

УДК 616.5–003.92–085.36

МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ШКІРИ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ХІТОЗАНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Погорелов М. В. *, Корнієнко В. В., Ткаченко Ю. А., Олешко О. М.
Сумський державний університет
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007
(отримано 18.08.2013, опубліковано 27.09.2013)*

На сучасному етапі розвитку медицини лікування пошкоджень шкірного покриву неможливе без застосування засобів медичного призначення, використання яких спрямоване на нормалізацію мікрооточення рани, пришвидшення її загоєння та попередження ускладнень. У цьому огляді простежені етапи розвитку тактики лікування пошкоджень шкіри, подані відомості про найбільш поширені матеріали, що застосовуються у сучасній хірургії, та наведено їх порівняння з урахуванням ефективності, побічних проявів і фармакоекономічних показників. Окрему частину огляду присвячено матеріалам на основі хітозану – похідного хітину, що являє собою біологічно активний полімер, на основі якого синтезовані комерційні та експериментальні матеріали для застосування в хірургічній практиці. Проаналізовані джерела свідчать про можливість широкого використання похідних хітозану як із метою оптимізації та стимуляції перебігу загоєння рани, так і для попередження ускладнень, таких, як інфікування, утворення рубців, та хронізації процесу.

Ключові слова: дефекти шкіри, засоби медичного призначення, хітин, хітозан.

* pogorelov_max@mail.ru

Травма шкіри призводить до утворення воріт, через які втрачається рідина, електроліти та підвищується ризик проникнення патогенних мікроорганізмів. При лікуванні ушкоджень шкіри закриття рани – першочергове завдання. Найбільш поширеним матеріалом для цього є марлеві пов'язки, проте вони забезпечують нетривалий ефект та відіграють роль лише механічного бар'єра. Тому упродовж останніх десятиріч проводять активні пошуки «ідеального» матеріалу для лікування ушкоджень шкіри.

Перші свідчення про застосування матеріалів для лікування ран отримані із Шумерських клинописних табличок, де є опис застосування пов'язок із медом та молоком для прискорення загоєння опікових ран. У єгипетських папірусах, датованих 1650-1550 рр. до нашої ери, детально описане промивання ран та застосовування пов'язок із медом, рослинними та тваринними маслами [53]. Проте основний прорив у лікуванні ран із застосуванням штучних та природних матеріалів був здійснений у другій половині 20-го сторіччя.

Поряд із появою стерильної техніки та матеріалів у 19-му столітті, мабуть, однією з найбільш значущих ідей для зміни характеру перев'язувального матеріалу була концепція вологого загоєння ран, тобто забезпечення вологості тканин рани та її постійний контроль, на відміну від попереднього уявлення про необхідність зневоднення ранової поверхні. Початок упровадження концепції вологого загоєння ран поклали публікації Winter та Hinnman у журналі Nature [45; 87]. У цих працях доведено, що у свіжих ранах, які залишалися вологими під поліетиленовими плівками, був значно більшим потенціал реепітелізації, ніж у ранах, які залишалися сухими. Вважалося, що цей принцип може бути прийнятним і для лікування хворих із довго незаживаючими ранами. У 70-ті роки ХХ століття для цього почали упроваджувати перші напівоклюзійні матеріали. Уже доведено, що ведення ран вологим способом прискорює видужання, покращує косметичний ефект, зменшує ризик інфекції та больового синдрому, знижує вартість лікування [37; 47; 52; 64].

Концепція вологого лікування ран не означає необхідність введення надмірної рідини

на поверхню рани. Основним завданням лікування є підтримка фізіологічного зволоження, що означає зменшення кількості ексудату на поверхні рани на першій фазі загоєння рани та підтримка оптимальної вологості у процесах утворення грануляцій та епітелізації. Через наявність надмірного ексудату у фазі запалення відбувається значна втрата вологи поверхнею, а також зростає ризик інфікування рани. При цьому хронічні або довго незаживаючі рани характеризуються пролонгацією фази запалення, і зменшення ексудату в цьому випадку може прискорити перехід у фазу розвитку грануляцій. Крім того, трофічні виразки характеризуються значною втратою рідини через наявність патології венозних та лімфатичних судин, що також обумовлює необхідність зменшення кількості рідини у рані. На стадії утворення грануляцій при забезпеченні адекватного зволоження може виникати необхідність її підтримки за допомогою штучних матеріалів, а за умов дефіциту вологи – додаткового зволоження поверхні рани.

Таким чином, усі матеріали для забезпечення вологого ведення ран можна поділити на 3 групи: 1) матеріали-сорбенти; 2) пов'язки, що забезпечують підтримку оптимальної гідратації рани та 3) зволожувальні покриття. На сьогодні в Європі та Сполучених Штатах Америки зареєстровано більше ніж 400 засобів медичного призначення для лікування ран, серед яких є альгінати, піни, гідрогелі, гідроколоїди та напівпроникні плівки [58; 64; 66].

Сорбуючі пов'язки є, безумовно, необхідними в разі гіперпродукції ексудату з поверхні рани. На відміну від традиційних матеріалів, таких, як марля, сорбенти мають високий потенціал поглинання вологи та здатні до їх утримання, що значно збільшує час між перев'язками. На цей час препаратами вибору є піни та альгінати кальцію [40].

