

## Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине

Г.К. Абилова<sup>1,2\*</sup>, Д.Н. Махаева<sup>1</sup>,  
Г.С. Ирмухаметова<sup>1</sup>, В.В. Хуторянский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Актюбинский государственный региональный университет имени К. Жубанова, Актюбе, Казахстан

<sup>3</sup>Университет Рединга, Рединг, Великобритания

\*E-mail: guzelab82@mail.ru

Хитозан – природный биополимер, полисахарид, продукт деацетилирования хитина. Хитозан является нетоксичным, биосовместимым и биodeградируемым полимером, обладающим высокой биологической активностью и устойчивостью в природной среде. Кроме того, хитозан является недорогим веществом, который получают из природных возобновляемых ресурсов. Благодаря всем этим свойствам, хитозан широко применяется в практической медицине, например, в виде гидрогелевых лекарственных форм в сочетании с природными и синтетическими полимерами.

Данный обзор посвящен полимерным гидрогелевым материалам на основе хитозана. Особое внимание уделено получению и применению раневых покрытий на его основе для лечения и быстрого заживления дефектов кожного покрова. Применение гидрогелевых раневых покрытий на основе полисахарида позволяет создавать защитную оболочку на поверхности различных ран, пролонгированно доставлять к ним антибактериальные агенты, пептиды и другие активные вещества, что существенно повышает эффективность их лечения. Описаны бактерицидные и сорбционные свойства гидрогелей на основе хитозана, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** гидрогели; хитозан; доставка лекарств; раневые покрытия.

## Хитозан негізіндегі гидрогельдер және олардың медицинада қолданылуы

Г.К. Абилова<sup>1,2\*</sup>, Д.Н. Махаева<sup>1</sup>,  
Г.С. Ирмухаметова<sup>1</sup>, В.В. Хуторянский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Қ. Жубанов атындағы Ақтөбе өңірлік мемлекеттік университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>3</sup>Рединг университеті, Рединг, Ұлыбритания

\*E-mail: guzelab82@mail.ru

Хитозан – табиғи биополимер, полисахарид, хитинді деацетилдендіру арқылы алынатын өнім. Хитозан – улы емес, биоүйлесімді және биоыдырайтын полимер, биологиялық белсенділігі және қоршаған ортаға қатысты тұрақтылығы жоғары болып келеді. Сонымен қатар, хитозан табиғи жаңартылатын ресурстардан алынатын арзан зат болып табылады. Осы қасиеттеріне байланысты хитозан практикалық медицинада кеңінен қолданылады, мысалы, табиғи және синтетикалық полимерлермен әртүрлі гидрогельді дәрілік формаларды түзеді.

Бұл шолу хитозан негізіндегі полимерлі гидрогельді материалдарға арналған. Тері ақауларын емдеу және тез сауықтыру үшін осы негіздегі жарақаттық төсемдерді алуына және қолдануына ерекше көңіл бөлінді. Полисахарид негізіндегі жарақаттық төсемдерді қолдану әртүрлі жаралардың бетіне қорғаныс қабатын құруға, антибактериалды агенттерді, пептидтер мен басқа да белсенді заттарды ұзақ уақыт бойы жеткізуге мүмкіндік береді, сонымен қатар емдеу эффективтілігін елеулі арттырады. Хитозан негізіндегі гидрогельдердің тәжірибелік және клиникалық зерттеулердегі бактерицидті және сорбциялық қасиеттері сипатталған.

**Түйін сөздер:** гидрогельдер; хитозан; дәрі-дәрмек жеткізу; жараларды таңу.

## Chitosan based hydrogels and their use in medicine

G.K. Abilova<sup>1,2\*</sup>, D.N. Makhayeva<sup>1</sup>,  
G.S. Irmukhametova<sup>1</sup>, V.V. Khutoryanskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>K. Zhubanov Aktobe Regional State University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>3</sup>University of Reading, Reading, United Kingdom

\*E-mail: guzelab82@mail.ru

Chitosan is a natural biopolymer, polysaccharide, a product of chitin deacetylation. Chitosan is a non-toxic, biocompatible and biodegradable polymer with high biological activity and stability in the environment. In addition, chitosan is obtained from natural renewable resources and is an inexpensive substance. Due to all these properties, chitosan is widely used in practical medicine, for example, in the form of hydrogel dosage forms in combination with natural and synthetic polymers.

This review is focused on polymer hydrogel materials based on chitosan. Special attention is paid to the preparation and use of wound dressings for the treatment of wounds of various etiologies. The use of hydrogel wound dressings based on this polysaccharide allows to create a protective shell on the surface of various wounds, to prolong delivery of antibacterial agents, peptides and other active substances, which significantly increases the effectiveness of therapy. Bactericidal and sorption properties of chitosan-based hydrogels established in experimental and clinical studies are discussed.

**Keywords:** hydrogels; chitosan; drug delivery; wound dressings.



## Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине

Г.К. Абилова<sup>1,2\*</sup> , Д.Н. Махаева<sup>1</sup> , Г.С. Ирмухаметова<sup>1</sup> , В.В. Хуторянский<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Актюбинский государственный региональный университет имени К. Жубанова, Актобе, Казахстан

<sup>3</sup>Университет Рединга, Рединг, Великобритания

\*E-mail: [guzelab82@mail.ru](mailto:guzelab82@mail.ru)

### 1. Введение

Одной из главных задач, которую ставит перед собой современная фармацевтическая промышленность является создание новых лекарственных форм на основе биополимеров, в том числе содержащих препараты с высокой терапевтической активностью [1].

Сегодня ведется поиск не только наиболее устойчивых лекарственных форм, но и возможности контролируемого высвобождения лекарственных средств (ЛС) и их таргетную доставку к месту патологического процесса. Контролируемая адресная доставка и высвобождение лекарственных средств позволяет управлять терапевтическим эффектом, избегать передозировки и нежелательного побочного действия, увеличить длительность лечебного эффекта и параллельно уменьшить количество применяемых лекарственных средств и вредное воздействие на организм в целом [2].

Существенный вклад в развитии контролируемой доставки лекарственных веществ сыграли гидрогели благодаря их превосходным свойствам, таким как нетоксичность, биосовместимость, биоразлагаемость, чувствительность к окружающей среде, гидрофильность, гибкость и т.д. [3-5].

Гидрогели – это особая группа полимеров ионного или нейтрального характера, структура которых представляет собой поперечно сшитые сетки. Такие сетки могут быть образованы посредством ковалентных связей между макромолекулами силами различной природы, либо силами физической природы, такими как водородные связи, ионные взаимодействия, образование кристаллических узлов сшивания. Образовавшаяся трехмерная сетка может удерживать большое количество воды или биологических жидкостей по отношению к их сухому весу,

сохраняя при этом свою форму [6]. Тип сетки и плотность поперечных связей определяют набухающую способность гидрогелей. Гидрогели могут быть механически прочными и стабильными или со временем разрушаться вплоть до полного растворения полимера.

Гидрогелевые матрицы на основе природных и синтетических полимеров представляют собой мягкие и пористые материалы, напоминающие биологические ткани. На их основе разрабатывают новые изделия для биотехнологии, тканевой инженерии и медицины в виде материалов различной физической формы и назначения (матрицы для выращивания клеток, носители для иммобилизации ферментов, системы с контролируемым выделением лекарственных соединений, раневые повязки) [7]. Диффузия веществ, вовлеченных в гидрогель, зависит от размеров сетки в матрице геля. Размер пор в свою очередь, зависит от нескольких параметров: от степени сшивки, химической структуры составляющих мономеров или полимеров, и интенсивности внешних факторов [8].

