

УДК 616.24-018-06:577.118:613.32(043.5)

Abstract**A. V. Kravtsova,****L. Ya. Fedoniuk,***Kharkiv National Medical**University, 4 Lenina ave.,**Kharkiv 24089, Ukraine;**Ternopil State Medical University**named after I. Horbachevsky,**1 Maydan Voli, Ternopil 46001,**Ukraine***CEREBRO-SPINAL FLUID CHANGES AFTER THE USAGE OF DIFFERENT DURAPLASTY GRAFTS**

An ideal material for duraplasty has not been found yet. Although there is a wide variety of biological and synthetic substitutes that can be used for clinical and experimental purposes for the dural closure. Chitosan is one of promising materials for dural graft. Some researches show significant antibacterial properties, which depend on molecular weight and deacetylation degree.

In this article the liquor compound has been studied in early and late postoperative periods after duraplasty by using autofascia, commercial collagen-based graft and innovative chitosan-based material. Duraplasty was performed by applying these materials to 90 rabbits. The liquor compound was studied in 2 weeks, 2 months and 6 months after the operation had been performed. Our data show that autofascia used for duraplasty leads to increasing of specific gravity and protein level, decreasing of pH and glucose level and also to extreme increase of cells, mostly neutrophils. Artificial materials, both collagen- and chitosan-based, did not change liquor extremely and all changes returned to normal condition in 2 months after operation. Apart from this, all changes after fascia lata usage were observed in 6 months after the performed operation.

Keywords: dura mater, duraplasty, implants, chitosan.

Corresponding author: *anny_k@ukr.net***Резюме****А. В. Кравцова,****Л. Я. Федонюк,***Харківський національний**медичний університет,**проспект Леніна, 4, Харків,**Україна, 24089;**Тернопільський державний**медичний університет**ім. І. Я. Горбачевського,**майдан Волі, 1, Тернопіль,**Україна, 46001***ЗМІНИ В ЛІКВОРІ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ТВЕРДОЇ МОЗКОВОЇ ОБОЛОНКИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

В роботі проведено дослідження змін ліквору у ранній та віддалений післяопераційний період за умов пластики твердої мозкової оболонки аутофасцією, комерційним засобом на основі колагену та інноваційним засобом на основі хітозану. В дослідженні використано 90 кролів, яким проводили пластику твердої мозкової оболонки зазначеними матеріалами. Дослідження ліквору проводили через 2 тижні, 2 та 6 місяців після операції. В результаті дослідження встановлено, що використання аутофасції для пластики дефекту ТМО призводить до зростання питомої ваги ліквору та вмісту білка, зменшення рН та глюкози і вираженого плейоцитозу з переважанням лейкоцитів. Використання штучних матеріалів не призводить до розвитку суттєвих змін ліквору, які повертаються до норми вже через 2 місяці після операції. При цьому при використанні широкої фасції стегна підвищений вміст клітин в лікворі зберігається навіть через 6 місяців після пластики.

Ключові слова: тверда мозкова оболонка, пластика, імпланти, хітозан.

Резюме**А. В. Кравцова,****Л. Я. Федонюк,***Харьковский национальный**медицинский университет,**проспект Ленина, 4, Харьков,**Украина, 24089;**Тернопольский государственный**медицинский университет**им. И. Я. Горбачевского,**Майдан Воли, 1, Тернополь,**Украина, 46001***ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИКВОРЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

В работе проведено исследование изменений ликвора в ранний и отдаленный послеоперационный периоды в условиях пластики твердой мозговой оболочки аутофасцией, коммерческим средством на основе коллагена и инновационным средством на основе хитозана. В исследовании использовались 90 кролей, которым проводили пластику твердой мозговой оболочки указанными материалами. Исследование ликвора проводили через 2 недели, 2 и 6 месяцев после операции. В результате исследования установлено, что использование аутофасции для пластики дефекта ТМО приводит к росту удельного веса ликвора и содержания белка, уменьшению рН и глюкозы и выраженного плейоцитоза с преобладанием лейкоцитов. Использование искусственных материалов не приводит к развитию существенных изменений ликвора, которые возвращаются к норме уже через 2 месяца после операции. При этом при использовании широкой фасции бедра повышенное содержание клеток в ликворе сохраняется даже через 6 месяцев после пластики.

Ключевые слова: твердая мозговая оболочка, пластика, имплантаты, хитозан.