При формуванні грануляцій та утворенні сполучної тканини сорбенти можуть зневоднювати поверхню рани. Саме тоді необхідно підтримувати природну вологість, що може бути забезпечене гідроколоїдними та проникними плівковими покриттями. При висиханні поверхні рани та формуванні струпа виникає необхідність додавання вологи на поверхню рани для забезпечення процесів її епітелізації. У цьому разі застосовують

гідрогелі, у складі яких менше полімерів та загусників і більше вологи.

Крім регуляції вологості рани, основними завданнями сучасних матеріалів є не лише вплив на рівень вологості, а й підтримка та регуляція рівня активних хімічних речовин [65]. Дослідження показали, що довго незаживаючі рани різної етіології мають подібний біохімічний профіль, а саме: підвищення рівня протеаз, дисбаланс цитокінів і факторів росту, гіпоксію тканин та наявність мікробної контамінації [36; 55]. Також у хронічних та довго незаживаючих ранах виявлено збільшення старіючих клітин, які характеризуються зменшенням рівня проліферації та міграції, зниженням відповіді на дію факторів росту та продукції білків позаклітинного матриксу. Кількість старіючих клітин може бути відповіддю на порушення біохімічного профілю рани. Так, доведено зменшення активності молодих фібробластів після контакту з ексудатом із трофічної виразки [13; 20]. Тому на медичному ринку з'являються нові матеріали, функція яких не обмежується контролем вологості рани, а спрямована, в тому числі, й на корекцію порушень мікрооточення ранової поверхні.

Загалом аналізуючи методи лікування ран та сучасний ринок медичних засобів, можна стверджувати, що ідеальний матеріал для лікування пошкоджень шкіри повинен бути нетоксичним, апірогенним, не мати подразливої та антигенної дії, забезпечувати підтримку вологого середовища в рані, бути бар'єром для мікроорганізмів або мати антимікробні властивості, бути проникним для газів та стимулювати процеси регенерації.

На цей час усі матеріали можна поділити на три категорії: біологічні, синтетичні та композитні, які у своєму складі мають як штучний так і біологічний матеріал.

У клінічній практиці використовують 3 основні природні біологічні покриття для лікування пошкоджень шкіри – алошкіру, отриману від померлих; ксеношкіру, одержану від тварин, переважно свиней та оброблену для видалення антигенів; людський амніон. Використання цих покриттів забезпечує вирішення чотирьох основних проблем – забезпечення адекватного гемостазу, зменшення втрати рідини з поверхні ран, зменшення мікробної інвазії та полегшення больового синдрому [76]. Алогенна людська шкіра

використовується в клінічній практиці упродовж кількох десятиліть і зарекомендувала себе як матеріал вибору у багатьох країнах світу.

Раннє використання алошкіри для закриття дефекту сприяє зменшенню запалення та больового синдрому, частоти інфекційних ускладнень та прискорює утворення грануляцій. Алошкіра більш ефективна, ніж ксеношкіра та амніотична мембрана. Проте, незважаючи на новітні механізми стерилізації та обробки, є ризик передачі інфекції, особливо вірусної та пріонної етіології. Також алошкіра може зберігати антигенні властивості і в разі розвитку імунологічної реакції погіршити перебіг репаративного процесу. Значною проблемою є також етичні норми забору та зберігання шкіри. У багатьох країнах, зокрема і в Україні, законодавчо до кінця не врегульовані питання використання алошкіри [54].

У нашій країні ксеногенна ліофілізована свиняча шкіра є найбільш поширеним біологічним матеріалом для закриття дефектів шкіри. Перевагами цього покриття є досить прості методики його отримання, зберігання та транспортування. Застосування ксеношкіри приводить до покращання епітелізації, зменшення мікробного навантаження на рану. Деякі дослідження доводять наявність знеболювальної дії. При цьому порівняння даного матеріалу з алошкірою свідчить про переваги останньої. Можливо, у процесі обробки ксеношкіра втрачає деякі компоненти епідермісу та дерми, що знижує біологічну активність цього покриття. Застосування ліофілізації, обробки антибіотиками тощо значно зменшує ризик антигенного навантаження та занесення інфекції, проте не виключає їх.

Амніотична оболонка після тривалих досліджень не рекомендується для використання як покриття дефектів шкіри через її високу біологічну активність та здатність до інфікування.

Загалом, незважаючи на цілий ряд позитивних властивостей, біологічні матеріали мають значні обмеження до застосування, такі, як висока антигенність, низька адгезивність, ризик інфікування пацієнта, та порушують багато етичних питань.

Велика кількість пов'язок, що з'явилися на ринку медичних засобів, має у своєму складі біологічні субстрати. Ці біоматеріали, як

правило, є похідними позаклітинного матриксу та призначені для впливу на процес регенерації, а не лише на підтримку вологості в рані. Вони часто мають біодеградуючі властивості та можуть викликати клітинну відповідь, яка відсутня у синтетичних матеріалах [60].