Большой интерес к гидрогелям берет начало с 1960 года, когда Wichterle и Lim впервые получили сшитые гидрогели на основе 2-гидроксиэтилметакрилата, которые нашли широкое применение в качестве контактных линз, саморассасывающих нитей для хирургических швов, носителей лекарственных средств и др [9]. В 1980-х годах Lim и Sun представили микрокапсулы альгината кальция для применения в клеточной инженерии [10].

На сегодняшний день гидрогели также применяются в качестве локальных или трансдермальных систем доставки лекарств, а также в качестве перевязочных материалов, т.к. они являются идеальной клеточной средой для роста и дифференциации клеток [11].

## 2. Современные раневые покрытия: преимущества и недостатки

Рана является результатом физических, химических, механических или термических повреждений. Естественный процесс заживления кожи является сложным и непрерывным. Заживление ран – это особый биологический путь, связанный с общим явлением роста и регенерации тканей. Он прогрессирует через ряд взаимосвязанных и соответствующих стадий, в которых различные клеточные и матричные компоненты действуют совместно для восстановления целостности поврежденной ткани и замещения утраченной ткани [12]. Нарушения кожного покрова сопровождаются болезненными ощущениями, оголенные подкожные участки способствует свободному проникновению инфекций. В настоящее время важнейшим путем эффективного лечения нарушений кожного покрова является использование материалов, защищающих пораженный участок и способствующих быстрому заживлению.

Раневые покрытия являются своеобразной лекарственной формой для лечения пациентов с дефектом кожного покрова. До 1960-х годов раневые повязки рассматривались лишь как, так называемые, пассивные продукты с минимальной ролью в процессе заживления. Winter и др. инициировали концепцию активного вовлечения раневой повязки в создание и поддержание оптимальной среды для восстановления раны. Это осознание привело к переходу раневых повязок из традиционных пассивных материалов в функциональные активные повязки. Благодаря взаимодействию с раной функциональные активные повязки создают и поддерживают влажную среду для заживления раны [13].

Независимо от типа травмы кожи (ожог, диабетическая стопа или операционный разрез), применение эффективных раневых повязок является важным терапевтическим методом лечения. Идеальная раневая повязка должна обеспечивать влажную среду и защитную роль при вторичных инфекциях, удалять раневую экссудат и способствовать регенерации тканей, а также улучшать качество заживления ран. Учитывая вышеизложенные факторы, гидрогель обладает большим потенциалом в качестве перевязочного материала для ран [14].

Гидрогелевые повязки имеют много преимуществ по сравнению с традиционными мазями и кремами на масляной и жировой основе и даже по сравнению с другими полимерными повязками для ран. В частности, они нетоксичны, не раздражают и не вызывают аллергических реакций, биосовместимы, улучшают клеточное взаимодействие и восстановление тканей, и большинство из них являются биоразлагаемыми [15]. Гидрогели могут поглощать и удерживать раневую экссудат, что способствует пролиферации фибробластов и миграции кератиноцитов. Последние два процесса очень необходимы для полной эпителизации и заживления раны.

Кроме того, плотная сетчатая структура гидрогелей защищает рану от инфекции и препятствует проникновению микроорганизмов и бактерий в область раны [14,16]. Гидрогелевые материалы обладают способностью поддерживать нормальное осмотическое давление клеток, что, в свою очередь, предохраняет рану от чрезмерного высыхания, это способствует грануляции, эпителизации и аутолитической санации раневой поверхности. Они также способствуют уменьшению боли, поддерживая влажность нервных окончаний и, таким образом, улучшая качество жизни пациента [17].

Пористая структура гидрогелей позволяет эффективно доставлять биологически активные вещества к месту поражения. Однако высокое содержание воды в гидрогелях способствует быстрому высвобождению из них лекарственных веществ (ЛВ). Для увеличения продолжительности высвобождения ЛВ применяют физическое или химическое взаимодействие ЛВ с полимерной матрицей [18]. Молекулы ЛВ могут быть вовлечены в гидрогелевую матрицу как в процессе гелеобразования [19], так и после [20]. Значительное содержание воды в гидрогелях, обеспечивает необходимую гибкость и эластичность для формирования эффективного покрытия раны на различных участках тела. Их можно легко и безболезненно удалить с раневой поверхности.

Несмотря на очевидные преимущества гидрогелевых повязок, у них есть некоторые недостатки. Из-за высокого содержания воды (до 90%) гидрогелевые раневые повязки имеют относительно слабые механические свойства, и их применение часто требует использования вторичной повязки. Этот недостаток можно устранить путем получения композиционных гидрогелевых повязок или на основе сополимеров.

Раневые перевязочные материалы постоянно и значительно менялись в течение последних лет. На сегодня разрабатывается широкий спектр средств по уходу за ранами различного генеза. Известны такие гидрогелевые раневые повязки, как альгинатные, плоские [14,21], гидроколлоидные [22], аморфные, пенные [23], а также повязки на основе пленочных и композиционных материалов, состоящие из волокнистой подложки, пропитанной гелеобразующим полимером [24].

Альгинатные покрытия представляют собой натриево-кальциевую соль альгиновой кислоты. Это пористые, хорошо сорбирующие, гипотравматичные пластины толщиной ~10 мм. После нанесения покрытия на рану при контакте с экссудатом соль альгиновой кислоты образует гель на поверхности раны. Такие покрытия способствуют активному росту грануляций, обеспечивает безболезненность перевязок и рана всегда остается влажной [25].

Гидрогелевые покрытия (плоские) наиболее распространенные, представляющие собой системы из нерастворимых полимеров с гидрофильными центрами, абсорбирующие и удерживающие значительное количество воды, способствующие эпителизации раны,

регидратации и отторжению сухого некротического струпа. Гидрогели напоминают натуральную живую ткань больше, чем любой другой класс синтетических материалов из-за их высокого содержания воды и мягкой консистенции. Пористая структура гидрогеля позволяет выполнять функцию дренирующих сорбентов. При этом происходит отток как раневого экссудата, так и микроорганизмов. Однако плоские гидрогелевые покрытия обладают низкой механической прочностью и подвергаются пересыханию [26,27].

Гидроколлоидные повязки – представляют собой гетерогенную систему, матрица которой представлена, в основном, в виде полупроницаемых (по отношению к влаге и кислороду) пленок, пен, нетканых полиэфирных материалов, содержащих межфазный слой гидрофильных коллоидных частиц на основе природных полимеров (например, коллаген, желатин, хитозан и их производные). Такие повязки эффективны в I фазе раневого процесса и особенно при переходе во II фазу для лечения умеренно и мало экссудативных ран [26,28].

Аморфные (гелевые) повязки представляют собой мягкие гели, применяемые для глубоких ран. Аморфные повязки не склеиваются с раной, защищают грануляции и эпителий от повреждений, имеют достаточную структурную целостность, чтобы функционировать самостоятельно без вторичной повязки. Пены – представляют собой альтернативу гидроколлоидным системам, абсорбирующая способность которых находится в прямой зависимости от полимерной матрицы [28].

Пленочные покрытия в большинстве случаев прозрачны, они позволяют наблюдать за процессом заживления раны без его удаления. Они полупроницаемы по отношению к кислороду, парам воды, практически не проницаемы по отношению к влаге и бактериальному загрязнению. Пленочные покрытия чаще всего используют на стадии эпителизации при отсутствии сильного увлажнения раны [29,30]. Для лечения ожогов и трудно заживаемых кожных ран разрабатываются различные типы полимерных пленок, содержащих антимикробные и противовоспалительные препараты.

На рынке перевязочных материалов можно наблюдать относительно новые продукты – марлю, пропитанную гидрогелем. Повязки на основе хлопковой марли с гидрогелями создает композитные материалы, которые облегчают процесс заживления ран [27,31,32] и улучшают физико-химические свойства гидрогелей, такие как механическая прочность, гибкость, смачиваемость, адгезия и биосовместимость [33,34].