Автор, відповідальний за листування: *anny_k@ukr.net*

Вступ

Необхідність пластики твердої мозкової оболонки (ТМО) виникає за наявності її пошкоджень травматичного генезу а також при операціях з приводу пухлинних утворень із залученням оболонок головного мозку тощо [5, 9]. Класичною методикою пластики ТМО є використання широкої фасції стегна пацієнта. Перевагами даної методики є відсутність імунної реакції на матеріал, простота виконання операції та відсутність фінансового навантаження на пацієнта чи клініку. Проте, наявність додаткової травматизації та можливість післяопераційних ускладнень обмежує використання даної методики [6, 14]. На сьогодні розроблені чисельні засоби медичного призначення, які використовуються для пластики ТМО на основі природних (колаген) та синтетичних матеріалів. Ідеальний імплантат має бути нетоксичним, в першу чергу по відношенню до центральної нервової системи, біосумісним, стимулювати регенерацію, не мати алергенних та антигенних властивостей та мати відносно низьку ціну [3, 11]. Нажаль, більшість доступних матеріалів не володіють в повній мірі всіма зазначеними властивостями, що спонукає до розробки нових імплантатів для пластики ТМО.

Одним з матеріалів, на основі якого можлива розробка біосумісних імплантатів є хітозан та його похідні [7]. Хітозан – природний полісахарид, який є похідним від хітону. Хітозан не має алергенних властивостей, є біосумісним, біодеградує, має антибактеріальні властивості та здатен стимулювати регенерацію. Суттєвою перевагою даного матеріалу є його відносно низька вартість. Дослідження останніх років показали переваги засобів на основі хітозану для пластики шкіри та лікування опіків і трофічних виразок, для пластики кісткової тканини та судин, в якості кровоспинних засобів [12]. Нажаль, є лише поодинокі дані щодо розробок матеріалів на основі хітозану для пластики ТМО.

Тому, **метою** нашої роботи була оцінка реакції спинномозкової рідини на імплантацію інноваційного матеріалу на основі хітозану для пластики твердої мозкової оболонки.

Матеріали та методи дослідження**Синтез матеріалу**

Матеріал для пластики твердої мозкової оболонки отримували з 3 % розчину хітозану (мол. маса 200 кДа, ступінь деацетилювання 80–90 %). Для цього 10 мл 3 % розчину хітозану в 1 % оцтової кислоти виливали на круглу тefлонову підкладку (діаметр підкладки 8 см, висота шару розчину 5 мм), випарювали розчинник при



кімнатній температурі протягом 48–72 годин. Для покращення механічних властивостей і для зниження часу деградації плівки в розчин хітозана додавали частинки хітину (1–2 мм). Співвідношення хітозану і хітину 50:50 і 80:20. Струшуванням гомогенно розподіляли частинки у в'язкому розчині хітозану до отримання однорідної суспензії. Отриману плівку обробляли 5 % розчином NaOH протягом 2 годин, багаторазово промивали дистильованою водою і обробляли гліцерином протягом 30 хвилин для надання еластичності і м'якості (рис. 1).

Дизайн експерименту

З метою порівняння ефективності інноваційного імплантату було проведено експериментальне дослідження на 90 кролях 3–4 місячного віку.

Відповідно до мети та задач дослідження тварини були розділені на 3 серії:

I серія (18 тварин) – пластика ТМО виконувалась із застосування аутогенного трансплантату – широкої фасції стегна.

II серія (36 тварин) – пластика ТМО виконувалась із застосуванням засобу медичного призначення на основі колагену. Тварини даної серії були розділені на 2 групи:

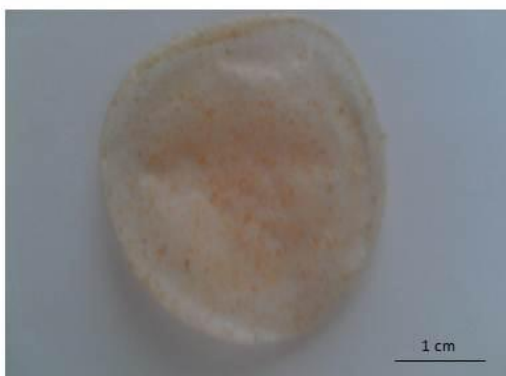
IIa – пластика без фіксації матеріалу,

IIb – пластика з фіксацією матеріалу за допомогою атравматичного шовного матеріалу.

III серія (36 тварин) – пластика ТМО виконувалась із застосування мембрани на основі хітозану, армованої хітином. Тварини даної серії були розділені на 2 групи:

IIIa – пластика без фіксації матеріалу,

IIIb – пластика з фіксацією матеріалу за допомогою атравматичного шовного матеріалу.