Перші біокомпозитні матеріали для пластики дефектів шкіри та інших тканин з'явилися у 80-х роках ХХ століття на основі колагену та глікозаміногліканів [43; 75]. Ці матеріали мають стимулювальний вплив на процеси міграції клітин, синтез позаклітинного матриксу та можуть бути субстратом для його утворення. Формами випуску цих матеріалів є гелі, пасти, порошки, гранули, губки та пористі покриття. Вважається, що екзогенний колаген має ті самі ефекти на клітини рани, як і ендогенний. У культурі клітин доведено його хемотаксичні властивості на фібробласти та макрофаги [57]. Також доведено, що тривимірна сітка колагенових губок може бути остовом для прикріплення фібробластів та інших клітин шкірного матриксу і стимулювати його проліферацію. Деякі пов'язки мають у своєму складі гіалуронову кислоту, що також відіграє значну роль у загоєнні ран. Ці матеріали зарекомендували себе у лікуванні трофічних виразок шкіри різної етіології [3; 5]. На сьогодні на медичному ринку наявні кілька десятків матеріалів на основі цих біополімерів, проте є дані щодо наявності в них деяких ускладнень, що спонукає дослідників до вивчення інших природних полімерів як основи для конструювання біокомпозитних матеріалів.

Одним із факторів, що впливають на загоєння рани, є рівень протеолітичних ферментів. Так, у довго незаживаючих ранах констатується підвищений рівень ензимів – матричних металопротеаз [64]. Ці ферменти у підвищеному рівні знаходяться в рані на першій, запальній, стадії ранового процесу та забезпечують проникність клітин запалення вглиб рани і контролюють рівень факторів міграції. Наприкінці першої фази загоєння їх рівень значно знижується, забезпечуючи початок формування грануляційної тканини. У хронічних виразках рівень матричних металопротеаз залишається на стабільному рівні, що обумовлює процеси деградації новоутвореного міжклітинного матриксу та перешкоджає формуванню грануляцій із подальшою епітелізацією. При цьому підвищений рівень ферментів виявляють у

хронічних ранах різної етіології, включаючи трофічні виразки, бактеріальні ускладнення тощо. На цей час у практиці лікаря є композитний матеріал, який складається із 55 % бичачого колагену та 45 % відновленої целюлози. Ксеногенний колаген здатний зв'язувати металопротеази, таким чином зменшуючи їх дію на екстрацелюлярний матрикс. З іншого боку, відновлена целюлоза має здатність захищати білки позаклітинного матриксу від дії активної металопротеази [81; 84].

Наприкінці 20-го століття на медичний ринок були випущені матеріали з антимікробною дією, що забезпечують безперервне або пролонговане вивільнення антисептичного засобу на поверхню рани з одночасною регуляцією вологого стану поверхні. Одним з активних антимікробних засобів є йод, який у поєднанні з кадексомером крохмалю утворює пасту. Крохмаль здатний до поглинання великої кількості вологи, яка призводить до поступового вивільнення активного йоду, що забезпечує антимікробну дію. Цей матеріал був вивчений у 9 рандомізованих контрольованих дослідженнях при лікуванні гострих ран [78] та у 2 дослідженнях щодо лікування трофічних венозних та діабетичних виразок [7]. Результати, отримані в дослідженнях, свідчать, що матеріал має не тільки антибактеріальну дію, а й позитивно впливає на процеси загоєння дефекту порівняно зі звичайними марлевими пов'язками чи активними компонентами (йодом та крохмалем) окремо.

Срібло також є антибактеріальним агентом, його часто застосовують у ранових матеріалах, наприклад, гідрогелі, пов'язки та гідроколоїди на основі колагену. Повільне вивільнення металу забезпечує сталий антибактеріальний ефект. Є два основних способи внесення срібла в матеріал – це утворення металевої плівки та внесення в композит солей металу. Деякі дослідження засвідчують позитивний вплив альгінатів срібла не тільки на зменшення мікробної контамінації, а й на прискорення загоєння ран, у тому числі й хронічних венозних виразок [31; 48].

Загалом матеріали на основі біологічних полімерів є високоефективними при лікуванні ран різної етіології, але здатні викликати імунну відповідь та досить дорогі, що обмежує їх широке використання.

Синтетичні матеріали займають провідне місце у лікуванні ран різної етіології, мають довготривалий період розпаду, не мають антигенних властивостей та не викликають запальної реакції. Багато матеріалів здатні регулювати ступінь вологості, мікробної контамінації, проте мають різний стимулювальний вплив на швидкість загоєння рани [1; 32; 50].

На сьогодні є докази позитивного впливу на лікування ран різної етіології та глибини таких полімерів, як полігідроксietилметакрилат, поліетиленгліколь [46], співполімерів етилен- та пропіленоксидів [68], похідних гіалуронової кислоти та хондроєтинсульфату [42], а також желатину [8].

Останніми роками збільшилася кількість досліджень щодо можливості застосування як основи для біологічно активних матеріалів хітозану, який є похідним природного полімеру хітину. Хітозан має цілий ряд властивостей, які обумовлюють його використання як матеріалу для пластики дефектів шкіри, – відновлюваність ресурсів, відсутність токсичності, апірогенність, гемостатичні та бактеріостатичні властивості, біосумісність та біодеградація. Також цей матеріал здатний стимулювати процеси регенерації та перешкоджати утворенню шрамів [39; 67; 72; 73; 79]. За даними Bottomley et al., матеріали на основі хітозану можуть також стимулювати секрецію медіаторів запалення, таких, як інтерлейкін-8, простагландин E, інтерлейкін-1 β тощо [56; 86]. Публікації останніх років свідчать про використання хітозану як одного зі складників біоматеріалів. Так, на цей час є дані щодо виробництва на основі даного матеріалу гідрогелів [12], мембран [10; 28; 38; 71], нановолокон [29; 77], мікро- та наночастинок [24; 62; 69; 70] та губок [23; 49].

