

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОСЛОЙНЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. С. Гуменюк^{1,*}, Д. И. Ушмаров¹, С. Е. Гуменюк¹, Т. В. Гайворонская¹,
А. С. Сотниченко¹, К. И. Мелконян¹, Ю. А. Белич¹, Т. Е. Григорьев²

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

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

Аннотация

Цель. Сравнительная оценка эффективности разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено в период с 2018 по 2019 г. Было изучено влияние на ткани разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана (образцы № 1с и № 2с), осевая часть которых модифицировалась путем введения 10 % водного раствора йодопирона. В качестве контроля служили известные раневые покрытия «Альвостаз» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) и «Желатамп» (Gelatamp — Rоеко, Германия). Работа проведена на 26 кроликах-самцах породы «Шиншилла» десятимесячного возраста с массой тела 2500 (±50) г на модели как асептического, так и гнойно-воспалительного процесса в лунке зуба после его экстракции (всего 8 серий экспериментов). Для модели гнойно-воспалительного процесса после экстракции зуба в лунку вводилась бактериальная культура *Ps. aeruginosa* в концентрации 10⁹ КОЕ/мл за 3 суток до внедрения образца раневого покрытия. Указанные раневые покрытия (на основе хитозана № 1с и 2с, «Альвостаз» и «Желатамп») вводились в лунку удаленного зуба на 7 суток. В течение послеоперационного периода животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище. Забор материала для исследования проводился в условиях операционной на 7-е сутки.

Результаты. В ходе сравнительной оценки выявлена высокая эффективность раневых покрытий на основе хитозана в экспериментах на животных (кролики), в большей степени образца № 2с. Разработанные раневые покрытия обеспечивали каркасную функцию, обладали фитильностью, биodeградируемостью и способностью быть матрицей-носителем для введенного в их структуру лекарственного препарата.

Заключение. Предложенные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали достаточную эффективность на модели раневого процесса в лунке удаленного зуба. Образец № 2с признан оптимальным для инфицированных и гнойных ран, так как за счет плотного внешнего слоя конструкция длительное время сохраняет каркасные функции, обеспечивая адекватное дренирование патологического очага. Образец № 1с признан более перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия к окружающим тканям, обеспечивающая герметичность и сохранение в ране кровяного сгустка.

Ключевые слова: раневые покрытия, хитозан, полимерные материалы, биополимер, стоматология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Белич Ю.А., Григорьев Т.Е. Перспективы применения многослойных раневых покрытий на основе хитозана в стоматологической практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 27–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-27-39>

Поступила 15.10.2019

Принята после доработки 08.11.2019

Опубликована 20.02.2020

APPLICATION OF MULTI-LAYER CHITOSAN-BASED WOUND DRESSINGS IN DENTISTRY

Alexandr S. Gumenyuk^{1,*}, Denis I. Ushmarov¹, Sergey E. Gumenyuk¹, Tatyana V. Gaivoronskaya¹, Alexandr S. Sotnichenko¹, Karina I. Melkonyan¹, Yulia A. Belich¹, Timofey E. Grigoriev²

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

²National Research Centre “Kurchatov Institute”,
Akademika Kurchatova pl., 1, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Aim. To experimentally evaluate the efficacy of multi-layer chitosan-based wound dressings developed for dental purposes.

Materials and Methods. Over the period from 2018 to 2019, an experimental study was conducted to evaluate the efficacy of multi-layer chitosan-based wound dressings developed for dental practice. Two types of dressings (No. 1c and 2c), the central part of which was modified with the introduction of a 10% iodopyron solution, were compared with the widely-used wound dressings Alvostaz (NKF Omega-Dent LLC, Russia) and Gelatamp (Roeko, Germany). The work involved 26 male Chinchilla rabbits, ten months old and weighing 2500 (±50) g. Evaluation of the efficacy of the wound dressings under study was carried by modelling the conditions of both aseptic and purulent-inflammatory processes (a total of 8 series of experiments). In experiments modelling the purulent-inflammatory process, a *Ps. aeruginosa* bacterial culture at a concentration of 10⁹ CFU/ml was introduced into the alveolar socket after tooth extraction, 3 days before the application of a wound dressing sample. The dressings under study were applied on the wound for the period of 7 days. During the observation postoperative period, the animals were provided with free access to water and food. The sampling of the material for the study was carried out in the operating room on day 7.