А

Методика пластики ТМО

Після загального знеболення, та катетеризації периферичної вени проводили гоління голови від надочного краю черепа до основи вух. Після обробки операційного поля розчином С–4 виконували Т-подібний розріз, спочатку у фронтальній площині між краями вух проведений перед їхньою основою, а потім перпендикулярно до нього у сагітальній площині від лінії першого розрізу по середній лінії майже до перенісся. Трикутні шкірні клапті відсепаровувались у різні сторони. Дугоподібним розрізом на 0.5 см. від місця прикріплення до кістки роз'єднували скроневий м'яз, та відсепаровували респатором разом з окістям у латеральному напрямку, але не більше чим цього вимагає майбутній трепанційний доступ. За допомогою трепана та гострокінцевої фрези 0,5 см в діаметрі, виконували два отвори на 0,5–0,7 см один від одного. Кусачками Люєра та Лістона робили єдиний трепанційний доступ і вирівнювали гострі краї. Рану очищали від стружки та уламків, за потреби проводили гемостаз із діпLOSE. Хрестоподібно розсікали ТМО.

Широку фасцію стегна фіксували до власної ТМО за допомогою атравматичного шовного матеріалу. Матеріал на основі колагену та імплантат на основі хітозану фіксувався за рахунок наявності адгезивних властивостей. З метою порівняння ефективності фіксації мембран у другій підгрупі II та III серії використовували додаткову фіксацію матеріалів за допомогою атравматичного шовного матеріалу. Імплантат заздалегідь формували більший за розмір дефекту, його укладали між непошкодженою ТМО і внутрішньою поверхнею кістки (Рис. 1 В).



В

Рисунок 1 – Зовнішній вид хітин-хітозанової мембрани (А) та інтраоперативний вигляд пластики ТМО в експерименті із застосуванням штучного матеріалу (В): 1) край дефекту кістки; 2) краї дефекту ТМО; 3) хітин-хітозанова мембрана

Після виконання пластики без закриття кісткового дефекту проводили ушивання м'язу і переходили на протилежну частину голови де виконували за тими ж етапами пластику ТМО. Операцію завершували накладанням вузлових швів на шкіру та накладанням асептичної пов'язки.

Тварин виводили з експерименту через 2 тижні, 2 та 6 місяці після проведеної пластики.

Дослідження ліквору

Матеріал забирали стерильною голкою шляхом проколу твердої мозкової оболонки на відстані 5–7 мм від краю імплантату.

При аналізі ліквору враховували наступні показники: прозорість, питома вага, рН, загальна кількість білка і глюкози а також клітинний склад осаду.

Результати дослідження та їх обговорення

У тварин перед проведенням операції спинномозкова рідина була прозорою без наявних включень. Питома вага ліквору складала від 1,004 до 1,007, рН – $7,3 \pm 0,3$. Вміст білка та глюкози в досліджуваних зразках становить відповідно $0,27 \pm 0,06$ г/л та $4,2 \pm 0,18$ ммоль/л. Кількість клітин в лікворі була поодинокі та не перевищувала 2×10^6 /л. Серед клітин переважали малі лімфоцити, які несуть імунну функцію. Клітини гострого запалення (нейтрофіли) та еритроцити у здорових тварин в лікворі відсутні.

Через 2 тижні після пластики ТМО клаптем широкої фасції стегна ліквор дещо втрачає прозорість, відмічається зростання питомої ваги до 1,014, що може вказувати як на наявність бактеріального запалення, так і на реакцію на стороннє тіло. Підтвердженням гіпотези про запалення є значне зменшення рН спинномозкової рідини до $6,6 \pm 0,4$. Наявність патологічного процесу запального характеру в субарахноїдальному просторі підтверджується також зростанням вмісту білка до $0,41 \pm 0,04$ г/л та зменшенням концентрації глюкози до $3,47 \pm 0,13$ ммоль/л. Мікроскопія осаду виявила зростання абсолютної кількості клітин до 280×10^6 /л, що характеризується як виражений плейоцитоз та спостерігається при запальних процесах. Бактеріальних клітин мікроскопія не виявила, проте відсоток нейтрофілів склав 65 % від загальної кількості клітин, що опосередковано свідчить про наявність бактеріального запалення. Окрім нейтрофілів, в лікворі тварин було виявлено лімфоцити (23 %), моноцити (7 %) та еритроцити (5 %). Наявність останніх може бути пов'язана з трав-

мою судин під час пластики та процедури ушивання імплантату.