Використання хітину та хітозану для виробництва волокнистих матеріалів, що складаються із нановолокон біополімеру, засвідчило наявність у них таких властивостей, як антибактеріальна дія [30], стимуляція міграції фібробластів та синтезу глікозаміногліканів [35] і прискорення загоєння рани [51]. Нановолокна хітозану також використовувались як складова матеріалу на основі акрилової кислоти чи ізопропілакриламідну та колагену. Ці матеріали мають високий ступінь абсорбції, задовільні

антибактеріальні та стимулювальні властивості [85].

Kossovich et al. проводили дослідження можливості застосування нановолоконного матеріалу на основі хітозану для лікування поширених опіків IIIa та IIIb ступенів. Результати свідчать про наявність високої сорбційної активності матеріалу, адекватної вентиляції рани та її захисту від інфекції. На додаток відмічалось прискорення загоєння поверхні порівняно із традиційним лікуванням. При цьому біодеградація матеріалу зменшувала кількість перев'язок та знижувала травматизацію ранової поверхні [4]. В іншому дослідженні використовувався композит хітозану та шовкового фіброїну, який показав високі антибактеріальні властивості та задовільну адгезію фібробластів на поверхні тривимірної структури матеріалу [34].

Гідрогелеві матеріали на основі хітину та хітозану показали їх високу здатність прискорювати загоєння ран різної етіології. На тваринних моделях доведена значна перевага застосування гідрогелів перед хітозановими непористими мембранами [19]. Гідрогель на основі водорозчинного хітину застосовувався для аплікацій на ранову поверхню шкіри кролів та довів свою ефективність щодо зменшення запалення та стимуляції міграції фібробластів [44].

Проведені дослідження двошарового гідрогелю на основі хітозану з ригідним вологополющим нижнім шаром для забезпечення абсорбції та гнучким верхнім – для можливості моделювання поверхні рани. Дослідження на свинях показало, що цей матеріал здатний стимулювати ріст судин та міграцію макрофагів і фібробластів у зону травми [83]. На культурі фібробластів доведені висока здатність до адгезії клітин на поверхні гідрогелю та відсутність цитотоксичного ефекту [9]. Для підвищення функціональності гідрогелевих пов'язок до хітозану додавалися такі активні інгредієнти, як гепарин [74], альгінати та флукоїдан [48], полівінілакрил та гліцерил [21], міноциклін [41]. Крім основної дії, ці матеріали забезпечують наявність додаткових властивостей, таких, як гідрофільність, антимікробна дія, стимулювання загоєння ран тощо.

Формування мембран на основі хітозану здатне забезпечити зменшення швидкості біодеградації, забезпечити наявність

адсорбуючої та антимікробної дії. Крім того, мембрани на основі полімеру є прозорими, що забезпечує можливість спостереження за поверхнею рани без зміни покриття: це зменшує її травматизм [15]. Є дослідження щодо введення до складу мембран стимуляторів росту, таких, як фактор росту фібробластів. Інкorporація активної речовини до складу мембрани дозволяє забезпечити її пролонговану дію за рахунок повільного вивільнення в міру деградації хітозану [27]. У дослідженнях Burkatovskaya et al. доведена гемостатична властивість хітозанових мембран, що дозволяє зменшити частоту ускладнень при веденні глибоких пошкоджень шкіри різної етіології [26]. Останніми роками проводяться дослідження з формування мембрани з гідрогелю хітозану товщиною 0,1 мм, яка забезпечує задовільні сорбційні властивості, антимікробну дію та є проникною для кисню [2].

Останніми роками зросла кількість досліджень із виробництва комбінованих мембран на основі хітозану. Додатковими інгредієнтами при цьому є колаген, глікозаміноглікани [25], поліетиленгліколь діакрилат [17], альгінати [14], гіалуронова кислота [18], дигідроетилметакрилат [80] тощо для підвищення механічних та біологічних властивостей матеріалу.

Є дані щодо синтезу композиту на основі хітозану та желатину [11]. На тваринних моделях автори довели відсутність токсичності, пірогенності та подразнення шкіри та слизової оболонки ока під час застосування цього композиту. Антибактеріальні властивості хітозан/желатинового комплексу відзначалися на рівні ципрофлоксацину та пеніциліну щодо кишкової палички та золотистого стафілокока. При цьому застосування матеріалу привело до прискорення утворення колагенового матриксу новоутвореної шкіри.

Підвищення антимікробної активності хітозанових мембран досягається також за рахунок введення до їх складу наночастинок срібла. Така комбінація призводить до зростання бактерицидної активності хітозану та здатна стимулювати регенеративні процеси в рані [59]. Ricardo J. B. Pinto та співавтори показали високий ступінь антибактеріальної активності щодо до *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli* нанокompозитних матеріалів на основі хітозану

із додаванням наноколоїдного срібла. При цьому ступінь активності не залежав від водорозчинності інгредієнтів, проте мав залежність від відсотка срібла та був найвищий при концентрації останнього в матеріалі 1 % [6; 82]. Додаткове введення оксиду цинку до срібловмісних мембран дозволяє значно підвищити антибактеріальні властивості матеріалу стосовно *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Penicillium*, *Aspergillus* та *Rhizopus* [46; 16].

