



ХИРУРГ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4/2008

Перспективы использования уникального биополимера хитозана при местном лечении ран кожи в хирургии

Ярема И.В., Петрович Ю.А., Киченко С.М., Гурин А.Н.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий

The prospects of use of unique biopolymer chitosan at local treatment of skin wounds in surgery (the review of literature)

Для выполнения многих проектов реконструкции измененных и поврежденных тканей биосовместимыми материалами, в том числе методами тканевой инженерии, генной терапии, с участием стволовых клеток, необходимы системы получения, доставки и локализации таких материалов [20, 21, 43, 48]. Этим условиям соответствует уникальный полифункциональный биополимер хитозан (ХТЗ), биосовместимый, биодеградируемый, биоадгезивный, нетоксичный, с изменяющимися свойствами в зависимости от степени деполимеризации и деацетилирования. Обладает антимикробными, антиоксидантными и адсорбционными свойствами. Применяется в виде порошка, образует гранулы, гели, пасты, пленки, волокна, инкапсулирует разные соединения и транспортирует лекарства, белки, ферменты, гены в организме человека [14, 29, 33, 37, 41, 44]. Композиты с ХТЗ хорошо моделируются на разных участках кожи.

ХТЗ получают из хитина, второго по распространенности биополимера после целлюлозы, в реакциях деполимеризации при гидролизе щелочью либо хитиназой и при деацетилировании деацетилазой из панциря ракообразных, стенок

клеток грибов, водорослей океанов и морей [23, 42]. Есть хитин и в условно патогенных микроорганизмах пищеварительного тракта человека.

В хитине больше мономеров N-ацетилглюкозамина, чем N-глюкозамина (рис. 1), в ХТЗ их соотношение противоположное.

Мономеры N-ацетилглюкозамина и N-глюкозамина в хитине и ХТЗ соединены β[1→4]гликозидными связями. Молекулярная масса (ММ) хитина варьирует от 1000 до 2500 кДа. Размах колебаний ММ от 0,5 кДа у ХТЗ хитобиозы с самой низкой молекулярной массой, состоящей из 2 мономеров, до многих сотен кДа у высокомолекулярных ХТЗ.

Ацетилированность и деацетилированность ХТЗ оценивают по степени ацетилирования DA (degree of acetylation) и DD (degree of deacetylation):

$$DA = \frac{\text{N-ацетил-D-глюкозамин } \%}{100\%}$$

$$DD = \frac{\text{D-глюкозамин } \%}{100\%}$$

где:

100% – это сумма D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина.

Перспективы использования уникального биополимера хитозана в хирургии ран кожи.

И.В. Ярема, Ю.А. Петрович, С.М. Киченко, А.Н. Гурин
Московский государственный медико-стоматологический университет
Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий

Одной из самых активно разрабатываемых проблем медицины будущего представляется реконструкция измененных и поврежденных тканей организма биосовместимыми материалами, как существующими в природе, так и искусственно созданными. Для ее реализации необходимы системы получения, доставки и локализации материалов. Очевидно, многие проекты будут выполняться методами тканевой инженерии, генной терапии, с участием стволовых клеток, в том числе и в лечение ран [20, 21, 44, 48].

В этом направлении привлекает внимание многофункциональный биополимер хитозан (ХТЗ), биосовместимый, биodeградируемый, биоадгезивный, с изменяющимися свойствами в зависимости от степени деполимеризации и деацетилирования. Он нетоксичен, обладает антимикробными, антиоксидантными и адсорбционными свойствами, образует гели, может инкапсулировать различные соединения и транспортировать лекарства, белки, ферменты, гены в организме человека [29, 34, 37, 41]

ХТЗ получают из хитина, второго по распространенности биополимера после целлюлозы, в реакциях деполимеризации и деацетилирования при щелочном гидролизе, либо с помощью гидролитических ферментов хитиназы и деацетилазы из панциря ракообразных, стенок клеток грибов, экзоскелета насекомых. Самые большие запасы хитина содержатся в водорослях океанов и морей [23, 42]. Есть хитин и в ряде условно патогенных микроорганизмов, находящихся в пищеварительном тракте человека.

Хитин является биополимером, состоящим из большинства остатков N-ацетилглюкозамина и меньшего количества N-глюкозамина (рис. 1). В ХТЗ соотношение между количеством этих мономеров противоположное.