Через 2 місяці після проведення відновлювальної операції відбувається зменшення запальної реакції ліквору, що характеризується нормалізацією питомої ваги, яка склала 1,009. Проте даний показник все ще не досягає рівню здорових тварин. Натомість рН спинномозкової рідини становить $7,2 \pm 0,5$, досягаючи доопераційного рівня. Вміст білка зменшується в порівнянні з попереднім терміном недостоєрно – до 0,38 г/л, натомість відбувається нормалізація рівня глюкози, вміст якої становить 4,12 ммоль/л. Клітинний склад ліквору майже не змінюється у порівнянні з попереднім терміном спостереження – відсоток нейтрофілів складає 57 %, лімфоцитів – 31, моноцитів – 12 %. Натомість мікроскопічне дослідження не виявило наявності еритроцитів в зразках. Не зважаючи на сталість клітинного складу, кількість клітинних елементів значно зменшується у порівнянні з попереднім терміном – до 100×10^6 /л, що відповідає помірному ступеню плейоцитозу.

Через 6 місяців після пластики твердої мозкової оболонки з використанням власної фасції відбувається повна нормалізація показників ліквору у тварин експериментальної серії. Питома вага складає 1,006, рН – $7,4 \pm 0,3$, білок – $0,29 \pm 0,06$ г/л, глюкоза – $4,25 \pm 0,21$ ммоль/л. Кількість клітинних елементів залишається дещо збільшеною – 14×10^6 /л, при цьому переважну більшість – 95 %, складають малі лімфоцити і лише 5 % – нейтрофіли.

Пластика дефекту твердої мозкової оболонки засобом місцевого призначення на основі колагену призводить до менш виражених змін ліквору через 2 тижні у порівнянні з тваринами, у яких використовували широку фасцію стегна. При цьому ми не виявили достовірної різниці між групами з шовною фіксацією та без неї. Питома вага СМР зростає недостоєрно до 1,007 та 1,006 відповідно групам, рН рідини при цьому дещо зменшується, становлячи $6,9 \pm 0,5$ та $6,8 \pm 0,3$. Можливо, використання колагену призводить до стимулювання тканинної імунної відповіді, що призводить до розвитку незначного ацидозу. Рівень білка у лікворі також достовірно зростає і становить $0,36 \pm 0,05$ г/л та $0,38 \pm 0,03$ відповідно групам, що свідчить про наявність запального процесу. Вміст глюкози натомість не змінюється і не перевищує $4,1 \pm 0,09$ ммоль/л. У тварин даної групи спостерігається помірний плейоцитоз зі зростанням



кількості клітин до $110 \times 10^6/\text{л}$ та $150 \times 10^6/\text{л}$ з переважанням лімфоцитів та поодинокими еритроцитами. При цьому кількість останніх значно більша в групі тварин, у яких використовували шовний матеріал для фіксації імплантату. Відсутність нейтрофілів свідчить про відсутність

запального процесу інфекційного генезу. Наявність великої кількості лімфоцитів на фоні зростання кількості білка може свідчити про наявність імунної реакції на введення чужорідного білка, проте ступінь її вираженості є помірною.

Таблиця 1 – Показники аналізу спинномозкової рідини тварин до операції та в різні терміни після пластики ТМО широкою фасцією стегна

Показник	До операції	2 тижні	2 місяці	6 місяців
Питома вага	1,005	1,014*	1,009*	1,006
pH	$7,3 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,4^*$	$7,2 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,3$
Білок (г/л)	$0,27 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,04^*$	$0,38 \pm 0,03^*$	$0,29 \pm 0,06$
Глюкоза (ммоль/л)	$4,2 \pm 0,18$	$3,47 \pm 0,13^*$	$4,12 \pm 0,18$	$4,25 \pm 0,21$
Кількість клітин в 1 літрі	2×10^6	$280 \times 10^{6^*}$	$100 \times 10^{6^*}$	$14 \times 10^6/\text{л}^*$
* $P \leq 0,05$				

Через 2 та 6 місяців спостерігається повна нормалізація всіх основних показників ліквору (табл. 2), окрім кількості клітин в осаді. Так, на другий термін спостереження плейоцитоз становить $45 \times 10^6/\text{л}$ у групі без фіксації імплантату

та $60 \times 10^6/\text{л}$ – у групі із застосуванням шовного матеріалу. Клітинний склад нормалізується до 2 місяця спостереження. Як і у попередньому терміні спостереження, переважаючими елементами в осаді є малі та середні лімфоцити.