Results. According to the experimental results, chitosan-based wound dressings (No. 2c in particular) demonstrated high efficacy in experiments on animals (rabbits). The developed wound dressings perform mechanical protection and exhibit fuse effects, as well as are characterized by biodegradability and the ability to deliver medical agents contained therein to the damaged tissue.

Conclusion. The proposed chitosan-based wound dressings showed sufficient efficiency on the modelled wound process in the alveolar socket of an extracted tooth. Dressing No. 2c was recognised to be optimal for infected and purulent wounds. This dressing has a dense outer layer, which structure retains frame functions for a long time, thus providing proper drainage of the pathological focus. Dressing No. 1c was established to be promising in cases without

inflammatory processes in the extracted tooth socket, where high adhesion to surrounding tissues is initially required for ensuring the tightness and preservation of a blood clot in the wound.

Keywords: wound dressings; chitosan; polymeric materials; biopolymer; dentistry

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

For citation: Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Gaivoronskaya T.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Belich Yu.A., Grigoriev T.E. Application of multi-layer chitosan-based wound coatings in dentistry. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 27–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-27-39>

Submitted 15.10.2019

Revised 08.11.2019

Published 20.02.2020

Введение

Несмотря на значительный диапазон лечебных воздействий, используемых при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, далеко не всегда удается добиться эффективного подавления инфекции и адекватной регенерации в исходе патологического процесса [1]. Разработка оптимальных раневых покрытий, способствующих максимально быстрой и полной репарации поврежденных структур, является актуальной проблемой в современной медицине. В научных статьях, монографиях и патентах представлен широкий спектр материалов, используемых для создания раневых покрытий. В настоящее время описано более чем 400 разнообразных видов губок, пленок, комбинированных имплантов на основе коллагена, желатина, окисленной целлюлозы, крахмала и др. [2–6].

Среди известных биodeградируемых синтетических и природных материалов нового поколения особое место занимает хитозан — производное природного полисахарида хитина, получаемого его частичным деацетилированием, состоящее из остатков D-глюкозаминных и N-ацетил-D-глюкозаминных звеньев, соединенных β-1,4-гликозидными связями. Очень перспективным является разработка биотехнологических раневых покрытий на основе хитозана, который, в зависимости от молекулярной массы и трехмерной структуры, способен менять свои физико-химические и прочностные свойства от состояния гидрогеля до плотной каркасной конструкции с различной степенью набухания и водопоглощения и выполнять при этом функцию депо введенного в него лекарственного средства. Перспективность его применения обуславливается рядом характеристик, которые присущи данному полимеру и материалам на его основе: биосовместимость, минимальное количество побочных эффектов, высокая ранозаживляющая активность, влаго- и воздухопроницаемость, высокая пористость, механическая

стабильность с одновременной пластичностью материала, контролируемый период биорезорбции в организме и возможность представлять собой биodeградируемое депо-носитель лекарственных форм [7, 8]. Последовательная биodeградация хитозана в зоне альтерации, наряду с диффузией через набухшие стенки гидрогеля, способствует высвобождению иммобилизованного фармакологического средства постепенно, в контролируемые временные интервалы, с последующим замещением собственными нативными клетками и тканями, благодаря чему создается этапная пролонгированная медикаментозная терапия в соответствии с патофизиологическими процессами в ране. Ряд авторов также утверждает о высоких антимикробной и гемостатической активностях хитозана и его производных [9–11].

Таким образом, раневые покрытия, синтезируемые на его основе, отличает поливалентность действия.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проведено на 26 кроликах-самцах десятидневного возраста с массой тела 2500 (±50) г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.), вступил в силу 1 августа 2015 г.

Экспериментальными образцами для сравнения служили специально разработанные на базе НИЦ «Курчатовский институт» многослойные раневые покрытия на основе хитозана типа «ядро-оболочка» с молекулярной массой 600 кДа, пористостью 98 % и величиной пор: у более

плотного ядра 20–45 мкм, а у оболочки, которая была более рыхлой, — 70–200 мкм; различные по своей конструкции, с введенным 10 % водным раствором йодопирона в рыхлой части образцов (рис. 1).