Для придания повязкам лечебных свойств в их состав включают биологически активные вещества (лекарственные препараты, экстракты растений, стволовые клетки и протеины) разнонаправленного действия, которые положительно влияют на процесс заживления ран [29].

В последние годы разработаны технологии физической и химической модификации перевязочных

материалов с иммобилизацией на поверхности лекарственных препаратов, что обеспечивает их медленное высвобождение и длительное лечебное воздействие. Благодаря наличию легко вступающих в самые разнообразные химические реакции активных функциональных групп у полимеров и существующим технологическим методам переработки, производят губки, спреи, гели, гидрогели, мембраны; перспективно их использование в тканевой инженерии (в качестве полимерных скаффолдов) [29,35].

### 3. Гидрогелевые раневые покрытия на основе хитозана

Одним из наиболее перспективных полимеров для создания раневых покрытий является биосовместимый и биodeградируемый аминополисахарид хитозан (ХТ), получаемый при частичном деацетилировании хитина в щелочной среде, выделяемого из панциря ракообразных, моллюсков и насекомых [36,37]. Хитозан – это нетоксичный, биоразлагаемый и биосовместимый линейный полисахарид. Его считают вторым распространенным биополимером после коллагена, используемым в качестве повязок для ран, благодаря антимикробной активности, устойчивости к условиям окружающей среды, высокой адсорбционной способности, адгезивной природе, противогрибковым свойствам и превосходной проницаемостью для кислорода [38,39]. В отличие от других доступных полисахаридов элементарное звено хитозана содержит аминогруппу (рисунок 1), которая обладает большей реакционной способностью по сравнению с гидроксильными группами, поэтому хитозан может быть легко модифицирован с целью придания ему различных свойств [36].

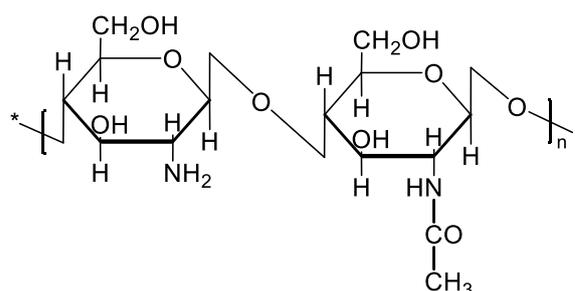


Рисунок 1 – Химическая структура хитозана

Условия, используемые для химической модификации аминогрупп хитозана, могут влиять на конечную степень деацетилирования и, следовательно, на катионную природу полученных материалов. Амино-группы, присутствующие в хитозане делают его восприимчивым к взаимодействию с отрицательно заряженными молекулами, такими как белки, анионные полисахариды и

нуклеиновые кислоты в бактериальной мембране, что является ключом к антибактериальным свойствам.

Гелеобразующие и плёнообразующие свойства хитозана позволяют получать на его основе материалы в виде плёнок, гидрогелей, жидких гелей, мембран, нановолокон, наночастиц, губок, микрочастиц и др. [40, 41]. Применение таких лекарственных форм обеспечивает их пролонгированное действие. В каждом случае хитозан либо физически связан, либо химически сшит с образованием полимерной сетки.

Гидрогели на основе хитозана играют положительную роль на различных стадиях заживления ран. На первой фазе коагуляции и гемостаза, начинающиеся сразу после травмы, хитозан способствует поверхностному тромбозу и свертыванию крови и ускоряет свертывание *in vivo*, влияя на активацию тромбоцитов. Хитозан – это гемостат, который помогает в естественном свертывании крови и блокирует нервные окончания, тем самым уменьшая боль. Благодаря своему гемостатическому эффекту он ускоряет образование слоя фибробластов, что увеличивает скорость заживления. Во второй фазе происходят воспалительные процессы, опосредованные цитокинами, хемокинами, факторами роста и их действием на клеточные рецепторы. В этой фазе активируются внутриклеточные сигнальные каскады, способствующие пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, тем самым инициируя восстановление раны. В этом процессе

гидрогели на основе хитозана могут регулировать активность родственных клеток и высвободить факторы, тем самым формируя соответствующее воспалительное микроокружение, способствующее заживлению. Третья фаза – пролиферация – начинается на 2-10 дней после травмы и охватывает основные процессы заживления, характеризуется пролиферацией и миграцией в различных типах клеток [42]. Хитозан активирует макрофаги для опухолевой активности, постепенно деполимеризуется, чтобы высвободить N-ацетил-β-D-глюкозамин. В результате гидрогели на основе хитозана могут стимулировать пролиферацию фибробластов, ангиогенез, регулярное отложение коллагена и повышать уровень синтеза естественной гиалуроновой кислоты (ГК) в месте раны. Это помогает более быстрому заживлению ран и предотвращении рубцов [42]. Различные составы гидрогелевых повязок на основе хитозана могут способствовать заживлению ран в различные периоды и ослаблять неблагоприятные факторы, влияющие на заживление ран.

Уникальные биологические свойства гидрогеля на основе хитозана позволяют ему служить как раневой повязкой, так и системой с лекарственными средствами для доставки антибактериальных агентов, противовирусных, противоопухолевых и антиаллергенных препаратов факторов роста, стволовых клеток и так далее, что может еще больше ускорить заживление ран (рисунок 2).



Рисунок 2 – Гидрогели на основе хитозана в терапии заживления ран

Накопление жидкости в гидрогелях обеспечивает подходящую среду для роста бактерий. Одним из способов решения этой проблемы является создание материала со встроенными антимикробными агентами. Поэтому перспективными являются гидрогелевые повязки, содержащие антимикробные вещества, либо полимеры входящие в состав повязки, обладают антимикробными свойствами.

Хитозан при определенных условиях проявляет антимикробные свойства. Точные механизмы антимикробного действия хитозана до сих пор остаются неясными, но в изучении этого аспекта было сделано много новых открытий. Существует несколько теорий, и в литературе описан хитозан скорее как бактериостатический, чем

бактерицидный полисахарид [43,44]. Один из подходов утверждает, что этот поликатион ( $-NH_3^+$ ) взаимодействует с отрицательно заряженными группами в клеточной мембране бактерий (особенно с анионной фосфатной группой фосфолипидов), изменяя ее проницаемость, что, в свою очередь, препятствует росту бактерий [39,45]. Следовательно, высокая степень деацетилирования хитозана повышает его антибактериальную активность благодаря содержанию более высокого количества ионогенных аминогрупп. Биологическая активность хитозана зависит также от его молекулярной массы, тем не менее в литературе нет четкого представления о молекулярной массе хитозана, которая гарантирует самую высокую антибактериальную активность. Считается, что

хитозан с высокой молекулярной массой обладает самой низкой антибактериальной активностью. Более короткие цепи обладают более высокой подвижностью и в сочетании с линейной конформацией (полиионная природа) обеспечивают эффективное взаимодействие с поверхностью мембраны бактериальной клетки [44,46].

Использование антимикробных свойств природного полисахарида позволяет разрабатывать повязки с улучшенными ранозаживляющими свойствами, без необходимости добавления биологически активных веществ [47]. В одном из исследований Mozalewska и др. представили удобный способ изготовления перевязочных материалов из гидрогеля путем введения хитозана в гидрогели поливинилпирролидона и агара (ПВП/агар). Антимикробные исследования показали подавление роста грамположительных бактерий в присутствии этих гидрогелей [48].

На основании литературных данных, наночастицы (НЧ) рассматриваются как перспективные альтернативы традиционным антибиотикам, поскольку обладают бактерицидной активностью против большого количества штаммов и способны минимизировать нежелательные побочные эффекты препаратов и не вызывают микробной устойчивости [49].