Мономеры N-ацетилглюкозамина и N-глюкозамина в хитине и ХТЗ соединены $\beta[1\rightarrow4]$ гликозидными связями. Молекулярная масса (ММ) хитина варьирует от 1000 до 2500 кДа. Размах колебаний ММ у ХТЗ и у хитобиозы из 2 мономеров от 0,5 кДа до многих сотен тысяч кДа у высокомолекулярных ХТЗ.

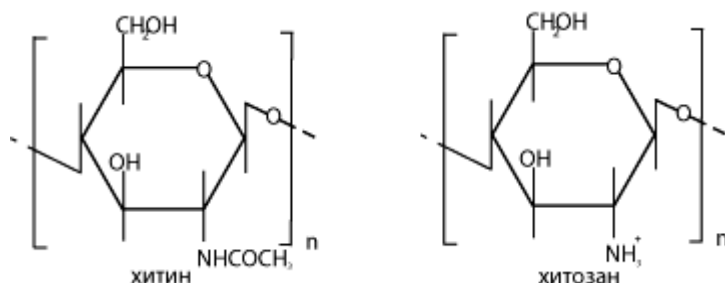


Рис. Химическая структура большинства мономеров хитина (N-ацетилглюкозамин) и хитозана (глюкозамин).

Ацетилированность и деацетилированность ХТЗ оценивают по степени ацетилирования DA (degree of acetylation) и DD (degree of deacetylation):

$$DA = \frac{N - \text{ацетил} - D - \text{глюкозамин} \%}{100\%} \quad \text{и} \quad DD = \frac{D - \text{глюкозамин} \%}{100\%}, \text{ где}$$

100% - это сумма D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина.

ХТЗ нерастворим при нейтральном или щелочном значении pH и растворяется при подкислении, когда протонируются свободные аминогруппы. Его растворимость зависит и от соотношения между свободными аминогруппами ($R-NH_3^+$) и ацетамидными группами ($R-NHCOCH_3$). Скорость деградации ХТЗ, как и степень деацетилирования обратно пропорциональны уровню его кристаллизации. У ХТЗ есть много дериватов с соединениями, имеющими анионные группы, т.к. он легко вступает в химические реакции. Хитин химически более инертен. ХТЗ успешно применяют в абдоминальной хирургии [13].

В статье после введения описаны разные способы лечения ран.

В обзоре 2008 г. I-Y. King et al. подчеркивают, что ХТЗ при тканевой инженерии кожи ускоряет лечение ран кожи, влияя на гомеостаз, стимулируя синтез белков внеклеточного матрикса, в том числе, коллагена (КОЛ) I и III типа, фибробластами, способствуя инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами [27]. Повышение содержания основного фактора роста фибробластов (bFGF) в регенерате ускоряет заживление ран [36]. Интенсивность электростатического связывания ХТЗ с анионными гликозаминогликанами (ГАГ) зависит от DD и pH

среды. Кроме того, ГАГ модулируют количество цитокинов и факторов роста. Высокоацетилованный ХТЗ более активен, чем ХТЗ с низким значением DD [24]. В тканевой инженерии кожи ХТЗ более приемлем, чем хитин. Композит ХТЗ с альгинатом лучше стабилизирует рН, чем ХТЗ или альгинат отдельно [47, 49].

Другие работы касаются отдельных сторон применения ХТЗ в хирургии ран. Так, Е.П.Феофилова и соавт. (2003) применили препарат «Микоран» [11]. Его получили из мицелия мукорового грибка *Blakeslea trispora* в Институте Микробиологии РАН. Активным началом «Микорана» являются хитин и ХТЗ. Имплантированный в бычье сухожилие «Микорана» индуцирует образование КОЛ и эластических волокон. На основании клинических испытаний в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН постановлением Фармкомитета РФ «Микоран» разрешен к применению в медпрактике по приказу N308 Минздрава РФ от 28.10.1996 г. Показана выраженная ранозаживляющая активность «Микорана» при лечении долго незаживающих ран больных сахарным диабетом и ран, полученных здоровыми людьми при укусах. «Микоран» не вызывает аллергии, эффективен в двух фазах раневого процесса и вдвое ускоряет заживление по сравнению с обычно рекомендуемыми препаратами левомиколь, диоксиноль, левосин, метилурацил и др.

Определили биосовместимость мицелия ряда грибов, как потенциального материала для заживления ран, по их влиянию на содержание хитина/ХТЗ, генерацию H_2O_2 и пролиферацию культуры фибробластов [19].