Пористые материалы были получены с применением технологии лиофильной сушки растворов хитозана. Особенностью материалов ядра и оболочки была характерная форма пор — в образце № 1с внешняя оболочка имела изотропные поры, в то время как ядро состояло из пор, ориентированных продольно оси цилиндра.

В образце № 2с первоначально поры были ориентированы продольно оси цилиндра.

В качестве контрольной группы препаратов были выбраны два известных раневых покрытия: «Альвостаз» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) и «Желатамп» (Gelataмп — Roeko, Германия).

В асептических условиях и под общей анестезией (премедикация: атропина сульфата 0,1 мг/кг, преднизолона 0,1 мг/кг, «седамидин» 0,05 мг/кг мл и анестезия: «Телазола» 0,05 мг/кг в/м) по разработанной методике животное фиксировали на операционном столе в положении «на боку». После подготовки операционного поля (трехкратная обработка периоральной области 5 % водным раствором йодопирона, однократно — слизистую ротовой полости 3 % водным раствором хлоргексидина биглюконата) производили экстракцию верхнего центрального резца (правого или левого) и в лунку на заданную глубину вводили исследуемые и контрольные образцы.

Оценка эффективности всех 4 видов раневых покрытий проводилась как в условиях асептической раны, так и в условиях гнойно-воспалительного процесса (всего 8 серий экспериментов). В последнем случае после экстракции зуба в лунку вводилась бактериальная культура *Ps. aeruginosa* в концентрации 10^9 КОЕ/мл за 3 суток до внедрения образца раневого покрытия. Слизистую оболочку десны над лункой ушивали наводящими узловыми швами (атравматикой «Пролен» (Prolene) 4/0). Для нивелирования седативного действия введенных препаратов после окончания манипуляций животным вводили «антимедин» 0,05 мг/кг. Для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде вводили «флекспрофен» 2,5 % — 0,08 мг/кг в/м.

В течение послеоперационного периода животное находилось под наблюдением со свободным доступом к воде и пище. Забор материала

для исследования проводился в условиях операционной на 7 сутки.