Одночасне введення до покриттів на основі хітозану прокоагулянтів (поліфосфату) та іонів срібла дозволило значно зменшити тривалість кровотечі, збільшити адгезію тромбоцитів на поверхні рани та значно зменшити мікробну контамінацію uszkodженої поверхні [22].

Окремим видом матеріалів для закриття ран є губки на основі хітозану. Цей матеріал є гідрофільним, здатним до високого ступеня абсорбції рідини, проникним для клітин, проте має низькі механічні характеристики [9]. Існують також дослідження щодо введення до складу губки антимікробних препаратів [61] та оксиду цинку [63]. F.-L. Мі та співавторами описаний синтез хітозанової губки з асиметричною пористістю, що дозволяє контролювати вивільнення рідини з рани та підтримувати оптимальну швидкість газообміну, запобігаючи при цьому проникненню в рану патогенних мікроорганізмів [33].

Таким чином, сучасна хірургія має цілий арсенал матеріалів для лікування ран різної етіології, глибини та ускладнень. Вибір засобу для ведення рани при цьому ґрунтується на властивостях покриття, особливостях перебігу захворювання та економічній спроможності пацієнта. На жаль, більшість наявних в Україні сучасних перев'язувальних матеріалів є закордонними та мають високу ціну, що обмежує їх застосування у клінічних умовах. Єдиним виходом із цієї ситуації є розроблення вітчизняних матеріалів на основі доступних похідних із застосуванням простих технологій синтезу. Перспективним матеріалом при цьому є хітозан та його похідні, на основі яких можуть бути створені полімерні композитні матеріали з широким спектром властивостей для застосування в хірургії, комбустіології та відновній медицині.

Список літератури

1. A new porous polyetherurethane wound covering / P. Bruin, M.F. Jonkman, H.J. Meijer // *Biomed Mater Res.* – 1990. – Vol. 24. – P. 217–226.
2. A novel in situ-formed hydrogel wound dressing by the photocross-linking of a chitosan derivative / G. Lu, K. Ling, P. Zhao [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2010. – Vol. 18. – P. 70–79.
3. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers / V. Colletta, D. Dioguardi, A. Di Lonardo [et al.] // *Wound Care.* – 2003. – Vol. 12. – P. 357 - 60.
4. Adsorption effect of activated charcoal on enterohemorrhagic *Escherichia coli* / K. Naka, S. Watarai, K. Tana [et al.] // *Vet Med Sci.* – 2001. – Vol. 63. – P. 281- 5.
5. An evaluation of Hyalofill-F plus compression bandaging in the treatment of chronic venous ulcers / P. Taddeucci, E. Pianigiani, V. Colletta [et al.] // *Wound Care.* – 2004. – Vol. 13. – P. 202–204.
6. Antibacterial activity of optically transparent nanocomposite films based on chitosan or its derivatives and silver nanoparticles Carbohydrate Research / Ricardo J. B. Pinto, Susana C. M. Fernandes, Carmen S. R. Freire. – 2012. – Vol. 348. – P. 77–83.
7. Apelqvist J. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial / J. Apelqvist, G. Ragnarson Tennvall // *Acta Derm Venereol.* – 1996. – Vol. 76. – P. 231–235.
8. Balakrishnan B. Self-cross-linking biopolymers as injectable in situ forming biodegradable scaffolds / B. Balakrishnan, A. Jayakrishnan // *Biomaterials.* – 2005. – Vol.26. – P. 3940 – 3951
9. Beta-chitin-based wound dressing containing silver sulfurdiazine / Y. M. Lee, S. S. Kim, M. H. Park [et al.] // *J Mater Sci Mater Med.* – 2000. – Vol. 11. – P. 817–823.
10. Bioactive and osteoblast cell attachment studies of novel α - and β -chitin membranes for tissue engineering applications / R. Jayakumar, Divya V.V. Rani, K.T. Shalumon [et al.] // *Biol Macromol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 260–264.
11. Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing / Chun-Mei Deng, Lan-Zhen He, Ming Zhao [et al.] // *Carbohydrate Polymers.* – 2007. – Vol. 69. – P. 583–589
12. Biomedical applications of chitin hydrogel membranes and scaffolds / H. Tamura, T. Furuie, S. V. Nair [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2010.

13. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid // J. D. Raffetto, M. V. Mendez, B. J. Marien [et al.] // *J. Vasc Surg.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1233–1241.
14. Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly(vinyl alcohol)/alginate / H.N. Pei, X.G. Chen, Yю Li [et al.] // *J Biomed Mater Res.* – 2008. – Vol. 85A. – P. 566–572.
15. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application / A.K. Azad, N. Sermsintham, S. Chandkrachang [et al.] // *J Biomed Mater Res Appl Biomater.* – 2004. – Vol. 69B. – P. 216–222.
16. Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers / D.S. Vicentini, Jr. A. Smania, M.C.M. Laranjeira. // *Mater Sci Eng.* – 2010. – Vol. 30. – P. 503–508.
17. Chitosan/polyethylene glycol diacrylate films as potential wound dressing material / Z. Zhang, D. Yang, J. Nie // *Int J Biol Macromol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 456–462.
18. Chitosan-hyaluronic acid hybrid film as a novel wound dressing: in vitro and in vivo studies / H. Xu, L. Ma, H. Shi [et al.] // *Polym Adv Technol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 869–875.
19. Cho Y W. Water-soluble chitin as a wound healing accelerator / Y. W. Cho, Y. N. Cho, S. H. Chung [et al.] // *Biomaterials.* – 1999. – Vol. 20. – P. 2139–2145.
20. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation / M. A. Loots, E. N. Lamme, J. R. Mekkes [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 1999. – Vol. 291. – P. 93–99.
21. Cytotoxicity and wound healing properties of PVA/ws-chitosan/glycerol hydrogels made by irradiation followed by freezethawing / X. Yang, K. Yang, S Wu [et al.] // *Radiat Phys Chem.* – 2010. – Vol. 79. – P. 606–611.
22. Development of a chitosan-based wound dressing with improved hemostatic and antimicrobial properties / Ong Shin-Yeu, Wu Jian, Shabbir M. Mochhala // *Biomaterials.* – 2008. – Vol. 29. – P. 4323–4332
23. Development of chitosan sponges for buccal administration of insulin / A. Portero, D. Teijeiro-Osorio, M. J. Alonso [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2007. – Vol. 68. – P. 617–625.
24. Development of mucoadhesive thiolated chitosan nanoparticles for biomedical applications / A. Anitha, N. Deepa, K.P. Chennazhi [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2010.
25. Development of N, O-(carboxymethyl) chitosan/collagenmatrixes as a wound dressing / R. N. Chen, G. M. Wang, C. H. Chen [et al.] // *Biomacromolecules.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1058–1064.
26. Effect of chitosan acetate bandage on wound healing in infected and noninfected wounds in mice / M. Burkatovskaya, A. P. Castano, T. N. Demidova-Rice [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2008. – Vol. 16. – P. 425–431.
27. Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice / K. Mizuno, K. Yamamura, K. Yano [et al.] // *Biomed Mater Res.* – 2003. – Vol. 64A. – P. 177–1781.
28. Effects of different sterilization methods on the morphology, mechanical properties and cytotoxicity of chitosan membranes used as wound dressings / P. R. Marreco, P. L. Moreira, S. C. Genari [et al.] // *Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2004. – Vol. 71B. – P. 268–277.
29. Electrospinning of carboxymethyl chitin/poly(vinyl alcohol) nanofibrous scaffolds for tissue engineering applications / K. T. Shalumon, N. S. Binulal, N. Selvamurugan [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2009. – Vol. 77. – P. 863–869.
30. Electrospun nano-fibre mats with antibacterial properties from quaternized chitosan and poly (vinyl alcohol) / M. Ignatova, K. Starbova, N. Markova [et al.] // *Carbohydr Res.* – 2006. – Vol. 341. – P. 2098–2107.
31. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection / S. Meaume, D. Vallet, M. N. Morere // *Wound Care.* – 2005. – Vol. 14. – P. 409–411.
32. Experimental study of newly developed bilayer artificial skin / S. Suzuki, K. Matsuda, N. Isshiki // *Biomaterials.* – 1990. Vol 11. – P. 356–360.
33. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing / Fwu-Long Mi, Shin-Shing Shyu, Yu-Bey Wu [et al.] // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 22. – P. 165 – 173

34. Fabrication of chitosan/silk fibroin composite nanofibers for wound-dressing applications / Z. X. Cai, X. M. Mo, K. H. Zhang [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2010. – Vol. 11. – P. 3529–3539.
35. Fabrication, structure, and properties of chitin whisker-reinforced alginate nanocomposite fibers / A. Watthanaphanit, P. Supaphol, H. Tamura [et al.] // *Appl Polym Sci.* – 2008. – Vol. 110. – P. 890–899.
36. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation // V. Falanga // *Blood Cells Dis.* – 2004. – Vol. 32. – P. 88–94.
37. Faster healing and less pain in skin biopsy sites treated with an occlusive dressing / A. J. Nemeth, W. H. Eaglstein, J. R. Taylor [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1991. – Vol. 127. – P. 1679 – 1683
38. Flexible chitin films as potential wound-dressing materials: wound model studies / N. L. B. M. Yusof, A. Wee, L. Y. Lim [et al.] // *Biomed Mater Res.* – 2003. – Vol. 66A. – P. 224–232.
39. GAG-augmented polysaccharide hydrogel: A novel biocompatible and biodegradable material to support chondrogenesis / V. F. Scchriest, Y. J. Miao, C. Niyibizi [et al.] // *Journal of Biomedical Material Research.* – 2000. – Vol. 49(4). – P. 534–541.
40. Gallico G. G., Skin substitutes/ G.G.Gallico // *Clin. Pihst. Surg.* – 1990. – Vol.17. – P. 519–526.
41. Gel characterization and in vivo evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan / J. H. Sung, M. R. Hwang, J. O. Kim [et al.] // *Int J Pharm.* – 2010. – Vol. 392 – P. 232–240.
42. Glycosaminoglycan hydrogel films as biointeractive dressings for wound healing / K. R. Kirker, Y. Luo, J. H. Nielson [et al.] // *Biomaterials.* – 2002. – Vol.23. – P. 3661–3671.
43. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells / N. E. O'Connor, J. B. Mullikin, S. S. Banks [et al.] // *Lancet.* – 1981. – Vol. 317. – P. 75–78.
44. Han S. S. Topical formulations of water-soluble chitin as a wound healing assistant evaluation on open wounds using a rabbit ear model / S. S. Han // *Fibers Polym.* – 2005. – Vol. 6. – P. 219–223.
45. Hinnman C. D. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds / C. D. Hinnman, H. I. Maibach // *Nature.* – 1963. – Vol. 200. – P. 377–378.
46. Husain M.T. Report on evaluation of hydron as burn wound dressing / M. T. Husain, M. Akhtar, N. Akthar // *Burns.* – 1983. – Vol.9. – P.330 – 334.
47. Hutchinson J. J. A prospective clinical trial of wound dressings to investigate the rate of infection under occlusion / J. J. Hutchinson // *Proceedings: advances in wound management.* London, England MacMillan. – 1993. – P. 93–96.
48. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings / K. Murakami, H. Aoki, S. Nakamura [et al.] // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31. – P. 83–90.
49. In vitro degradation behavior of freeze-dried carboxymethyl-chitin sponges processed by vacuum-heating and gamma irradiation / K. Muramatsu, S. Masuda, Y. Yoshihara [et al.] // *Polym Deg Stab.* – 2003. – Vol. 81. – P. 327–332.
50. Influence of glycosaminoglycans on the collagen sponges component of a bilayer artificial skin / K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki [et al.] // *Biomaterials.* – 1990. – Vol. 11. – P. 351–355.
51. Intermolecular interactions in electrospun collagenchitosan complex nanofibers / Z. Chen, X. Mo, C. He [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2008. – Vol. 72. – P. 410–8.
52. Jones A. M. Are modern wound dressings a clinical and cost-effective alternative to the use of gauze? / A. M. Jones, L. San Miguel // *Wound Care.* – 2006. – Vol. 15. –P. 65–69.
53. Majno G. The healing hand: man and wound in the ancient world / G. Majno // Cambridge (Mass) Harvard University Press. – 1975.
54. May S. R. The future of skin banking/ R. S. May, J. Butt // *Care Rehabil.* – 1990. – Vol.11. – P. 48–46.
55. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers / B. Cullen, R. Smith, E. McCulloch [et al.] // *Wound Repair Regen* - 2002. – Vol. 10. – P. 16–25.
56. Metalloproteinases as targets for anti-inflammatory drugs / K. M. K. Bottomley, D. Bradshaw, J. S. Nixon // Basel: Birkhauser. – 1999.
57. Mian M. Collagen as a pharmacological approach in wound healing / M. Mian, Beghe,