К.Д. Жоголев, В.Н. Цыган, В.Ю. Никитин и соавт. (2006) изучали препараты ХТЗ с ММ от 30 до 50 кДа и подтвердили, что они эффективны при раневой болезни [6]. Наружная лекарственная форма в виде 5% геля ацетата ХТЗ ускоряла на 20% регенерацию кожи крыс и кроликов при ранении по сравнению с контролем. Механизм заживления основан на активации фазы биологического очищения и оптимизации раневого инфекционного процесса за счет ускорения миграции фагоцитов в рану, увеличения положительного заряда их поверхностной мембраны и активации кислородзависимой бактерицидности.

При сравнении механических, биоадгезивных и биологических свойств пленок ХТЗ ацетата (ХТЗ-А), ХТЗ лактата (ХТЗ-Л) и препарата «Omiderm» при обработке

ран и пришли к выводу, что ХТЗ-Л более биоадгезивен, чем ХТЗ-А, не вызывает эритему, отек и токсикоз. «Omiderm» и ХТЗ-А не ирританты и не аллергены [40]. ХТЗ-Л более подходит для применения в лечении ран кожи.

Для регенерации ран кожи применили две пленки, содержащие ХТЗ и КОЛ в разных пропорциях (70%-30% и 95%-5%) [26]. Взаимодействие КОЛ и ХТЗ, изученное с помощью Фурье трансформирующей инфракрасной спектроскопии и дифференциальной сканирующей колориметрии, и исследование механических свойств с помощью универсальной тестирующей машины двух пленок на хорошем уровне.

В.М. Быкова и соавт. (2003) разработали и наносили на раны кожи собак гидрогель 1,5% раствора ХТЗ в 0,5% уксусной кислоте [4]. Образовавшаяся пленка ускоряла регенерации в ветлечебнице кожи собак в 5-8 раз за счет биологического очищения раны и оптимизации течения раневого инфекционного процесса. Помимо гидрогеля ХТЗ на его основе предложили лечебно-косметические кремы для кожи человека с добавлением гиалуроновой кислоты, маточного молочка, силикона, борной кислоты, экстракта ламинарии, фукуса, календулы, ромашки, зверобоя, витаминов А и Е. Рецептуры этих препаратов согласованы с ведущими косметологами. Состав гидрогеля и кремов способствует выраженному антиокислительному действию, продолжительному сроку хранения, усилению ранозаживляющего и бактериостатического эффекта.

Н. Ueno et al. (1999) применили повязку с 82% DD ХТЗ в течение 15 дней при лечении ран кожи [46]. Повязки с ХТЗ через 3 и 6 дней после нанесения открытой раны кожи на спине собаки на ранней стадии заживления значительно увеличили инфильтрацию раны полиморфноядерными нейтрофилами, что было видно на гистологических препаратах. Грануляционная ткань покрывала рану на 9-15 дни. Иммунохимически определили повышение синтеза КОЛ III типа и значительный рост митотического индекса на 6 день. Фибробласты повышают продукцию КОЛ. По наблюдениям М. Ishihara et al. (2002) во второй фазе раневого процесса (4-10 суток) ХТЗ ускоряет заживление ран, стимулируя образование грануляционной ткани и реэпителизацию [25]. Преобладает влияние

минералокортикоидных гормонов, альдостерона и медиаторов, активирующих регенерацию кожи. Нормализуется белковый и другие виды обмена.

Карбоксиметил ХТЗ не ингибируют секрецию КОЛ I и III типа фибробластами нормальной кожи, однако снижает соотношение между КОЛ I и III типа келоидов кожи за счет ингибирования секреции КОЛ I типа. Предполагается контролирующая роль пролиферации фибробластов келоида при лечении ран с помощью карбоксиметил-ХТЗ [23]. Н. Ueno et al. подтвердил стимулирующее влияние ХТЗ на фибробласты кожи человека [46]. Суспензия от 0,1 до 10 мг/мл ХТЗ и хитина в течение 4 дней и далее до 14 дня повышала синтез КОЛ в грануляционной ткани ран крыс [28]. Механизм повышения обусловлен активацией пролилгидролазы. И.Н. Большаков, А.В. Еремеев, Е.В. Рожнова и соавт. (2003) исследовали на среде Игла включение ³H-тимидина в клетки первичной культуры фибробластов мышей с биополимером аскорбатом-ХТЗ [2]. Пролиферативная активность фибробластов больше повысилась на пленке, чем на материале «Коллахит». Исследуемые материалы не оказали цитотоксического воздействия на культуру клеток. Аспартат-ХТЗ обладал хорошими адгезивными свойствами и, в большинстве случаев активировал синтез ДНК.