Наночастицы серебра (nAg) являются антимикробным агентом широкого спектра действия, обладающий множеством механизмов против микробов, что значительно снижает вероятность развития резистентности. НЧ серебра обладают более эффективным противомикробным действием, чем ионное серебро из-за их лучшего проникновения. Наиболее эффективны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов частицы серебра размером 9-15 нм. Они имеют чрезвычайно большую удельную площадь поверхности, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно улучшая его бактерицидные действия [38,50]. Таким образом, применение серебра в виде НЧ позволяет в сотни раз снизить концентрацию серебра с сохранением всех бактерицидных свойств.

Модификация гидрогелевых полимеров с использованием nAg может привести к образованию материалов с повышенными антибактериальными свойствами. Tyliczszak и др. установили, что гидрогели на основе хитозана, модифицированные наночастицами серебра, обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*. Исследования цитотоксичности показали, что экстракты, содержащие наносеребро, проанализированные после 24 ч воздействия, не проявляют токсической активности по отношению к клеткам дермы, поэтому гидрогели на основе хитозана модифицированные наночастицами серебра, могут быть использованы для биомедицинских целей в связи с их нетоксичностью и биоразлагаемостью [51].

Для лечения язв диабетической стопы Anisha с коллегами разработали противомикробную губку, состоящую из хитозана, гиалуроновой кислоты и

наносеребра. Произведенные губки оказали противомикробное действие против кишечной палочки, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Кроме того, губки с повышенной концентрацией nAg (0,005%, 0,01% и 0,02%) оказались наиболее эффективными и приводили к снижению роста *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro* [52].

Наряду с устойчивой бактерицидной активностью гели на основе хитозана с НЧ серебра демонстрируют длительное пролонгированное высвобождение ионов серебра из полимерной матрицы [53].

Наночастицы оксида цинка (nZnO) также обладают антибактериальной активностью, и в настоящее время они применяются при получении антибактериальных материалов биомедицинского назначения, в том числе и раневых повязок [38]. Sudheesh Kumar получили микропористые, гибкие композитные повязки на основе хитозанового гидрогеля и nZnO. Полученные высокопористые гидрогели полезны в отношении поглощения больших объемов экссудата раны. Установлено, что гидрогели на основе хитозан/nZnO улучшают свертываемость крови, способствует активации тромбоцитов и быстрому заживлению ран. Исследования антибактериальной активности *in vitro* и *in vivo* показали высокий антибактериальный потенциал и возможность рекомендации для лечения ожоговых, хронических и диабетических ран [54].

Гидрогель на основе декстрана и хитозана, разработанный для применения в эндоскопической хирургии пазух, был протестирован на антимикробную активность *in vitro* против ряда патогенных микроорганизмов [55]. Было обнаружено, что хитозан-декстрановый гидрогель эффективен против *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *Clostridium perfringens*. *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* были более устойчивы к гидрогелю хитозан-декстран.

Полученные гидрогели на основе хитозана, сшитого диазидом терефталевой кислоты, характеризуются как pH- и термочувствительные полимерные сетки с высокой водопоглощающей способностью (500 г H<sub>2</sub>O на 1 г полимера) [56].

В результате взаимодействия хитозана и агарозы были получены гидрогели, способные застывать в желаемом месте в результате взаимодействия полимеров. Так исследователями [57] получен термочувствительный гель *in situ* с использованием хитозана и агарозы. Эффективность гидрогеля в процессе заживления ран оценивали с помощью анализов *in vivo* в течение 21 дня. Полученные результаты показали, что гидрогель имеет размер пор (90-400 мкм), совместимый с клеточной интернализацией и пролиферацией. Улучшенное заживление и отсутствие реактивной или гранулематозной воспалительной реакции при повреждениях кожи, обработанных гидрогелем, демонстрируют его пригодность для использования в ближайшем будущем в качестве повязки на рану.

Раневые повязки на основе материалов природного происхождения часто обладают желательными биологическими свойствами и могут влиять на функцию клеток, но они ограничены плохими механическими свойствами и быстрыми профилями деградации. Использование синтетических полимеров (поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон) обеспечивает механическую прочность. Однако, им не хватает биоактивных свойств природного материала [58]. Поэтому необходимо производить гибридные материалы, комбинируя синтетические и природные полимеры, и сохранять желательные характеристики обоих материалов.

Физические, химические и механические свойства хитозана могут быть улучшены путем модификации, а также комплексообразования или сшивания с другими полимерами как природного, так и синтетического происхождения и/или сшивающими агентами. Ковалентное сшивание хитозана бифункциональными сшивающими агентами (например, генипин) приводит к формированию непрерывной сетки геля, обладающей прочностью и в то же время обеспечивающей свободную диффузию воды [59, 60]. При таком подходе можно создавать гидрогелевые повязки на основе хитозана с улучшенными лечебными свойствами. Они включают увеличенную абсорбционную способность экссудата, увеличенную адгезивную и противобактериологическую емкость. Большинство покрытий на основе хитозана не содержат лекарственных веществ.

Недавно был разработан усовершенствованный хлопковый марлевый композит, отвечающий всем требованиям типичных повязок. Хлопковая марля была покрыта нанокомпозитным слоем хитозан-Ag-ZnO. В результате, увеличивалась ее способность к набуханию и улучшалась антибактериальная активность по отношению к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [61].

Wang и др. разработали гибкие и прозрачные мембраны на основе хитозан-альгинатного полиэлектролитного комплекса (ПЭК). Исследования показали отсутствие токсичности у мембран по отношению к клеткам фибробластов мыши и человека. Мембраны были оценены в качестве потенциальных материалов для раневой повязки. По сравнению с обычной марлевой повязкой ПЭК мембраны вызвали ускоренное заживление разрезов у опытных крыс [62].

В исследованиях Mi и др., полученная губчатая мембрана на основе хитозана показала отличную проницаемость для кислорода и улучшенную способность дренажа жидкости. Раневое покрытие способствовало быстрому заживлению. Гистологические исследования показали увеличение скорости эпителизации, а также хорошо организованное отложение коллагена в коже (в сетчатом слое дермы) [63].

В последнее время внимание исследователей привлекают многослойные многофункциональные покрытия. Для лечения инфицированных ран Нао с коллегами разработали двухслойную мембрану на основе

хитозана с сульфадиазином серебра, состоящие из плотного верхнего слоя (кожного слоя) и губчатого нижнего слоя (подслоя) [64]. Показано, что при нанесении повязки на рану сульфадиазин серебра растворяется с выделением сульфадиазина и серебра. При этом в первый день высвобождается максимальное количество (ударная доза) сульфадиазина а затем скорость высвобождения постепенно уменьшается. Однако высвобождение серебра из двухслойной хитозановой повязки демонстрировало профиль медленного высвобождения с устойчивым увеличением концентрации серебра. Антибактериальные тесты *in vivo* подтвердили эффективность ингибирования роста патогенной микрофлоры против *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в инфицированном месте раны в течении недели.

Подвергая растворы хитозана с фото сшивающими агентами ультрафиолетовому облучению Ishihara с группой коллег получили нерастворимый мягкий гидрогель. Для оценки ранозаживляющей способности провели эксперименты *in vivo* (на мышах), которые продемонстрировали значительное сокращение раны, а также ее заживление в сравнении с необработанными контрольными повреждениями кожи. Гистологическое исследование также показало повышенную частоту сокращений раны в первые 2 дня и частоту заполнения тканей на 2-4 дни в ранах, обработанных гидрогелем на основе хитозана [65].

В другом исследовании Ishihara и др. установили, что добавление факторов роста фибробластов-2 (FGF-2) в гидрогель хитозана, полученный тем же способом ускоряет закрытие раны как здоровых, так и мышей больных диабетом. Гистологическое исследование также продемонстрировало прогрессивное образование грануляционной ткани, образование капилляров и эпителизацию в ранах, обработанных гидрогелями хитозана, с содержанием факторов роста FGF-2 [66].