- E. Mian // *Int J Tissue React.* – 1992. – Vol. 14(Suppl). – P. 1–9.
58. Motta G. The Kestrel wound product sourcebook / G. Motta // Bristol, Vermont Kestrel Health Information Inc. – 2005.
59. Muzzarelli, R. Chitosan Chemistry: Relevance to the Biomedical Sciences In Polysaccharides I / R. Muzzarelli, C. Muzzarelli // Springer: Berlin/Heidelberg. – 2005. – Vol. 186. – P. 151–209.
60. Neumann P. M. Gelatin-based sprayable foam as a skin substitute / P. M. Neumann, B. Zur, Y. Ehrenreich // *J Biomed Mater Res.* – 1981. – Vol. 15. – P. 9–18
61. Norfloxacin-loaded chitosan sponges as wound dressing material / E. B. Denkbas, E. Ozturk, N. Ozdem [et al.] // *J Biomater Appl* – 2004. – Vol. 18. – P. 291–303.
62. Novel carboxymethyl chitin nanoparticles for cancer drug delivery applications / A. Dev, J. C. Mohan, V. Sreeja [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2010. – Vol. 79. – P. 273–279.
63. Novel carboxymethyl derivatives of chitin and chitosan materials and their biomedical applications / R. Jayakumar, M. Prabakaran, S. V. Nair [et al.] // *Prog Mater Sci.* 2010. – Vol. 55. – P. 675–709.
64. Overview of matrix metalloprotease modulation and growth factor protection in wound healing / L. G. Ovington // Part 1. *Ostomy Wound Manage.* – 2002. – Vol. 48 (6 Suppl). – P. 3–7.
65. Ovington L. G. Hanging wet-to-dry dressings out to dry / L. G. Ovington // *Home Healthc Nurse.* – 2001. – Vol. 19. – P. 477–483.
66. Ovington L. G. Wound care products: how to choose / L.G. Ovington // *Adv Skin Wound Care.* – 2001. – Vol. 14. – P. 259–264.
67. Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process / Masayuki, Ishihara, Kuniaki [et al.] // *Biomaterials.* – 2002. – Vol. 23(5). – P. 833–840.
68. Pluronic F-127 gel preparation as an artificial skin in the treatment of third-degree burns in pigs / R. M. Nalbandian, R. L. Henry, K. W. Balko [et al.] // *J Biomed Mater Res.* – 1987. – Vol. 21. – P. 1135–1148.
69. Prabakaran M. Chitosan derivatives as promising materials for controlled drug delivery / M. Prabakaran // *Biomater Appl.* – 2008. – Vol. 23. – P. 5–36.
70. Prabakaran M. Chitosan-based particles as controlled drug delivery systems / M. Prabakaran, J. F. Mano // *Drug Deliv.* – 2005. – Vol. 12. – P. 41–57.
71. Preparation and characterization of novel α -chitin-hydroxyapatite composite membranes for tissue engineering applications / K. Madhumathi, N. S. Binulal, H. Nagahama [et al.] // *Biol Macromol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1–5.
72. Preparation and characterization on mechanical and antibacterial properties of chitosan/cellulose blends / Yu-Bey, Wu, Shu-Huei, Yu, Fwu-Long, Mi [et al.] // *Carbohydrate Polymers.* – 2004. – Vol. 57 (7). – P. 435–440.
73. Preparation of chitosan and its study on medicament / Lai, ling-yan, Suyuan-fen [et al.] // *Journal of Chinese Biochemical Drug.* – 1999. – Vol. 20 (4). – P. 204–205.
74. Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator / D. K. Kweon, S. B. Song, Y. Y. Park // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1595–1601.
75. Prompt long-term functional replacement of skin / I. V. Yannas, J. F. Burke, M. Warpehoski [et al.] // *Trans Am Sot Artif Int Organs.* – 1981. – Vol. 27. – P. 19–23.
76. Randolph May S. The Effects of Biological Wound Dressings on the healing process / S. Randolph May // *Clinical Materials.* – 1991. – Vol. 8. – P. 243–249.
77. Single step electrospinning of chitosan/poly (caprolactone) nanofibers using formic acid/acetone solvent mixture / K. T. Shalumon, K. H. Anulekha, C. M. Girish [et al.] // *Carbohydr polym.* – 2010. – Vol. 80. – P. 413–9.
78. Steele K. Cadexomer iodine in the management of venous leg ulcers in general practice / K. Steele, G. Irwin, N. Dowde // *Practitioner.* – 1996. – Vol. 230. – P. 63–68.
79. Studies on nerve affinity of chitosan-derived materials / G. HaiPeng, Z. Yinghui, L. Jianchun [et al.] // *Journal of Biomedical Material Research.* – 2000. – Vol. 52 (2). – P. 285–295.
80. Suitability of gamma irradiated chitosan based membranes as matrix in drug release system / M. H. Casimiro, M. H. Gil, J. P. Leal // *Int J Pharm.* – 2010. – Vol. 395. – P. 142–6.
81. The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action / B. Cullen, P. W. Watt, C. Lundqvist [et al.] // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2002. – Vol. 34. – P. 1544–56.