Как известно, в первой фазе раневого процесса перспективна сорбционно-аппликационная терапия с капиллярным дренированием и избирательной сорбцией. При лечении гнойно-некротических ран целесообразно применять перевязочные средства, обеспечивающие сорбцию и химиотерапию. В фазе регенерации рекомендуются покрытия на основе биodeградирующих полимеров, стимулирующих регенерацию, с последующим бактериостазом, уменьшающим количество микробов в ране в среднем на 2-3 порядка по сравнению с традиционными перевязочными материалами.

Norazril S.A. et al. (2004) растворяли ХТЗ и КОЛ в 1% уксусной кислоте, замораживали 24 часа до лиофилизации [38]. После введения фибробластов кожи человека в полученную подложку метаболическая активность композита выявлялась в течение 2 недель. Введение комплекса ХТЗ-желатин в хирургические повязки повышала их прикрепление к ране. ХТЗ-желатиновая подложка больше адсорбировала воды, чем ХТЗ без желатина. Сканирующая

электронная микроскопия фибробластов на подложке гибрида ХТЗ с КОЛ подтверждала его потенциальные возможности в тканевой инженерии.

Obara K. et al. (2003) с целью улучшения лечения ран сконструировали гелевый композит ХТЗ с фактором роста фибробластов-2 (FGF-2) и антибактериальными веществами [39]. Включение основного фактора роста фибробластов FGF-2 и УФ-облучение в течение 30 сек., создавшее поперечные сшивки между молекулами ХТЗ, ускорило заживление ран кожи мышей.

При лечении в течение 14 дней ожоговых ран у крыс 2% гелем ХТЗ дополнительное введение фактора роста эпидермиса (EGF), по мнению С. Alemdaroğlu et al. (2006), улучшило и ускорило эпителизацию зоны повреждения кожи, что подтверждено гистологически [15].

Исследуя гнойные раны, А.В. Писаренко с соавт. (2003) установили значительно бóльшую сорбционную активность ХТЗ, чем хлопчатобумажной марли [10]. После двухчасовой сорбции различие между ними сглаживается из-за растворения ХТЗ. К тому же в отличие марли, ХТЗ обладает бактерицидной активностью, сравнимой с рядом антибиотиков по отношению к наиболее часто встречающимся возбудителям гнойной инфекции.

В.П. Варламов и сотр. определили, что под влиянием двух разных гелей ХТЗ с ММ 11 и 72 кДа повышается регенерационная и антибактериальная активность культур *E. Coli* и *St. Albus*, полученных из ран. Эти материалы опубликованы Т.А. Байтукаловым, О.А., О.А. Богословской, И.П. Ольховской и соавт. (2005) [1]. Для усиления сорбционной активности ХТЗ исследователи добавляли различные вещества к ХТЗ. Так, Mi F.L. et al. (2002) повысили качество лечения ран с помощью двуслойной мембраны, содержащей композит с гелем ХТЗ и антибактериальным средством с сульфадиазином и серебром [35]. У композита ХТЗ эффективность повысилась по сравнению с контролем без Ag и антисептика. Серебро и сульфадиазин в течение недели на среде из агара высвободились при раневой инфекции *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus Aureus*. Медленно высвобождающиеся ионы серебра ингибируют активность сульфгидрильных групп ферментов микробов. Loke W.K. et al. (2000) применили двуслойные повязки с хлоргексидином глюконата, также обладавшие

повышенной антибактериальной активностью [32]. Верхний слой состоял из гидрогеля карбоксиметилхитина и выполнял роль механического, антимикробного барьера и адсорбента раневого экссудата, набухая при этом в несколько раз. Антимикробная активность нижнего слоя, содержащего хлоргексидин, продолжалась в течение суток.

Выводы статьи S. Aoyagi et al. (2007) свидетельствовали в пользу того, что на полиуретановой пленке с дренирующим композитом, состоящим из ХТЗ (83% DD) и солянокислым миноциклином при элиминации гноя ожоговых ран оказалась *in vitro* и *in vivo* эффективнее композита, в состав которого входил ХТЗ с DD 67% [16].