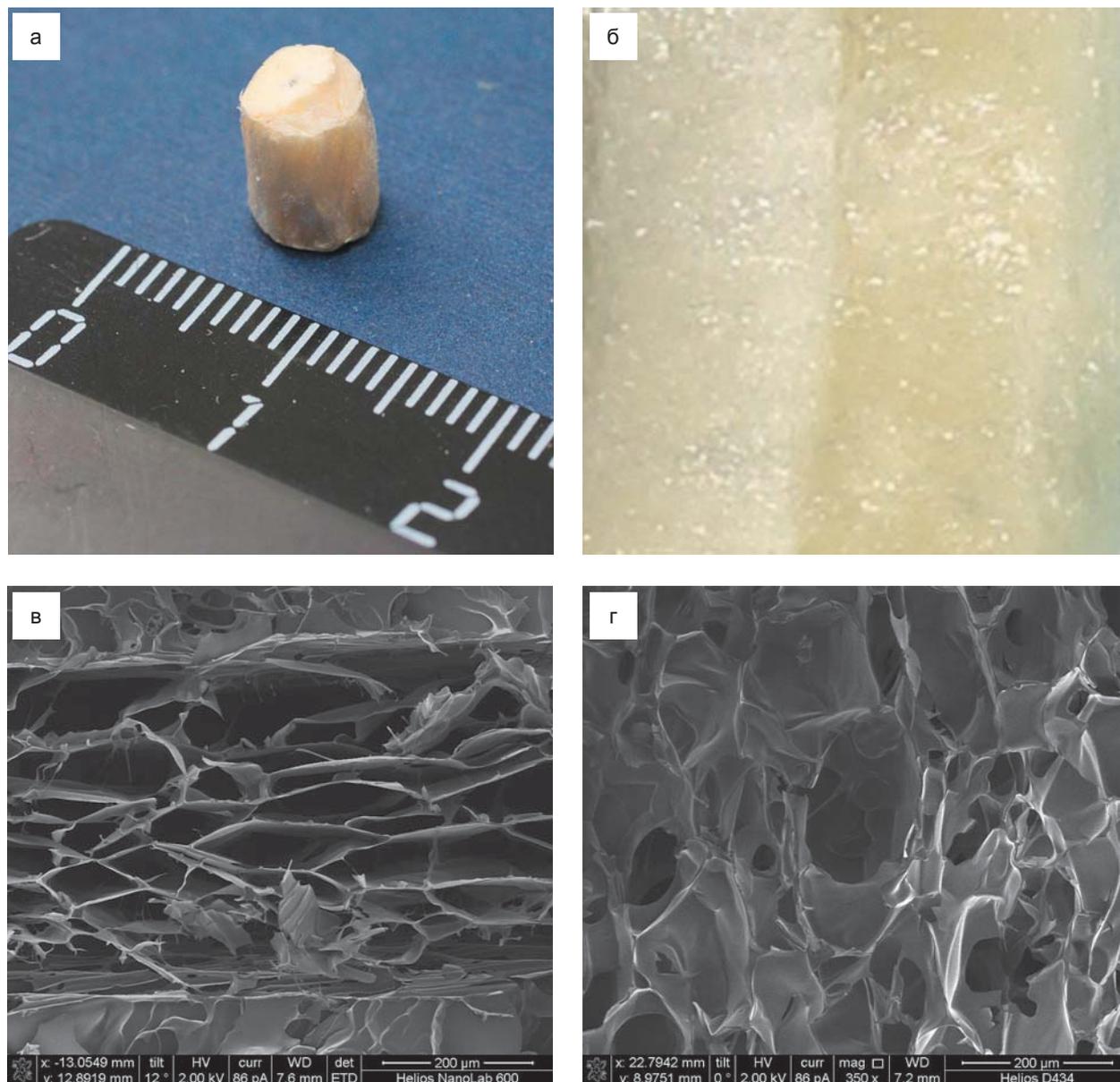
Для предварительного морфологического изучения образцов хитозана препараты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (Histolab, Швеция) в течение 24 часов. Эксплантированные экспериментальные образцы фиксировали в течение 7 дней в 10 % растворе нейтрального формалина (Histolab, Швеция), промывали в проточной воде в течение 60 мин, после чего помещали в декальцинирующий раствор «СофтиДек» (ЭргоПродакшн, Россия), проверяя металлической иглой степень деминерализации в периферических областях каждые 20 мин.

Проводку и заключение в парафин образцов хитозана и эксплантированных материалов проводили автоматическим методом на гистопроцессоре Leica TP1020 (Германия) по стандартной методике. Заливку образцов в парафин с получением парафиновых блоков осуществляли на модульной установке Leica EG1150H (Германия). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм получали на ротационном микротоме Leica RM2235 (Германия) и затем для общегистологической оценки препараты депарафинизировали и гидратировали. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония). Для оценки структурных характеристик препаратов хитозана проводили флуоресцентную микроскопию на микроскопе Olympus IX51 (Япония) при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, основываясь на свойстве аутофлуоресценции материала при данной длине волны.

Морфологическая оценка структур была проведена с использованием сканирующей электронной микроскопии на аппарате Helios NanoLab 450S (SEM) (США).

Результаты и обсуждение

Предварительные экспериментальные исследования образцов хитозана показали высокую биоадгезивность, биodeградируемость, биосовместимость и фитильность. Однако показатели биодеградации и адгезивности напрямую зависели от молекулярной массы образца и особенностей внутренней ориентации пор. Различное соотношение этих показателей, формирующее физические свойства образцов хитозана: механическую прочность, плотность и упругость, обуславливает способность образца к поддержанию исходных формы и размеров в заданный период времени. Было установлено, что указанные образцы хитозана обладали различной скоростью биодеградации — «рыхлый»



- а. Образец № 2 с продольно ориентированными порами (внешний вид до введения йодопирона).
б. Образец № 1 с в продольном разрезе (прослеживаются два типа хитозана) при увеличении $\times 4$.
в. Электронная микроскопия образца с направленными (ориентированными) порами при увеличении $\times 350$.
г. Электронная микроскопия образца с ненаправленными (изотропными) порами при увеличении $\times 350$.