Гидрогели на основе смеси хитозана с поливиниловым спиртом (ХТ/ПВС) широко используются в качестве раневых повязок, и ряд исследований показал, что эти композиционные материалы улучшают заживление ран, а также антибактериальную активность [67-69]. El-Salmawi и др. [68] продемонстрировали получение гидрогелей ХТ/ПВС с использованием воздействия различных доз  $\gamma$ -излучения. Результаты показали, что набухающая способность гидрогелей увеличивается с увеличением содержания хитозана. Добавление хитозана к ПВС привело к подавлению микробиологического роста бактерий, грибов и микроорганизмов. Полученные ХТ/ПВС гидрогели можно рассматривать как хороший барьер против микробов, благодаря высокой плотности сшивания полимерной сетки, полученной в результате воздействия высокой дозы гамма-излучения. Все эти исследования показали, что гидрогели ХТ/ПВС обладают отличным потенциалом для применения в качестве перевязки для ран. Авторами [69] были получены гидрогели на основе ХТ/

ПВС с наночастицами цинка (nZnO). Полученный гидрогель обладал хорошими механическими свойствами в сухом и влажном состоянии и добавление nZnO улучшило их паропроницаемость и набухающие свойства. Скорость высвобождения гепарина из образцов гидрогеля была более устойчивой при добавлении наночастиц ZnO, по сравнению с гидрогелевыми повязками без nZnO. Тесты на токсичность и антимикробные свойства показали, что вырабатываемые бионаноконкомпозиты не токсичны и обладают соответствующей антибактериальной активностью, особенно при высоких концентрациях nZnO.

Поливинилпирролидон (ПВП) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) – эти гидрофильные и биосовместимые материалы были тщательно изучены в качестве перевязочных материалов, в связи с их высокой водопоглощаемостью и проницаемостью для кислорода. ПВП обычно смешивают с другими полимерами для изменения его растворимости, свойств доставки, мягкости и эластичности. Gupta и др. получили гидрогель ХТ/ПЭГ/ПВП со скоростью проникновения водяного пара в диапазоне 2000-3500 г/м<sup>2</sup> в сутки, что указывает на умеренное поглощение экссудата. Использование гидрохлорид тетрациклина в качестве модельного препарата в гидрогелевой матрице показало быстрое заживление с минимальным рубцеванием [31].

Chen и др. установили, что гидрогель ХТ/ПЭГ обладает хорошими механическими свойствами и соответствующими показателями деградации. Хитозан ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток и усиливает рост фибробластов, а ПЭГ способствует эпителиальной миграции. Будь то небольшие порезы или глубокие раны, гидрогель ХТ/ПЭГ может способствовать заживлению ран с высоким качеством [70].

В работе [71] получены матрицы на основе тиолированного хитозана с поли(*N*-изопропилакриламидом), содержащие ципрофлоксацин. Обнаружено, что лекарственная форма непрерывно высвобождает включенный ципрофлоксацин, обеспечивая пролонгированную защиту раны в течение длительного периода. Комбинация тиолированного хитозана с поли(*N*-изопропилакриламидом) и ципрофлоксацином показала антибактериальные свойства в отношении бактерий *Escherichia coli*, и вполне может быть предложена в качестве раневого покрытия.

Коммерчески доступные раневые покрытия «Коллахит» представляют собой пористые губки или пленки на основе комплекса хитозана с коллагеном. В продаже имеются варианты раневых повязок с антисептическими препаратами такими, как фурагин («Коллахит-ФА»), шиконин («Коллахит-Ш»), а также с

местным анестетиком («Коллахит-А») [72].

Гидрогелевое раневое покрытие «Хитоскин» также состоит из смеси хитозана с коллагеном поперечно сшитого бифункциональными агентами (формальдегид, глутаровый альдегид и др.) с добавлением в качестве пластификаторов желатинирующих веществ (аммонийных соединений). В качестве биологически активных веществ в состав покрытия вводят фермент супероксиддисмутаза или соли серебра [72].

Авторами [73] разработаны инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана «Хитомед-ранозаживляющие» методом электроформования по технологии NanoSpider®. Отличительной особенностью раневого покрытия является высокоразвитая поверхность и пористость, что делает его эффективным при лечении ожогов, незаживающих ран и трофических язв.

Биосовместимые композитные нановолокна хитозан/серицин (диаметром от 240 до 380 нм) полученные методом электроспиннинга показали хорошую бактерицидную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, могут способствовать пролиферации клеток и являются перспективными для применения в перевязочных материалах [74].

#### 4. Заключение

Таким образом, гидрогели на основе хитозана рассматриваются как идеальный материал благодаря его биосовместимым и антимикробным характеристикам, и эти свойства могут быть модифицированы различными природными или синтетическими полимерами. При лечении хронических, глубоких и сложных ран необходимо использовать функциональные раневые повязки, обладающие способностью высвобождать терапевтические препараты, факторы роста фибробластов, стволовые клетки, пептиды или другие активные вещества с пролонгированным высвобождением для более эффективного лечения. Резюмируя можно сказать, что гидрогели на основе хитозана, в качестве повязок и систем доставки лекарств, имеют большой потенциал для клинического применения в заживлении кожных ран.

#### Благодарности

Обзор написан в рамках программы грантового финансирования МОН РК: AP05133221 «Разработка радиационной технологии получения гидрогелевых повязок с антимикробной активностью».

#### Литература

- 1 Mansour H.M., Sohn M., Al-ghananeem A., Deluca P.P. Materials for pharmaceutical dosage forms: Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects // International Journal of Molecular Sciences. – 2010. – Vol.11. – P.3298-3322.