Большаков И.Н., Горбунов Н.С., Насибов С.М. и соавт. 2003 предложили на всех фазах раневого процесса использовать губчатое раневое покрытие (РП) в виде пленки, содержащей «Коллахит», в состав которого входит 1% раствор КОЛ в уксусной кислоте и коллоида биополимера ХТЗ с ММ 10 кДа [3]. Предварительно в раствор ХТЗ вводили 10% раствор хондроитинсульфата, 1% гиалуроновой кислоты, 1% сывороточного фактора роста крупного рогатого скота с ММ 20 кДа и 25% углеводов. «Коллахит» ускорял заживление кожных дефектов, особенно на стадии эпителизации, при нанесении крысам на кожно-фасциальную рану площадью 4 см² в межлопаточной области. Контроль - обычная марлевая повязка. Морфометрия соединительной ткани и молекулярной организации геля «Коллахита» позволит определить оптимальную конструкцию композита для человека и перейти к трансплантации дермально-эпидермального РП.

А.С. Шеремет, Т.А. Байтукалов, О.А. Богословская и соавт. (2006) исследовали на мышах ранозаживляющие свойства этих же пищевых низкомолекулярных (НМ) ХТЗ с ММ 72 и 11 кДа с одинаковой DD 85% на основе носителя метилцеллюлозы-100 в водном растворе [12]. Под наркозом на выстриженной спине удаляли круглый лоскут кожи диаметром в 0,8 см. Раны оставляли открытыми до окончания опыта. Мышам опытной группы после операции ежедневно наносили на рану 0,2 г геля НМ ХТЗ. Площадь раны сканировали. Гели с ММ 72 кДа и с ММ 11 кДа уменьшали время

полузаживления ран на 58 и 47% сравнительно с нелечеными мышами и на 43 и 27% по сравнению с животными, лечеными гелем без НМ ХТЗ.

Известно, что гели на основе метилцеллюлозы в основном применяют на второй стадии эпителизации раны. Введение глицерина в состав гелей увеличивает их осмотическую активность, делая возможным их применение и на первой стадии ранозаживления. Показана высокая эффективность гелей с 2% НМ ХТЗ с ММ 72 кДа либо 0,1 % НМ ХТЗ с ММ 11 кДа.

Ю.С.Винник с соавт. (2003) и Г.Э. Карапетян и соавт (2006) применили способ раневого диализа, основанный на диффузионно-разделительных мембранных процессах осмоса и диализа, более 20 лет используемый в клиниках Красноярской мед. академии [5, 7]. При этом способе в ране сохраняются полезные компоненты раневого содержимого с ММ более 12,5-13,0 кДа, непрерывно удаляются токсические вещества бактериального и тканевого происхождения, но также могут вводиться лекарства.

На дно раны укладывали капсулы из полупроницаемой мембраны с раствором диализата 33% раствора поливинилпирролидона (ПВП) с ММ 70 кДа. Способ лишен недостатков трубчатых дренажей в виде окклюзии тканевым детритом дренажной системы, риска инфицирования, ишемии, травматического отека, потери белка и минеральных веществ. Однако он недостаточно эффективен при нарастающем отеке и повышении концентрации токсических веществ. Для оптимизации диализа заменили мембрану с ПВП на осмотически более активный 10% гель аскорбата ХТЗ с ММ 10,0 кДа и DD 96%, нанесенный на ацетатцеллюлозную мембрану фирмы «Sigma» с диаметром пор 2,5-2,8 нм. Проницаемость мембраны определяли с помощью мочевины. Замена ПВП на ХТ повысила переход мочевины через мембрану в 4 раза.

Эффективность мембранного дренирования гнойных ран оценивали на двух группах кроликов с 33% раствором ПВП или 10% аскорбата ХТЗ. Под обезболиванием новокаином наносили рану размером 6x4 см мягких тканей до фасции, покрывающей мышцы межлопаточной области. Суточную культуру *Staphylococcus aureus* вводили в мышцы на дно раны на глубину 2-3 мм. Через 5-6 дней у животных образовалась обширная гнойно-некротическая рана. В первой группе кроликов после обработки гнойного очага и санации раствором антисептика на дно раны устанавливали

мембранную капсулу с 33% гидрогелем ПВП, раствором Рингера, антибиотиком, анестетиком и антисептиком. Ежедневно заменяли диализат в течение 5-7 суток. Во второй группе кроликов, где 33% ПВП заменяли 10% гелем аскорбата ХТЗ, гнойная рана заживала на 5-7 суток раньше.