Рис. 1. Экспериментальный многослойный образец раневых покрытий на основе хитозана — образец № 2с (а, б). Электронная микроскопия образцов с направленными (ориентированными) порами (в) и ненаправленными (изотропными) порами (г).

Fig. 1. 2c experimental sample of a multi-layer chitosan-based wound dressing (а, б). Scanning electron microscopy with directed (oriented) (в) and undirected (isotropic) pores (г).

тип хитозана подвергался полной биodeградации на 5–7-е сутки; «плотный» тип — на 12–14-е сутки. Наружный слой образца № 1с был сформирован хитозаном большей пористости («рыхлый» тип), а внутренний содержал более плотный материал. Внешняя оболочка за счет большой

пористости и гигроскопичности обеспечивала высокую адгезию образца с окружающими тканями при введении в зону хирургического вмешательства. Образец № 2с, представлял собой инверсированную конструкцию: его наружный слой был сформирован из более плотного пористого

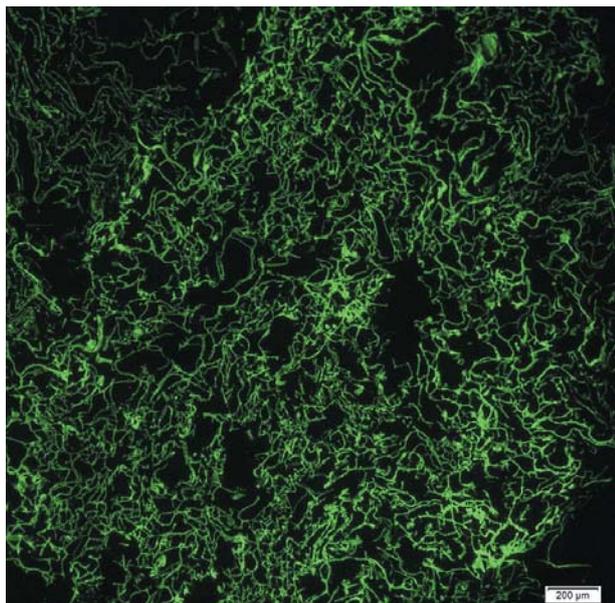


Рис. 2 а. Образец № 1с (поперечный срез) — определяется единая компактная структура материала в центре и рыхлая на периферии. Флуоресцентная микроскопия на микроскопе Olympus IX51 (Япония), аутофлуоресценция хитозана при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, $\times 40$.

Fig. 2 а. 1c sample (cross-section): material structure is compact in the centre and loose in the peripheral. Fluorescent microscopy (Olympus IX51 microscope, Japan). Chitosan autofluorescence at 488 nm without pre-staining, $\times 40$.

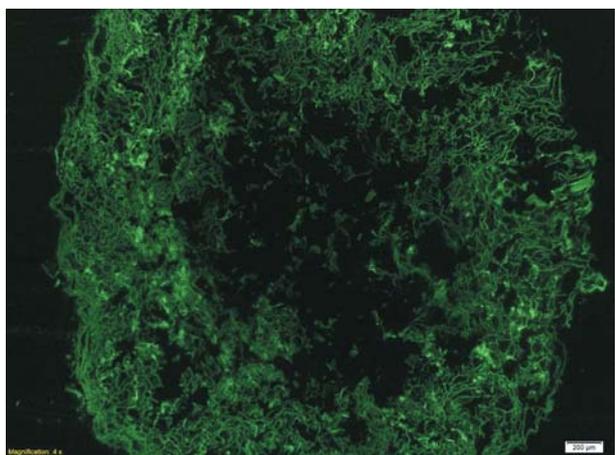


Рис. 2 б. Образец № 2с (поперечный срез) с модифицированной центральной частью. Флуоресцентная микроскопия на микроскопе Olympus IX51 (Япония), аутофлуоресценция хитозана при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, $\times 40$.

Fig. 2 б. 2c sample (cross-section) with modified central part. Fluorescent microscopy (Olympus IX51 microscope, Japan). Chitosan autofluorescence at 488 nm without pre-staining, $\times 40$.