- 2 Bhowmik D., Gopinath H., Kumar B.P., Duraivel S., Kumar K.P.S. Controlled release drug delivery systems // *The Pharma Innovation Journal*. – 2012. – Vol.1, Is.10. – P.24-32.
- 3 Chanda J. Anticalcification treatment of pericardial prostheses // *Biomaterials*. – 1994. – Vol.15. – P.465-465.
- 4 Oh J.K., Lee D.I., Park J.M. Biopolymer-based microgels/nanogels for drug delivery applications // *Progress in Polymer Science*. – 2009. – Vol.34 – P.1261-1282.
- 5 Kumari A., Yadav S.K., Yadav S.C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2010. – Vol.75. – P.1-18.
- 6 Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – Vol.50. – P.27-46.
- 7 Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2012. – Vol.64 – P.18-23.
- 8 Gao L., Gan H., Meng Z., Gu R., Wu Z., Zhang L., Zhu X., Sun W., Li J., Zheng Y., Dou G. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels on cellular adhesion and viability // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2014. – Vol.117. – P.398-405.
- 9 Wichterle O., Lím D. Hydrophilic gels for biological use // *Nature*. – 1960. – Vol.185. – P.117-118.
- 10 Lim F., Sun A.M. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas // *Science*. – 1980. – Vol.210. – P.908-910.
- 11 Caló E., Barros J.M.S.D., Fernández-Gutiérrez M., San Román J., Ballamy L., Khutoryanskiy V. V. Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly(vinyl alcohol) and poly(methyl vinyl ether-alt -maleic anhydride) mixtures for wound care applications // *RSC Advances*. – 2016. – Vol.6, Is.60. – P.55211-55219.
- 12 Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N.E., Eccleston G.M. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol.97. – P.2892-2923.
- 13 Winter G.D. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig // *Nature*. – 1962. – Vol.193. – P.293-294.
- 14 Kamoun E.A., Kenawy E.R.S., Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings // *Journal of Advanced Research*. – 2017. – Vol.8. – P.217-233.
- 15 Huang S., Fu X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration // *Journal of Controlled Release*. – 2010. – Vol.142. – P.149-159.
- 16 Seaman S. Dressing selection in chronic wound management // *Journal of the American Podiatric Medical Association*. – 2002. – Vol.92, Is.1. – P.24-33.
- 17 Azad A.K., Sermsintham N., Chandkrachang S., Stevens W.F. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application // *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. – 2004. – Vol.69, Is.2. – P.216-222.
- 18 Григорьева М.В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений // *Биотехнология*. – 2011. – Т.4. – №2. – С.9-23.
- 19 Pawar H. V., Tetteh J., Boateng J.S. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2013. – Vol.102. – P.102-110.
- 20 Caccavo D., Cascone S., Lamberti G., Barba A.A. Modeling the drug release from hydrogel-based matrices // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – Vol.12, Is.2. – P.473-483.
- 21 Koehler J., Brandl F.P., Goepferich A.M. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds // *European Polymer Journal*. – 2018. – Vol.100. – P.1-11.
- 22 Jin S.G., Yousaf A.M., Kim K.S., Kim D.W., Kim D.S., et al. Influence of hydrophilic polymers on functional properties and wound healing efficacy of hydrocolloid based wound dressings // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol.501, Is.1-2. – P.160-166.
- 23 Nollf M.C., Albert R., Reese S., Meyer-Lindenberg A. Comparison of negative pressure wound therapy and silver-coated foam dressings in open wound treatment in dogs: a prospective controlled clinical trial // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. – 2018. – Vol.31, Is.4. – P.229-238.
- 24 Caló E., Khutoryanskiy V.V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol.65. – P.252-267.
- 25 Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2013. – №1. – С.18-24.
- 26 Осиков М.В., Симонян Е.В., Григорьева Г.П., Саедгалина О.Т., Ножкина Н.Н. Трансдермальные гидроколлоидные покрытия – перспективное направление локальной иммунокоррекции при термической травме // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №10. – С.1632-1639.
- 27 Kumar A., Wang X., Nune K.C., Misra R.D.K. Biodegradable hydrogel-based biomaterials with high absorbent properties for non-adherent wound dressing // *International Wound Journal*. – 2017. – Vol.14, Is.6. – P.1076-1087.
- 28 Винник Ю.С., Маркелова Н. М., Соловьева Н.С., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Зуев А.П. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран // *Новости хирургии*. – 2015. –Т.23. – №5. – С.552-558.
- 29 Легонькова О.А., Алексеев А.А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности // *Вестник Росздрава*. – 2015. – №6. – С.66-68.

- 30 Бленов А.В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств // *Новости хирургии*. – 2006. –Т.14. – №1. – С.9-19.
- 31 Anjum S., Arora A., Alam M.S., Gupta B. Development of antimicrobial and scar preventive chitosan hydrogel wound dressings // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol.508, Is.1-2. – P.92-101.
- 32 Pinho E., Soares G. Functionalization of cotton cellulose for improved wound healing // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2018. – Vol.6, Is.13. – P.1887-1898.
- 33 Ou K., Wu X., Wang B., Meng C., Dong X., He J. Controlled in situ graft polymerization of DMAEMA onto cotton surface via SI-ARGET ATRP for low-adherent wound dressings // *Cellulose*. – 2017. – Vol.24, Is.11. – P.5211-5224.
- 34 Thakur V.K., Thakur M.K. Recent advances in graft copolymerization and applications of chitosan: A review // *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. – 2014. – Vol.2, Is.12. – P.2637-2652.
- 35 Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евлевский А.А., Бондаренко П.П., Хуранов А.А. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №12. – С.361-365.
- 36 Kumar M.N.V.R., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // *Chemical Reviews*. – 2004. – Vol.104, Is.12. – P.6017-6084.
- 37 Kean T., Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2010. – Vol.62, Is.1. – P.3-11.
- 38 Deepachitra R., Pujitha Lakshmi R., Sivaranjani K., Helan Chandra J., Sastry T.P. Nanoparticles embedded biomaterials in wound treatment: A review // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol.8, Is.2. – P.324-329.
- 39 Dai T., Tanaka M., Huang Y.Y., Hamblin M.R. Chitosan preparations for wounds and burns: Antimicrobial and wound-healing effects // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2011. – Vol.9, Is.7. – P.857-879.
- 40 Durán-Lobato M., Martín-Banderas L., Gonçalves L.M.D., Fernández-Arévalo M., Almeida A.J. Comparative study of chitosan- and PEG-coated lipid and PLGA nanoparticles as oral delivery systems for cannabinoids // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2015. – Vol.17, Is.2. – P.2875-2889.
- 41 Hamdine M., Heuzey M.C., Bégin A. Viscoelastic properties of phosphoric and oxalic acid-based chitosan hydrogels // *Rheologica Acta*. – 2006. – Vol.45, Is.5. – P.659-675.
- 42 Paul W., Sharma C.P. Chitosan and alginate wound dressings: A short review // *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*. – 2004. – Vol.18, Is.1. – P.18-23.
- 43 Raafat D., Von Bargen K., Haas A., Sahl H.G. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2008. – Vol.74. – P.3764-3773.
- 44 Goy R.C., De Britto D., Assis O.B.G. A review of the antimicrobial activity of chitosan // *Polimeros*. – 2009. – Vol.19, Is.3. – P.241-247.
- 45 Chung Y.C., Chen C.Y. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan // *Bioresource Technology*. – 2008. – Vol.99 – P.2806-2814.
- 46 Croisier F., Jérôme C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering // *European Polymer Journal*. – 2013. – Vol.49, Is.4. – P.780-792.
- 47 Ahmed S. Chitosan: A natural antimicrobial agent- A review // *Journal of Applicable Chemistry*. – 2014. – Vol.3, Is.2. – P.493-503.
- 48 Mozalewska W., Czechowska-Biskup R., Olejnik A.K., Wach R.A., Ulański P. Chitosan-containing hydrogel wound dressings prepared by radiation technique // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2017. – Vol.134. – P.1-7
- 49 Simões D., Miguel S.P., Ribeiro M.P., Coutinho P. Recent advances on antimicrobial wound dressing : A review // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2018. – Vol.127. – P.130-141.
- 50 Букина Ю. А. Сергеева Е. А., Получение антибактериальных текстильных материалов на основе наночастиц серебра посредством модификации поверхности текстиля неравновесной низкотемпературной плазмой // *Вестник КТУ*. – 2012. – №7. – С.125-128.
- 51 Tyliczszak B., Drabczyk A., Kudłacik-Kramarczyk S., Bialik-Wąs K., Kijkowska R., Sobczak-Kupiec A. Preparation and cytotoxicity of chitosan-based hydrogels modified with silver nanoparticles // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2017. – Vol.160. – P.325-330.
- 52 Anisha B.S., Biswas R., Chennazhi K.P., Jayakumar R. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2013. – Vol.62. – P.310-320.
- 53 Sámano-Valencia C., Martínez-Castanon G.A., Martínez-Martínez R.E., Loyola-Rodríguez J.P., Reyes-Macías J.F., Ortega-Zarzosa G., Niño-Martínez N. Bactericide efficiency of a combination of chitosan gel with silver nanoparticles // *Materials Letters*. – 2013. – Vol.106. – P.413-416.
- 54 Sudheesh Kumar P.T., Lakshmanan V.K., Anilkumar T.V., Ramya C., Reshmi P., et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2012. – Vol.4, Is.5. – P.2618-2629.
- 55 Aziz M.A., Cabral J.D., Brooks H.J.L., Moratti S.C., Hanton L.R. Antimicrobial properties of a chitosan dextran-based hydrogel for surgical use // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – Vol.56, Is.1. – P.280-287.
- 56 Мочалова А.Е., Будруев А.В., Олейник А.В., Смирнова Л.А. Термо- и рН-чувствительные гидрогели на основе хитозана,

