова-

ний и также, в морально-этическом аспекте, имели значительный положительный эффект без потери качества выполняемых исследований.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 63 от 21.05.2018 г.

Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 63 of 21.05.2018.

Animal housing and handling conditions complied with the principles of the Declaration of Helsinki on humane animal use, Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of 22 September, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes, GOST 33044–2014 “Principles of Good Laboratory Practice” approved by Order 1700-st of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of 20 November, 2014.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А., Поздняков А.С., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Синтез, антимикробные и токсические свойства нанобиокомпозита на основе частиц Ag(0) и поли-1-винил-1,2,4-триазола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018; 52(11): 37–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-11-37-41
2. Proud D., Bruscano Raiola F., Holden D., Paul E., Capstick R., Khoo A. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review. *ANZ J. Surg.* 2014; 84(6): 468–472. DOI: 10.1111/ans.12412
3. Atkin L. Understanding methods of wound debridement. *Br. J. Nurs.* 2014; 23(12): S10–S12, S14–S15. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.sup12.S10
4. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2; 146–152. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
5. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
6. Childs D.R., Murthy A.S. Overview of Wound Healing and Management. *Surg. Clin. North. Am.* 2017; 97(1): 189–207. DOI: 10.1016/j.suc.2016.08.013
7. Белов А.А., Ванюшенкова А.А., Досадина Э.Э., Ханафина А.А. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2018; 5(1): 16–26. DOI: 10.25199/2408-9613-2018-5-1-16-26
8. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран. *Фармация и фармакология*. 2018; 6(1): 4–32. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
9. Архипов Д.В., Андреев А.А., Атякшин Д.А., Глухов А.А., Остроушко А.П. Струйная кислородо-сорбционная обработка в местном лечении гнойных ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020; 13(1): 41–45. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
10. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(8): 2753–2756. DOI: 10.1128/JCM.00522-14
11. Легонькова О.А., Белова М.С., Асанова Л.Ю., Алиев А.Д., Чалых А.Е. Полимеры в лечении ран: реалии и горизонты. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2016; 3(1): 12–18. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-12-18
12. Radwan-Pragłowska J., Piątkowski M., Deineka V., Janus Ł., Korniienko V., Husak E., Holubnycha V., Liubchak I., Zhurba V., Sierakowska A., Pogorielov M., Bogdał D. Chitosan-based bioactive hemostatic agents with antibacterial properties-synthesis and characterization. *Molecules*. 2019; 24(14): 2629. DOI: 10.3390/molecules24142629
13. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
14. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2019; 6(2): 24–31. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
15. Wang Y.W., Liu C.C., Cherng J.H., Lin C.S., Chang S.J., Hong Z.J., Liu C.C., Chiu Y.K., Hsu S.D., Chang A.H. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism. *Polymers (Basel)*. 2019; 11(11): 1906. DOI: 10.3390/polym11111906
16. Moratti S.C., Cabral J.D. *Antibacterial properties of chitosan*. In: Jennings J., Bumgardner J. editors *Chitosan Based Biomaterials Volume 1: Fundamentals*. Woodhead Publishing; 2017. P. 31–44. DOI: 10.1016/b978-0-08-100230-8.00002-9
17. Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Gayvoronskaya T.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Alexander Manuylov A.M., Antipova K.G., Lukanina K.I., Grigoriev T.E., Domenyuk D.A. Use of chitozan-based multilayerwound covering in dental practice. *Archiv Euromedica*. 2019; 9(3): 76–80. DOI: 10.35630/2199-885x/2019/9/3.24
18. Hu Z., Lu S., Cheng Y., Kong S., Li S., Li C., Yang L. Investigation of the effects of molecular parameters on the hemostatic properties of chitosan. *Molecules*. 2018; 23(12): 3147. DOI: 10.3390/molecules23123147

REFERENCES

1. Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Pozdnyakov A.S., Korzhova S.A., Ermakova T.G., Prozorova G.F. Synthesis and antimicrobial and toxic properties of a nanobiocomposite based on Ag(0) and poly(1-vinyl-1,2,4-triazole) particles. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52(11): 37–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-11-37-41
2. Proud D., Bruscano Raiola F., Holden D., Paul E., Capstick R., Khoo A. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review. *ANZ J. Surg.* 2014; 84(6): 468–472. DOI: 10.1111/ans.12412
3. Atkin L. Understanding methods of wound debridement. *Br. J. Nurs.* 2014; 23(12): S10–S12, S14–S15. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.sup12.S10

4. Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lisin O.E., Rozanova A.A., Bezborodov A.I. Evaluation of the efficacy of modern wound care dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatory Surgery: Hospital-Replacing Technologies*. 2019; 1–2: 146–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152
5. Fakayode O.J., Tsolekile N., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Applications of functionalized nanomaterials in photodynamic therapy. *Biophys. Rev.* 2018; 10(1): 49–67. DOI: 10.1007/s12551-017-0383-2
6. Childs D.R., Murthy A.S. Overview of Wound Healing and Management. *Surg. Clin. North. Am.* 2017; 97(1): 189–207. DOI: 10.1016/j.suc.2016.08.013
7. Belov A.A., Vaniushenkova A.V., Dosadina E.E., Khanafina A.A. New textile dressings based on biodegradable polymers containing proteinases for wounds and burns treatment. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2018; 5(1): 16–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2018-5-1-16-26
8. Mayorova A.V., Syisuev B.B., Hanalieva I.A., Vihrova I.V. Modern assortment, properties and perspectives of medical dressings improvement of wound treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2018; 6(1): 4–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32
9. Arkhipov D.V., Andreev A.A., Atyakshin D.A., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. Inkjet oxygen-sorption treatment in local treatment purulent soft tissue wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020; 13(1): 41–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-1-41-45
10. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(8): 2753–2756. DOI: 10.1128/JCM.00522-14
11. Legon'kova O.A., Belova M.S., Asanova L.Yu., Aliev A.D., Chalykh A.E. Polymers in the treatment of wounds: realities and perspectives. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2016; 3(1): 12–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-12-18
12. Radwan-Pragłowska J., Piątkowski M., Deineka V., Janus Ł., Korniienko V., Husak E., Holubnycha V., Liubchak I., Zhurba V., Sierakowska A., Pogorielov M., Bogdał D. Chitosan-based bioactive hemostatic agents with antibacterial properties—synthesis and characterization. *Molecules*. 2019; 24(14): 2629. DOI: 10.3390/molecules24142629
13. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
14. Oltarzhenskaya N.D., Korovina M.A., Krichevsky G.E., Shchedrina M.A., Egorova E.A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2019; 6(2): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
15. Wang Y.W., Liu C.C., Cheng J.H., Lin C.S., Chang S.J., Hong Z.J., Liu C.C., Chiu Y.K., Hsu S.D., Chang A.H. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism. *Polymers (Basel)*. 2019; 11(11): 1906. DOI: 10.3390/polym11111906
16. Moratti S.C., Cabral J.D. *Antibacterial properties of chitosan*. In: Jennings J., Bumgardner J. editors *Chitosan Based Biomaterials Volume 1: Fundamentals*. Woodhead Publishing; 2017. P. 31–44. DOI: 10.1016/b978-0-08-100230-8.00002-9
17. Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Gayvoronskaya T.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Alexander Manuylov A.M., Antipova K.G., Lukanina K.I., Grigoriev T.E., Domenyuk D.A. Use of chitozan-based multilayerwound covering in dental practice. *Archiv Euromedica*. 2019; 9(3): 76–80. DOI: 10.35630/2199-885x/2019/9/3.24
18. Hu Z., Lu S., Cheng Y., Kong S., Li S., Li C., Yang L. Investigation of the effects of molecular parameters on the hemostatic properties of chitosan. *Molecules*. 2018; 23(12): 3147. DOI: 10.3390/molecules23123147

ВКЛАД АВТОРОВ

Ушмаров Д.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — выполнение экспериментальной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Подготовка, создание опубликованной работы — в части визуализации и отображении данных.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление биоматериала, лабораторных образцов для анализа.

Гуменюк А.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — выполнение экспериментальной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Гуменюк С.Е.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гайворонская Т.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Караблина С.Я.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Поморцев А.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сотниченко А.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Мелконян К.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Григорьев Т.Е.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ushmarov D.I.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Preparation and creation of published work with data visualisation and display.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of biomaterial, laboratory samples for analyses.

Gumenyuk A.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis - application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Gumenyuk S.E.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gayvoronskaya T.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Karablina S.Ya.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Pomortsev A.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Sotnichenko A.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Melkonyan K.I.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Grigoriev T.E.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ушмаров Денис Игоревич* — ассистент кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Контактная информация: e-mail: ushmarovd@gmail.com; тел.: +7 (918) 333-43-33;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

Гуменюк Александр Сергеевич — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Гуменюк Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Караблина Светлана Яковлевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3392-3915>

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Denis I. Ushmarov* — Research Assistant, Chair of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Contact information: e-mail: ushmarovd@gmail.com; tel.: +7 (918) 333-43-33;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Alexander S. Gumenyuk — Research Assistant, Chair of Dental and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Sergey E. Gumenyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Dental and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

Svetlana Ya. Karablina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3392-3915>

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Сотниченко Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, заведующая ЦНИЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5406-6051>

Григорьев Тимофей Евгеньевич — кандидат физико-математических наук, заместитель руководителя по научной работе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

<https://orcid.org/0000-0001-8197-0188>

Alexander S. Sotnichenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Karina I. Melkonyan — Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5406-6051>

Timofey E. Grigoriev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Scientific Advisor, National Research Centre “Kurchatov Institute”.

<https://orcid.org/0000-0001-8197-0188>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author