Положительный результат опытов на животных позволил апробировать аскорбат ХТЗ в клинике на 13 больных с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей, у которых течение 5-7 суток после операции применили мембранный диализ с ПВП и на 12 больных - с аскорбатом ХТЗ. У всех больных при поступлении в стационар отмечен высокий уровень интоксикации, лейкоцитоз, повышение температуры тела. После хирургической обработки гнойной раны санировали очаг инфекции раствором антисептика, помещали на дно раны мембранную капсулу с раствором ПВП или аскорбата ХТЗ, раствором Рингера, антибиотиком, антисептиком и анестетиком. Заменяли диализат с ПВП до двух, трех раз в сутки, с аскорбатом ХТЗ - один раз в сутки. Мембранный диализ гнойных ран с аскорбатом ХТЗ в ранние сроки купировал системный воспалительный ответ, ускорил раневое заживление и уменьшил продолжительность госпитализации пациентов в среднем на 4 суток.

Губки – форма РП с наличием сорбционной и антибактериальной активности. Панов В.В. и соавт. (2003) выявили при аппликации ХТЗ-КОЛ губок стимуляцию репаративных процессов, уменьшение гиперемии и инфильтрации кожи и мягких тканей в зоне перифокального воспаления, быстрое очищение ран, повышение лейкоцитарной реакции, ускорение роста грануляций и краевой эпителизации [8]. Сравнивали эффективность губок с ХТЗ-КОЛ, пропитанных мазью «Левостин», при лечении огнестрельных ранений мягких тканей. У 8 раненых с ХТЗ-КОЛ губками на 3 дня раньше, чем при использовании «левостина», появились участки островковой и краевой эпителизации.

Перспективно изготовление комбинированных губок, содержащих ХТЗ и другие полисахариды, пропитанные лекарственными веществами, антиоксидантами, антисептиками и их сочетаниями. Парамонов Б.А. с соавт. (2006) применили РП - «Фолидерм-гель»TM, созданное на основе пористого лавсана, на который нанесен гидрогелевый слой ХТЗ из краба с ММ от 80 до 270 кДа с DD 75-90% [9]. Кроме того, в гель добавляют антибактериальные вещества

или коллагеназу АО «Биопрогресс». Стерилизовали РП гамма-облучением. Достаточно было однократной аппликации РП для ускорения эпителизации ран больных по сравнению с традиционным лечением поверхностных ожогов II и III степени. При лечении трофических язв нижних конечностей с посттромботической болезнью гидрогелевый слой «Фолидерм-геля»™ сорбирова́л раневой экссудат. Применение данного РП на этапах лечения хирургических ран способствовало регенерации тканей: росту грануляций и стимуляции эпителизации. Суточное уменьшение площади раны составляло от 2 до 5%. РП оставляли на ранах на время от 3 до 10 суток, что оптимизировало течение раневого процесса.

Аппликация «Фолидерм-геля»™, содержащего коллагеназу в гелевом слое, выражено влияла на патологические рубцы кожи. РП хорошо прилипало к коже и держалось до 7 суток без замены. Прекращался рост рубца, исчезал зуд. При применении РП от 1,5 до 2 месяцев уменьшался объем рубцовой ткани. Простое и удобное использование, невысокая стоимость делают возможным широкое внедрение этого РП в амбулаторное и клиническое лечение разных видов ран и трофических язв.

F. Berthod et al. (1994) исследовали композиты из КОЛ, хондроитин-4, хондроитин-6-сульфата и 20% ХТЗ. Образование ионных связей между КОЛ и ХТЗ увеличивает механические свойства заменителя кожи в форме губки [17]. Так как стерилизация лучами Рентгена снижает механические свойства композита, авторы стерилизовали композиты β -излучением и замораживали при -60°C . При их пересадке повышается васкуляризация и колонизация клетками пористых структур, ускоряется регенерация новой кожи.

В одном из последних обзоров A.D. Metcalfe., M.W.J. Ferguson (2007) рассмотрели большое число заменителей кожи, используемых при тканевой биоинженерии, более или менее приближающихся к «золотому стандарту» аутотрансплантатов кожи [34].

Представленный краткий обзор свидетельствует о несомненной перспективности применения ХТЗ в хирургии ран кожи.