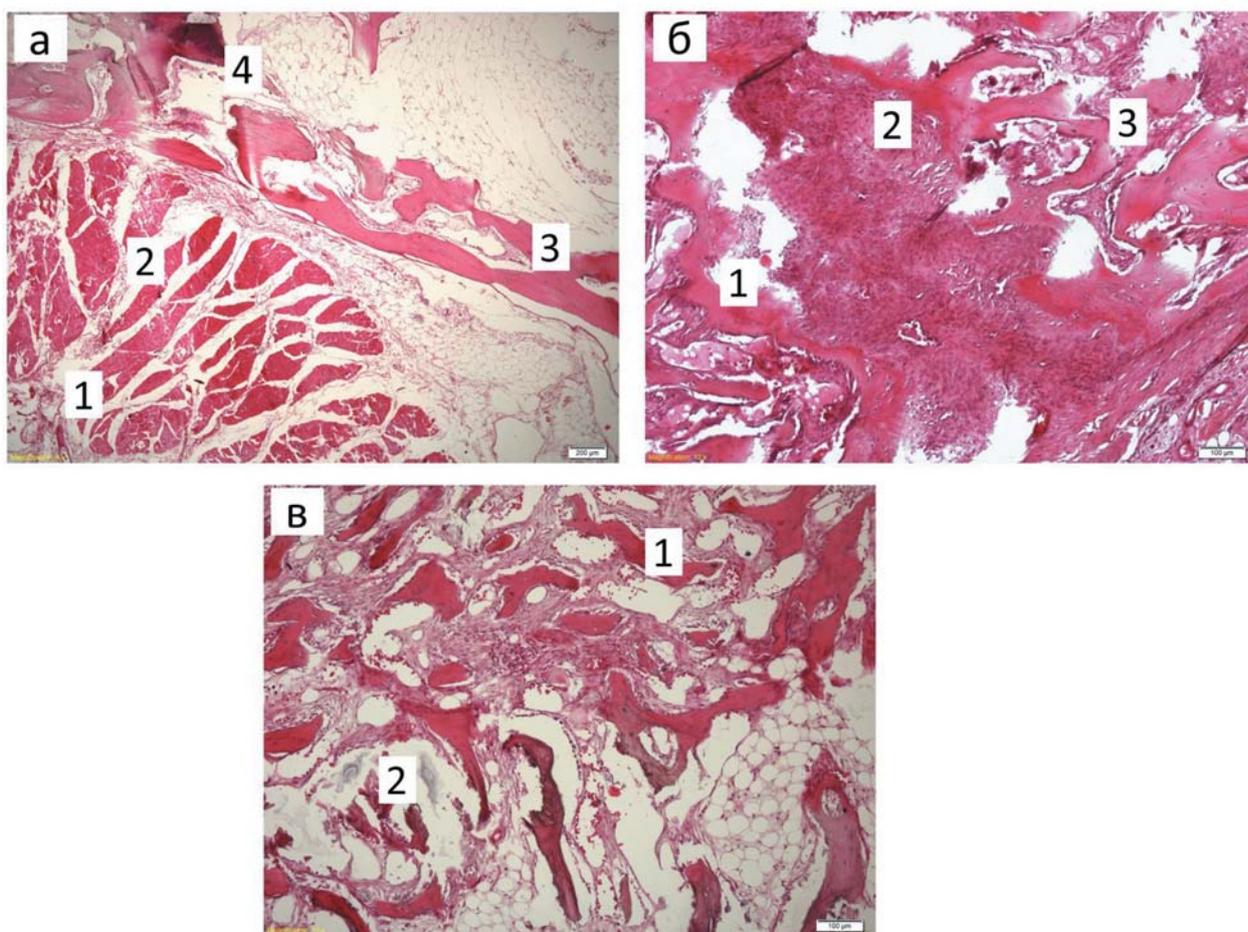
материала, а внутренний обладал большей пористостью за счет модификации (рис. 2).

«Ядро» образцов № 1с и 2с модифицировалось путем введения в центральную часть 10% водного раствора йодопирона. За счет капиллярного эффекта препарат проникал в глубь образца, приводил к набуханию и повышению эластичности хитозана в этой области, последующая сушка образца за счет поверхностного натяжения раствора приводила к образованию в центральной (осевой) зоне пор большего диаметра, что и обеспечивало пролонгированный антисептический и дренирующий эффекты. Внешняя, немодифицированная оболочка биоматериала, обеспечивала его адгезивную (образец № 1с) или каркасную (образец № 2с) функцию.