Таблиця 2 – Показники аналізу спинномозкової рідини тварин до операції та в різні терміни після пластики ТМО препаратом DURAFORM[®]

Показник	До операції	2 тижні		2 місяці		6 місяців	
		Група Па	Група Пв	Група Па	Група Пв	Група Па	Група Пв
Питома вага	1,005	1,007	1,006	1,003	1,004	1,005	1,007
pH	$7,3 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3^*$	$6,8 \pm 0,5^*$	$7,1 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,3$
Білок (г/л)	$0,27 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,38 \pm 0,03^*$	$0,24 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,04$
Глюкоза (ммоль/л)	$4,2 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,09$	$4,0 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,15$	$4,4 \pm 0,08$	$4,1 \pm 0,19$	$4,0 \pm 0,23$
Кількість клітин в 1 літрі	2×10^6	$110 \times 10^{6^*}$	$150 \times 10^{6^*}$	$45 \times 10^{6^*}$	$60 \times 10^6^*$	$3 \times 10^6/\text{л}$	3×10^6

Використання в якості імплантату хітин-хітозанового композиту не призводить до достовірних змін питомої ваги та pH ліквору, що свідчить про відносну інертність матеріалу. Вміст білка в спинномозковій рідині зростає недостовірно в групі тварин без використання шовного матеріалу та становить $0,3 \pm 0,05$ г/л. При використанні шовної фіксації імплантату відбувається незначне, проте достовірне зростання рівню білка до $0,37 \pm 0,07$ г/л, що можливо є наслідком реакції на шовний матеріал чи додаткову травму ТМО. Рівень глюкози є дещо зменшеним за доопераційний період, що можливо є проявом загальної реакції організму тварин на оперативне втручання. Плейоцитоз відповідає рівню тварин попередньої серії та ста-

новить $95 \times 10^6/\text{л}$ у щурів без використання фіксації та $135 \times 10^6/\text{л}$ – у тварин з фіксацією імплантату, проте головною відмінністю є відсутність еритроцитів у лікворі у групі Пв. Основним клітинним елементом осаду є малі лімфоцити, що свідчить про наявність слабкої імунної реакції на імплантат. Відсутність еритроцитів у тварин групи без застосування шовного матеріалу можливо пов'язана з його атравматичною фіксацією та відсутністю травм судин твердої мозкової оболонки.

Через 2 місяці всі показники ліквору приходять до доопераційного рівня, включаючи кількість клітин в осаді, яка становить $4 \times 10^6/\text{л}$. Цей показник є важливим індикатором безпечності застосування хітин-хітозанового імплантату на



відміну від колаген-вмісного, при використанні якого помірний плейоцитоз зберігається. Через 6 місяців після пластики ТМО показники лікво-

ру достовірно не відрізняються від контролю (табл. 3).

Таблиця 3 – Показники аналізу спинномозкової рідини тварин до операції та в різні терміни після пластики ТМО хітин-хітозановим композитним матеріалом

Показник	До операції	2 тижні		2 місяці		6 місяців	
		Група Па	Група Пв	Група Па	Група Пв	Група Па	Група Пв
Питома вага	1,005	1,007	1,006	1,003	1,004	1,005	1,007
pH	7,3 ± 0,3	7,1 ± 0,4*	6,8 ± 0,5*	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,5	7,3 ± 0,3
Білок (г/л)	0,27 ± 0,06	0,3 ± 0,05*	0,37 ± 0,06*	0,26 ± 0,03	0,24 ± 0,06	0,28 ± 0,06	0,26 ± 0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,2 ± 0,18	3,5 ± 0,10*	3,8 ± 0,05	4,4 ± 0,06	4,1 ± 0,16	4,3 ± 0,11	4,2 ± 0,14
Кількість клітин в 1 літрі	2x10 ⁶	95x10 ⁶ *	135x10 ⁶ *	4x10 ⁶ *	3x10 ⁶ *	2x10 ⁶ /л	2x10 ⁶

Обговорення

Ідеальний матеріал для пластики твердої мозкової оболонки, окрім основної функції із закриття дефекту, має бути біосумісним, не містити алергенів та токсичних складових, стимулювати регенерацію. Крім того бажаний контроль запального процесу та наявність антибактеріальних властивостей [8]. На сьогодні в клінічній практиці застосовують ауто- та ксенотрансплантати а також матеріали на основі синтетичних та природних похідних. На сьогодні використання ауто- та ксенотрансплантатів обмежено через ряд недоліків, що виникають як на етапі забору матеріалу та і після проведення операцій. Більш активно на даний час використовують штучні імплантати, особливо біологічного походження. При цьому чисельні дослідження вказують на наявність ряду ускладнень навіть при застосуванні даних матеріалів [5, 6, 14]. Через значну ціну штучних імплантатів в Україні їх використання обмежене.