82. The role of poly(ethylene glycol) in the formation of silver nanoparticles / C. Luo, Y. Zhang, X. Zeng [et al.] // *J Colloid Interface Sci.* – 2005. – Vol. 288. – P. 444–8.
83. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns / N. Boucard, C. Vitona, D. Agayb [et al.] // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28. – P. 3478–88.
84. Vachon D. J. Novel sulfonated hydrogel composite with the ability to inhibit proteases and bacterial growth / D. J. Vachon, D. R. Yager // *Biomed Mater Res.* – 2006. – Vol. 76. – P. 35–43.
85. Water absorbing and antibacterial properties of N-isopropyl acrylamide grafted and collagen/chitosan immobilized polypropylene nonwoven fabric and its application on wound healing enhancement / C. C. Wang, C. H. Su, C. C. Chen // *Biomed Mater Res.* – 2008. – Vol. 84A. – P. 1006–17.
86. Willoughby D. A. Inducible enzymes in the inflammatory response. D. A. Willoughby, A. Tomlinson // Basel, CH: Birkhauser Verlag. – 1999.
87. Winter G. D. Formation of scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig / G. D. Winter // *Nature.* – 1962. – P.193:293–4.

**МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОЖИ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Погорелов М. В., Корниенко В. В., Ткаченко Ю. А., Олешко А. Н.
Сумский государственный университет
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007*

На современном этапе развития медицины лечение повреждений кожи невозможно без использования медицинских средств, действие которых направлено на нормализацию микроокружения раны, ускорение ее заживления и предупреждение осложнений. В этом обзоре рассмотрены этапы развития тактики для лечения повреждений кожи, представлена информация о наиболее распространенных материалах, которые используются в современной хирургии. Так же мы сравнили эти медицинские средства, учитывая их эффективность, побочные действия и фармакоэкономические показатели. Отдельное место отведено обзору материалов на основе хитозана – производного от хитина, который является биологически активным полимером и на основе которого были синтезированы коммерческие и экспериментальные материалы, используемые в хирургической практике. Проанализированные источники свидетельствуют о возможности широкого применения производных хитозана как с целью оптимизации и стимуляции процесса заживления раны, так и для предупреждения осложнений, таких, как инфицирование, образование рубцов и хронизация процесса.

Ключевые слова: дефекты кожи, медицинские средства, хитин, хитозан.

**MATERIALS TO THE SKIN DEFECTS:
CHITOSAN DERIVATIVES AND PERSPECTIVES FOR THEIR APPLICATION
(LITERATURE REVIEW)**

*Pogorielov M. V., Kornienko V. V., Tkachenko Yu. A., Oleshko O. M.
Sumy State University
2 Rymyskogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007*

Nowadays it is impossible to treat the skin defects without certain medicines. These drugs are aimed to normalise the microenvironment, enhance the healing process and prevent further complications. The literature review analyzes the steps how wound therapy develops. It also informs about the widely applied materials in surgery and compares these materials due to their efficiency, side effects and pharmacological and economical features. The part of review is devoted to study chitosan-based materials – a derivative of chitin that is a biologically active polymer. Some commercial and experimental materials have been synthesized from chitin to be later applied in surgery. The references confirm that chitosan derivatives may be widely applied both to optimize and stimulate the healing process, and to prevent complications (infections, scars and the chronic process).

Key words: skin defects, medicines, chitin, chitosan.