В ходе оценки образцов хитозана выявлена их высокая эффективность при применении в качестве раневого покрытия в экспериментах на животных (кролики). Разработанные раневые покрытия обеспечивали каркасную функцию, обладали фитильностью, биodeградируемостью и способностью быть матрицей-носителем для введенного в их структуру лекарственного препарата. В то же время следует отметить, что образец № 2с в сравнении с образцом № 1с более эффективно выполнял фитильную функцию благодаря более рыхлой внутренней структуре. В течение первых 3-х суток обеспечивалась полная санация раневой поверхности лунки, далее сохранялось эффективное дренирование. Плотная наружная поверхность конструкции позволяла избежать преждевременной адгезии мягких тканей и на протяжении последующего времени наблюдения. На 7-е сутки от начала эксперимента произошла практически полная биодеградация материала. Отсутствовали воспалительные изменения как в костной, так и в мягких тканях (рис. 4 а). Оба раневых покрытия эффективно обеспечивали противомикробное действие за счет введенного в них 10% водного раствора йодопирона.

Раневое покрытие «Желатамп» удовлетворительно проявило себя в условиях асептической раны, выполняя хорошую каркасную функцию для стабилизации кровяного сгустка. В эксперименте на животных в условиях гнойной раны данное покрытие не обеспечило эффективного противомикробного действия, что подтверждено гистологически (множественные микроабсцессы в мягких тканях (рис. 4 б), несмотря на наличие в своем составе серебра в качестве антисептика.

Раневое покрытие «Альвостаз» по сравнению с образцом хитозана № 1с хорошо обеспечивало каркасную функцию за счет однородной, более плотной волокнистой структуры, так же



- а. Морфологическая картина после введения образца № 2с (слизистая оболочка полости без воспалительных изменений, в подслизистом слое и прилегающей рыхлой волокнистой соединительной ткани, на всем ее протяжении, определяется инфильтрат из лимфоцитов и макрофагов (1); мышечная ткань с признаками отека (2); пластинчатая кость (3); губчатая кость, капилляры гиперемированы, со стазом диаметром 16–80 мкм. Отмечается полная биодеградация хитозана).
- б. Морфологическая картина после введения препарата «Желатамп» (слизистая оболочка полости с частично биодеградированным имплантом (1); микроабсцессы в мягких тканях (2); губчатая кость, капилляры гиперемированы, со стазом (3)).
- в. Морфологическая картина после введения препарата «Альвастаз» (стенка абсцесса (1), состоящая из грануляционной ткани с повышенным количеством клеточных элементов макрофагального ряда и явлениями стаза в тонкостенных капиллярах; имплант (2) биодеградирован; окружающая жировая ткань в состоянии жирового некроза).

Рис. 4. Морфологический анализ тканей на 7-е сутки после имплантации сравниваемых образцов раневых покрытий (окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$).

Fig. 4. Tissue morphological analysis on the 7th day after the implantation of the wound dressings under study (Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

как образец хитозана № 2с. Отмечена практически полная биодеградация материала на 7-е сутки эксперимента. Противомикробное действие оказалось неудовлетворительным — гистологически верифицированы микроабсцессы в зоне внедрения препарата. Подлежащая мышечная ткань ишемизирована, имеются явления венозного стаза и переваскулярной лимфо-макрофагальной инфильтрации (рис. 4 в).

Таким образом, предложенные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали достаточную эффективность на модели раневого процесса в лунке удаленного зуба. Образец № 2с признан более оптимальным, так как за счет плотного внешнего слоя конструкция длительное время сохраняет каркасные функции, обеспечивая адекватное дренирование патологического очага. В то же время «рыхлый» хитозановый

материал, заполняющий внутренний диаметр эндопротеза, подвергается более ранней биодеградации, обеспечивая, с одной стороны, умеренную податливость и эластичность внешнего контура, с другой стороны, за счет трансформации самого хитозана в гель с высокоупорядоченной внутренней наноструктурой мицеллярного типа обеспечивается его пролонгированная функция в качестве матрицы-носителя лекарственных средств, введенных в раневое покрытие при имплантации. Такой тип раневого покрытия наиболее актуален для применения в условиях гнойно-воспалительного процесса.