Дослідження ефективності матеріалів на основі хітозану для пластики твердої мозкової оболонки є малочисельними. При цьому хітозан

довів свою ефективність при пластиці дефектів шкіри та кісткової тканини, що дозволяє припустити можливість застосування матеріалів на його основі для пластики дефектів ТМО [2, 13]. Нажаль, матеріали на основі чистого хітозану є малостійкими до біодеградації та руйнуються під час фізичного втручання [1, 10]. Тому доцільно використовувати його комплексні з'єднання, зокрема з хітином.

Наші дослідження показали, що хітин-хітозанова мембрана є абсолютно біосумісною та не викликає алергізації та реакції відторгнення імплантату. Подібні результати підтверджені чисельними in-vitro та in-vivo дослідженнями [4, 12]. Хітозан володіє протизапальними та антибактеріальними властивостями, що дозволило значно зменшити запальні прояви в аналізі ліквору та зменшити кількість бактеріальних клітин. Вже через 2 місяці після операції відмічається нормалізація показників спинномозкової рідини, на відміну від серії з використанням широкої фасції стегна та колаген-вмісного матеріалу.

Висновки

1. Використання класичної методики пластики ТМО за допомогою аутофасції призводить до гострої реакції ліквору у ранній післяопераційний період та залишкових явищ у вигляді плейоцитозу.

2. Використання матеріалу на основі хітозану показало незначну реакцію ліквору в ранній післяопераційний період та відсутність ускладнень через 6 місяців після операції. В дослідженні не виявлено достовірної різниці між іннова-

ційним матеріалом та комерційним засобом для пластики ТМО.

3. Дослідження не виявило суттєвої різниці між різними методами фіксації матеріалів для пластики ТМО, окрім незначного зростання вмісту еритроцитів в лікворі в ранній післяопераційний період. Таким чином, вибір методики фіксації матеріалу цілком залежить від клінічної ситуації та не впливає на стан спинномозкової рідини.



References (список літератури)

1. Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010;56(3):290–299.
2. Boucard N, Viton C, Agay D, Mari E, Roger T, Chancerelle Y, Domard A. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns. *Biomaterials.* 2007;28(24):3478–3488.
3. Dehghani F, Annabi N. Engineering porous scaffold using gas-based techniques. *Curr Opin Biotechnol.* 2011;22(5):661–666.
4. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater. Sci. Eng.* 2015;48:651–662.
5. Ellenbogen RG. Duraplasty: A Procedure Not to Fear! *World Neurosurgery.* 2011;75(2):224–225.
6. Fabbri G, Brennan M, Manfredi M, Ban G. Guided bone regeneration technique in the esthetic zone: a novel approach using resorbable PLLA-PGA plates and screw fixation. A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009;29(5):543–7.
7. Francesko A, Tzanov T. Chitin, chitosan and derivatives for wound healing and tissue engineering. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2011;(125):1–27.
8. Lippert-Grüner M, Maegele M, Haverkamp H. [et al.] Health-related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without polytrauma. *Brain Inj.* 2007;21(5):451–455.
9. McCabe C, Warren R. Trauma: An annotated bibliography of the literature - 2001. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2000;18(3):244–249.
10. Muzzarelli RA, Mattioli-Belmonte M, Pugnali A, Biagini G. Biochemistry, histology and clinical uses of chitins and chitosans in wound healing, *EXS.* 1999;87:251–64.
11. Swetha M, Sahithi K, Moorthi A. [et al.] Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* 2010;47(1):1–4.
12. Yang TL. Chitin-based Materials in Tissue Engineering: Applications in Soft Tissue and Epithelial Organ. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(3):1936–1963.
13. Yilmaz E. Chitosan: a versatile biomaterial. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004;553: 59–68.
14. Zang G, Yang W, Jiang Y, Zeng T. Extensive duraplasty with autologous graft in decompressive craniectomy and subsequent early cranioplasty for severe head trauma. *Chinese Journal of Traumatology (English Edition).* 2010;13(5):259–264.

(received 01.12.2015, published online 28.12.2015)**(одержано 01.12.2015, опубліковано 28.12.2015)**