Список литературы (27.01.08)

1. Байтукалов Т.А., Богословская О.А., Ольховской И.П. и соавт. Регенеративная активность и антибактериальный эффект низкомолекулярного хитозана // Известия Российской Акад. Наук, Серия биол. 2005.-№6.-С.659-666.
2. Большаков И.Н., Еремеев А.В., Рожнова Е.В. и соавт. Исследование пролиферативной активности фибробластов мышцы, культивируемых на коллаген-хитозановых подложках. – Материалы VII международной конференции Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. – Спб-Репино. – 2003. – С.140-143.
3. Большаков И.Н., Горбунов Н. С., Насибов С.М. и соавт. Раневые покрытия на основе коллахита этап получения и использования дермально-эпидермального эквивалента кожи человека. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003.-С.136-139.
4. Быкова В.М., Кривошина Л.И. Глазунов О.И. и соавт. Применение хитозана в лечебной косметике. – Материалы VII конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. СПб. – 2003. – С.241-242.
5. Винник Ю.С., Большаков И.Н., Карапетян Г.Э. и соавт. Аскорбат хитозана в мембраном диализе гнойных ран. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003.- С.157-160.
6. Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю. и соавт. Экспериментальное изучение эффективности препаратов хитозана при различных видах патологии. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003. - С.172-173.
7. Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Большаков И.Н. и соавт. Мембранный диализ гнойных ран с использованием аскорбата хитозана. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003.- С.206-209.
8. Панов В.В., Парамонов Б.А., Никонов Б.А. и соавт. Опыт применения хитозан-коллагеновых губок при лечении огнестрельных ран мягких тканей. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003. - С.185-186.
9. Парамонов Б.А., Карпухина Л.Г., Андреев Д.Ю. и соавт. Опыт применения раневых покрытий серии "Фолидерм-гель" (Мультицентровое исследование). Материалы VIII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2006. - С.236-237.

10. Писаренко Л.В., Игнатов Г.Г., Анфалов В.В. О некоторых медико-биологических свойствах хитозана. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2003. - С.187-189.
11. Феофилова Е.П., Терешина В.М., Меморская А.С. и соавт. Расширение сферы применения хитинсодержащего препарата «Микоран» в раневой хирургии.. Материалы VII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. - 2003. - С.204-205.
12. Шерemet А.С., Байтукалов Т.А., Богословская О.А. и соавт. Ранозаживляющие свойства низкомолекулярного хитозана. Материалы VIII международной конференции. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. М. - 2006. - С.262-264.
13. Ярема И.В., Петрович Ю.А., Киченко С.М. Перспективы применения в абдоминальной хирургии полифункционального биополимера хитина и хитозана // Хирургия. – 2008. - №2. – С.
14. Aiba S., Tagami H., Inverse correlation between CD-34 expression and proline-hydroxylase immunoreactivity on spindle cells noted in hypertrophic scars and keloids // J. Cutan. Pathol. – 1997. – Vol.24. - №2. – P.65-69.
15. Alemdaroğlu C., Değim Z., Celebi N. et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor // Burns. - 2006.-Vol.32.-N3.-P.319-327.
16. Aoyagi S., Onishi H., Machida Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds // Int. J. Pharm. - 2007.-Vol.330.-N1.1-2.-P.138-145.
17. Berthod F., Saintigny G., Chretien F. et al. Optimization of thickness, pore size and mechanical properties of a biomaterial designed for deep burn coverage // Clin. Mater. - 1994.-Vol.15.-N4.-P.259-265.
18. Chen X.G., Wang Z., Liu W.S. et al. The effect of carboxymethyl-chitosan on proliferation and collagen secretion of normal and keloid skin fibroblasts // Biomaterials. – 2002. – Vol.23. – P.4609.
19. Chung L.Y., Schmidt R.J., Hamlyn P.F. et al. Biocompatibility of potential wound management products: hydrogen peroxide generation by fungal chitin/chitosans and their effects on the proliferation of murine L929 fibroblasts in culture // J. Biomed. Mater. Res. 1998.-Vol.39.-N.2.-P.300-307.