- полученные с использованием диазида терефталевой кислоты // Перспективные материалы. – 2009. – №5. – С.61-65.
- 57 Miguel S.P., Ribeiro M.P., Brancal H., Coutinho P., Correia I.J. Thermoresponsive chitosan – agarose hydrogel for skin regeneration // Carbohydrate Polymers. – 2014. – Vol.111. – P.366-373.
- 58 Ahmed S., Ikram S. Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing // Achievements in the Life Sciences. – 2016. – Vol.10, Is.1. – P.27-37.
- 59 Arteche Pujana M., Pérez-Álvarez L., Cesteros Iturbe L.C., Katime I. Biodegradable chitosan nanogels crosslinked with genipin // Carbohydrate Polymers. – 2013. – Vol.94. – P.836-842.
- 60 Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – Vol.57, Is.1. – P.19-34.
- 61 Abbasipour M., Mirjalili M., Khajavi R., Majidi M.M. Coated cotton gauze with Ag/ZnO/chitosan nanocomposite as a modern wound dressing // Journal of Engineered Fibers and Fabrics. – 2014. – Vol.9, Is.1. – P.124-130.
- 62 Wang L., Khor E., Wee A., Lim L.Y. Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: Assessment of incisional wound healing // Journal of Biomedical Materials Research. – 2002. – Vol.63, Is.5. – P.610-618.
- 63 Mi F.L., Shyu S.S., Wu Y.B., Lee S.T., Shyong J.Y., Huang R.N. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing // Biomaterials. – 2001. – Vol.22, Is.2. – P.165-173.
- 64 Hao J.Y., Mi F.L., Shyu S.S., Wu Y.B., Schoung J.Y., Tsai Y.H., Bin Huang Y. Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery // Journal of Biomedical Materials Research. – 2002. – Vol.59, Is.3. – P.438-449.
- 65 Ishihara M., Ono K., Sato M., Nakanishi K., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Fujita M., Kikuchi M., Kurita A. Acceleration of wound contraction and healing with a photocrosslinkable chitosan hydrogel // Wound Repair and Regeneration. – 2001. – Vol.9, Is.6. – P.513-521.
- 66 Obara K., Ishihara M., Ishizuka T., Fujita M., Ozeki Y., Maehara T., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Kikuchi M., Kurita A. Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice // Biomaterials. – 2003. – Vol.24, Is.20. – P.3437-3444.
- 67 Kamoun E.A., Chen X., Mohy Eldin M.S., Kenawy E.R.S. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers // Arabian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol.8, Is.1. – P.1-14.
- 68 El Salmawi K.M. Gamma radiation-induced crosslinked PVA/chitosan blends for wound dressing // Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry. – 2007. – Vol.44. – P.541-545.
- 69 Khorasani M.T., Joorabloo A., Moghaddam A., Shamsi H., MansooriMoghaddam Z. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application // International Journal of Biological Macromolecules. – 2018. – Vol.114. – P.1203-1215.
- 70 Chen S.H., Tsao C.T., Chang C.H., Lai Y.T., Wu M.F., Chuang C.N., Chou H.C., Wang C.K., Hsieh K.H. Assessment of reinforced poly(ethylene glycol) chitosan hydrogels as dressings in a mouse skin wound defect model // Materials Science and Engineering C. – 2013. – Vol.33. – P.2584-2594.
- 71 Radhakumary C., Antonty M., Sreenivasan K. Drug loaded thermoresponsive and cytocompatible chitosan based hydrogel as a potential wound dressing // Carbohydrate Polymers. – 2011. – Vol.83. – P.705-713.
- 72 Майорова А.В., Сысуюев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // Фармация и фармакология. – 2018. – Т.6. – №1. – С.4-32.
- 73 Прокопчук Н.Р., Меламед В.Д., Прищепенко Д.В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана // Труды БГТУ. – 2017. – №1. – С.15-22.
- 74 Zhao R., Li X., Sun B., Zhang Y., Zhang D., et al. Electrospun chitosan/sericin composite nanofibers with antibacterial property as potential wound dressings // International Journal of Biological Macromolecules. – 2014. – Vol.68. – P.92-97.

## References

- 1 Mansour HM, Sohn M, Al-ghananeem A, Deluca PP (2010) Int J Mol Sci 11:3298-3322. <https://doi.org/10.3390/ijms11093298>
- 2 Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, Duraivel S, Kumar KPS (2012) Pharma Innovation 1(10):24-32.
- 3 Chanda J (1994) Biomaterials 15:465-465. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(94\)90226-7](https://doi.org/10.1016/0142-9612(94)90226-7)
- 4 Oh JK, Lee DI, Park JM (2009) Prog Polym Sci 34:1261-1282. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2009.08.001>
- 5 Kumari A, Yadav SK, Yadav SC (2010) Colloids Surf B 75:1-18. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001>
- 6 Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H (2000) Eur J Pharm Biopharm 50:27-46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- 7 Hoffman AS (2012) Adv Drug Delivery Rev 64:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
- 8 Gao L, Gan H, Meng Z, Gu R, Wu Z, et al (2014) Colloids Surf B 117:398-405. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.03.002>
- 9 Wichterle O, Lim D (1960) Nature 185:117-118. <https://doi.org/10.1038/185117a0>
- 10 Lim F, Sun AM (1980) Science 210:908-910. <https://doi.org/10.1126/science.6776628>