20. Conrad C., Huss R. Adult stem cell lines in regenerative medicine and reconstructive surgery // J. Surg. Res. - 2005.-Vol.-124.-P.201.
21. Furth M.E., Atala A., Van Dyke M.E. Smart biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine // Biomaterials. – 2007.- №28.- P.5068-5073.
22. Gillitzer R., Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing // J. Leukoc. Biol. – 2001.-Vol.69.-№4.-P.513-521.
23. Harish Prashanth K.V., Tharanathan R.N. Chitin-chitosan: modifications and their unlimited application potential - an overview // Trends in food science & technology. - 2007.-Vol.18.-P.117-131.
24. Howling G.I., Dettmar P.W., Goddard P.A. et al. The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratin/*TM**»* in vitro // Biomaterials. – 2001. – Vol.22.-P.2959-2966.
25. Ishihara M., Nakanishi K., Ono K. et al. Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process // Biomaterails. – 2002. – Vol.23. – P.833.
26. Ismarul I.N., Ishak Y., Ismail Z. et al. Characterization of collagen-chitosan films for skin regeneration scaffold // Med J Malaysia. – 2004. – Vol.59. – Suppl B. – P.57-8.
27. King I-Y., Seo S-J., Moon H-S. et al., Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications // Biotechnology Advances. – 2008. – Vol.26. – P.1-21.
28. Kojima K., Okamoto Y., Kojima K. et al. Effects of chitin and chitosan on collagen synthesis in wound healing // J. Vet. Med. Sci. - 2004. - Vol.66.-N12.-P.1595-1598.
29. Kumar M.M., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C. et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives // Chem. Rev. - 2004. - Vol. 104.-N12.-P.6017-6084.
30. Lee S.B., Jeon H.W., Lee Y.W. et al. Bioartificial skin composed of gelatin and (1→3), (1→6)-beta-glucan // Biomaterials. – 2004. – Vol.25. – P.4163-4173.
31. Lingen M.W. Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. 125. - №1. – P.67-71.
32. Loke W.K., Lau S.K., Yong L.L. et al. Wound dressing with sustained antimicrobial capability // J. Biomed. Mater. Res. - 2000.- Vol.53.-N1.-P.8-17.

33. Ma J., Wang H., He B. et al. A preliminary in vitro study on the fabrication and tissue engineering applications of a novel chitosan bilayer material as a scaffold of human fetal dermal fibroblasts // *Biomaterials*. – 2001. – Vol.22. – P.331-336.
34. Metcalfe A.D., Ferguson M.W.J. et al., Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair // *Biomaterials*. – 2007. – Vol.28. – P.5100-5113.
35. Mi F.L., Wu Y.B., Shyu S.S. et al. Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – Vol.59. - №3. – P.438-449.
36. Mizuno K., Yamamura K., Yano K. Et al. Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2003.-Vol.64.-P.177-81.
37. Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C. Chitosan chemistry: relevance to the biomedical sciences // *Adv. Polym. Sci.* – 2005. – Vol.186. – P.151-209.
38. Norazril S.A., Aminuddin B.S., Norhayati M.M. et al. Comparison of chitosan scaffold and chitosan-collagen scaffold- a preliminary study // *Med. J. Malaysia.* – 2004. – Vol.59. – Suppl.B. – P.186-187.
39. Obara K., Ishihara M., Ishizuka T. et al. Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db-db mice // *Biomaterials*. – 2003. – Vol.24. - №20. – P.3437-3444.
40. Peh K., Khan T., Ch'ng H. Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of chitosan films for wound dressing. *J. Pharm. Pharm. Sci.* - 2000.- Vol.3.-N3.-P.303-311.
41. Qin C., Gao J., Wang L. et al. Safety evaluation of short-term exposure to chitooligomers from enzymic preparation // *Food and Chemical Toxicology.* - 2006. - Vol.44.-P.855-861.
42. Ramesh H.P., Tharanathan R.N. Carbohydrates - the renewable raw materials of high biotechnological value // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2003. – Vol.23. - №2. – P.149-173.
43. Schmidt M, Sun G., Stacey M.A. et al. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma // *J. Immunol.* – 2003. – Vol.171. - №1. –P.380-389.
44. Shi C., ZhuY., Ran X. et al. Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine // *J. Surg. Res.* 2006.-Vol.133.-N.2.-P.185-192.

45. Suh I. K. F., Matthew H. Application of chitosan- based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review // *Biomaterials*. – 2000. – Vol.21. – P. 2589-2598.
46. Ueno H., Yamada H., Tanaka I. et al. accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs // *Biomaterials*. – 1999. – Vol.20. - №15. – P.1070-1414.
47. Wang L.S., Khor E., Wee A. Et al. Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: assessment of incisional wound dressing // *J. Biomed Mater. Res.* – 2002. – Vol.63. – P.610-618.
48. Wobus A.M., Bobetor K.R. Embryonic stem cells: Prospects for developmental biology and cell therapy // *Physiol. Rev.* - 2005.-Vol.85.-P.635- ??.
49. Yan X.L., Khor E., Lim L.Y. et al. PEC film prepared from chitosan alginate coacervates // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol.48. – P.941-946.