- 11 Caló E, Barros JMSD, Fernández-Gutiérrez M, San Román J, Ballamy L, Khutoryanskiy VV (2016) RSC Adv 6(60):55211-55219. <https://doi.org/10.1039/c6ra08234c>
- 12 Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE (2008) J Pharm Sci 97:2892-2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
- 13 Winter GD (1962) Nature 193:293-294. <https://doi.org/10.1038/193293a0>
- 14 Kamoun EA, Kenawy ERS, Chen X (2017) J Adv Res 8:217-233. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.01.005>
- 15 Huang S, Fu X (2010) J Control Release 142:149-159. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.018>
- 16 Seaman S (2002) J Am Podiatr Med Assoc 92(1):24-33. <https://doi.org/10.7547/87507315-92-1-24>
- 17 Azad AK, Sermsintham N, Chandkrachang S, Stevens WF (2004) J Biomed Mater Res B 69(2):216-222. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30000>
- 18 Grigoryeva MV (2011) Biotechnology [Biotekhnologiya] 2:9-23. (In Russian)
- 19 Pawar HV, Tetteh J, Boateng JS (2013) Colloids Surf B 102:102-110. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.08.014>
- 20 Caccavo D, Cascone S, Lamberti G, Barba AA (2015) Mol Pharm 12(2):473-483. <https://doi.org/10.1021/mp500563n>
- 21 Koehler J, Brandl FP, Goepferich AM (2018) Eur Polym J 100:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046>
- 22 Jin SG, Yousaf AM, Kim KS, Kim DW, Kim DS, et al (2016) Int J Pharm 501(1-2):160-166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.044>
- 23 Nolff MC, Albert R, Reese S, Meyer-Lindenberg A (2018) Vet Comp Orthop Traumatol 31(4):22-238. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639579>
- 24 Caló E, Khutoryanskiy VV (2015) Eur Polym J 65:252-267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
- 25 Vinnik YuS, Markelova NM, Tyuryumin VS (2013) Siberian Medical Review [Sibirskoye meditsinskoye obozreniye] 1:18-24. (In Russian)
- 26 Osikov MV, Simonyan EV, Grigoryeva GP, Saedgalina OT, Nozhkina NN (2014) Fundamental Research [Fundamental'nyye issledovaniya] 10:1632-1639.
- 27 Kumar A, Wang X, Nune KC, Misra RDK (2017) Int Wound J 14(6):1076-1087. <https://doi.org/10.1111/iwj.12762>
- 28 Vinnik YuS, Markelova NM, Solovyova NS, Shishatskaya EI, Kuznetsov MN, Zuev AP (2015) Surgery News [Novosti khirurgii] 5:552-558. (In Russian). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.5.552>
- 29 Legonkova OA, Alekseev AA (2015) Bulletin of Roszdravnadzor [Vestnik Roszdravnadzora] 6:66-68. (In Russian)
- 30 Blenov AV (2006) Surgery News [Novosti khirurgii] 14(1):9-19. (In Russian)
- 31 Anjum S, Arora A, Alam MS, Gupta B (2016) Int J Pharm 508(1-2):92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.013>
- 32 Pinho E, Soares G (2018) J Mater Chem B 6(13):1887-1898. <https://doi.org/10.1039/c8tb00052b>
- 33 Ou K, Wu X, Wang B, Meng C, Dong X, He J (2017) Cellulose 24(11):5211-5224. <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1449-9>
- 34 Thakur VK, Thakur MK (2014) ACS Sustain Chem Eng 2(12):2637-2652. <https://doi.org/10.1021/sc500634p>
- 35 Shablin DV, Pavlenko SG, Evglevsky AA, Bondarenko PP, Khuranov AA (2013) Fundamental Research [Fundamental'nyye issledovaniya] 12:361-365. (In Russian)
- 36 Kumar MNVR, Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ (2004) Chem Rev 104(12):6017-6084. <https://doi.org/10.1002/chin.200511296>
- 37 Kean T, Thanou M (2010) Adv Drug Delivery Rev 62(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.09.004>
- 38 Deepachitra R, Pujitha Lakshmi R, Sivaranjani K, Helan Chandra J, Sastry TP (2015) J Chem Pharm Sci 8(2):324-329.
- 39 Dai T, Tanaka M, Huang YY, Hamblin MR (2011) Expert Rev Anti Infect Ther 9(7):857-879. <https://doi.org/10.1586/eri.11.59>
- 40 Durán-Lobato M, Martín-Banderas L, Gonçalves LMD, Fernández-Arévalo M, Almeida AJ (2015) J Nanopart Res 17(2):2875-2889. <https://doi.org/10.1007/s11051-015-2875-y>
- 41 Hamdine M, Heuzey MC, Bégin A (2006) Rheol Acta 45(5):659-675. <https://doi.org/10.1007/s00397-005-0024-8>
- 42 Paul W, Sharma CP (2004) Trends in Biomaterials and Artificial Organs 18(1):18-23.
- 43 Raafat D, Von Barga K, Haas A, Sahl HG (2008) Appl Environ Microbiol 74:3764-3773. <https://doi.org/10.1128/AEM.00453-08>
- 44 Goy RC, De Britto D, Assis OBG (2009) Polimeros 19(3):241-247. <https://doi.org/10.1590/S0104-14282009000300013>
- 45 Chung YC, Chen CY (2008) Bioresour Technol 99:2806-2814. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.06.044>
- 46 Croisier F, Jérôme C (2013) Eur Polym J 49(4):780-792. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009>
- 47 Ahmed S (2014) Journal of Applicable Chemistry 3(2):493-503.
- 48 Mozalewska W, Czechowska-Biskup R, Olejnik AK, Wach RA, Ulański P (2017) Radiat Phys Chem 134:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.01.003>
- 49 Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P (2018) Eur J Pharm Biopharm 127:130-141. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.022>
- 50 Bukina YuA, Sergeeva EA (2012) Bulletin of the KTU [Vestnik KTU] 7:125-128. (In Russian)
- 51 Tyliczszak B, Drabczyk A, Kudłacik-Kramarczyk S, Bialik-Wąs K, Kijkowska R, Sobczak-Kupiec A (2017) Colloids Surf B 160:325-330. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.044>
- 52 Anisha BS, Biswas R, Chennazhi KP, Jayakumar R (2013) Int J Biol Macromol 62:310-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.09.011>

- 53 Sámano-Valencia C, Martínez-Castanon GA, Martínez-Martínez RE, Loyola-Rodríguez JP, Reyes-Macías JF, et al (2013) *Mater Lett* 106:413-416. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.05.075>
- 54 Sudheesh Kumar PT, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, Ramya C, Reshmi P, et al (2012) *ACS Appl Mater Inter* 4(5):2618-2629. <https://doi.org/10.1021/am300292v>
- 55 Aziz MA, Cabral JD, Brooks HJL, Moratti SC, Hanton LR (2012) *Antimicrob Agents Chemother* 56(1):280-287. <https://doi.org/10.1128/AAC.05463-11>
- 56 Mochalova AE, Budruev AV, Oleinik AV, Smirnova LA (2009) Promising materials [Perspektivnyye materialy] 5:61-65. (In Russian)
- 57 Miguel SP, Ribeiro MP, Brancal H, Coutinho P, Correia IJ (2014) *Carbohydr Polym* 111:366-373. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.04.093>
- 58 Ahmed S, Ikram S (2016) *Achiev Life Sci* 10(1):27-37. <https://doi.org/10.1016/j.als.2016.04.001>
- 59 Artech Pujana M, Pérez-Álvarez L, Cesteros Iturbe LC, Katime I (2013) *Carbohydr Polym* 94:836-842. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.01.082>
- 60 Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Peppas NA, Gurny R (2004) *Eur J Pharm Biopharm* 57(1):19-34. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00161-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00161-9)
- 61 Abbasipour M, Mirjalili M, Khajavi R, Majidi MM (2014) *J Eng Fibers Fabr* 9(1):124-130. <https://doi.org/10.1177/155892501400900114>
- 62 Wang L, Khor E, Wee A, Lim LY (2002) *J Biomed Mater Res* 63(5):610-618. <https://doi.org/10.1002/jbm.10382>
- 63 Mi FL, Shyu SS, Wu YB, Lee ST, Shyong JY, Huang RN (2001) *Biomaterials* 22(2):165-173. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00167-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00167-8)
- 64 Hao JY, Mi FL, Shyu SS, Wu YB, Schoung JY (2002) *J Biomed Mater Res* 59(3):438-449. <https://doi.org/10.1002/jbm.1260>
- 65 Ishihara M, Ono K, Sato M, Nakanishi K, Saito Y, et al (2001) *Wound Repair and Regeneration* 9(6):513-521. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00513.x>
- 66 Obara K, Ishihara M, Ishizuka T, Fujita M, Ozeki Y, Maehara T, Saito Y, Yura H, Matsui T, Hattori H, Kikuchi M, Kurita A (2003) *Biomaterials* 24(20):3437-3444. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00220-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00220-5)
- 67 Kamoun EA, Chen X, Mohy Eldin MS, Kenawy ERS (2015) *Arabian J Chem* 8(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.07.005>
- 68 El Salmawi KM (2007) *J Macromol Sci Part A Pure Appl Chem* 44:541-545. <https://doi.org/10.1080/10601320701235891>
- 69 Khorasani MT, Joorabloo A, Moghaddam A, Shamsi H, Mansoori Moghadam Z (2018) *Int J Biol Macromol* 114:1203-1215. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010>
- 70 Chen SH, Tsao CT, Chang CH, Lai YT, Wu MF, et al (2013) *Mater Sci Eng C* 33:2584-2594. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.02.031>
- 71 Radhakumary C, Antonty M, Sreenivasan K (2011) *Carbohydr Polym* 83:705-713. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.08.042>
- 72 Mayorova AV, Sysuev BB, Khanaliev IA, Vikhrova IV (2018) *Pharmacy & Pharmacology [Farmatsiya i farmakologiya]* 1:4-32. (In Russian). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
- 73 Prokopchuk NR, Melamed VD, Prishchepenko DV (2017) *Proceedings of BSTU [Trudy BGTU]* 1:15-22. (In Russian)
- 74 Zhao R, Li X, Sun B, Zhang Y, Zhang D, et al (2014) *Int J Biol Macromol* 68:92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.04.029>