Образец № 1с признан более перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия к окружающим тканям, обеспечивающая герметичность и сохранение в ране кровяного сгустка. Следует отметить, что за счет быстрой биодеградации внешней оболочки образец утрачивал свою форму и создавались условия для его выхода из лунки зуба на 3–5-е сутки.

Заключение

Анализ полученных в эксперименте данных позволил прийти к заключению: изучаемые экспериментальные материалы на основе хитозана показали высокую ранозаживляющую активность, биосовместимость, биодеградируемость, биоадгезивность и фитильность. Кроме того, в ходе сравнительной оценки образцов хитозана с традиционными раневыми покрытиями («Альвостаз», «Желатамп») в экспериментах на лабораторных животных (кроликах) установлено: раневое покрытие на основе образца хитозана № 2с показало более высокую эффективность как в условиях чистой, так и в условиях гнойной раны (при предварительном введении в раневое покрытие 10% водного раствора йодопирона). За счет модификации раневого покрытия и формирования центральной осевой зоны, обладающей выраженными антисептическими свойствами и более высокой скоростью биодеградации, исследуемый образец является перспективным в стоматологической практике, в частности

при хирургическом лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Внешний каркас образца за счет большей жесткости и более поздних сроков биодеградации обеспечивает адгезию к стенкам раны и дренирование зоны хирургического вмешательства, внутренний «рыхлый» хитозан позволяет реализовать пролонгированное местное фармакологическое действие, являясь депо для медикаментозных средств. В последующем образец полностью подвергается биодеградации, не препятствуя заживлению в зоне хирургического вмешательства. Образец № 1с признан перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия биоматериала с окружающими тканями, что и обеспечивает внешний слой из «рыхлого» типа хитозана.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding from sponsors was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 63 от 21.05.2018.

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 63 of 05/21/2018).

Список литературы

1. Семкин В.А., Кузин А.В., Гурин А.Н., Безруков А.А. Современные раневые покрытия в хирургической стоматологии. *Стоматология*. 2016; (95)4: 87–90. DOI: 10.17116/stomat201695487-90
2. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. *Новости хирургии*. 2018; 26(1): 81–95. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
3. Скрябин К.Г., Михайлов С.Н., Варламов В.П., редакторы. *Хитозан*. М.: Центр «Биоинженерия» РАН; 2013. 593 с.
4. Borda L.J., Macquhae F.E., Kirsner R.S. Wound dressings: a comprehensive review. *Curr. Derm. Rep.* 2016; 5(4): 287–297. DOI: 10.1007/s13671-016-0162-5

5. Легонькова О.А., Алексеев А.А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности. *Вестник Росздравнадзора*. 2015; 6: 66–68.
6. Ярема И.В., Ярема В.И., Валентов А.Ю., Козинда З.Ю., Ерофеев О.О., Просычева О.О. Сравнительная характеристика современных перевязочных средств в комплексном лечении больных с гнойной инфекцией. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(2): 86–91. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-86-91
7. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound. J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
8. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. *Раны и раневые инфекции*. 2019; 6(2): 24–31. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
9. Nasef S.M., Khozemy E.E., Kamoun E.A., El-Gen-di H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO₃/vitamin E for biomedical applications. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2019; 137(15): 878–885. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033
10. He L., Chenyu W., Chen L., Yanguo Q., Zhonghan W., Fan Y., Zuhao L., Jincheng W. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.* 2018; 8(14): 7533–7549. DOI: 10.1039/C7RA13510F
11. Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э. М., Пельтихина О.В., Хорак К.И. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии (обзор литературы). *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(3): 193–198. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198

References

1. Semkin V.A., Kuzin A.V., Gurin A.N., Bezrukov A.A. Methods for alveolar bone density assessment and its value for long-term prosthetic functioning. *Stomatologiya*. 2016; (95)4: 87–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat201695487-90
2. Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Sotnikov K.A., Severinov D.A., Ershov M.P. To the issue of methodology of comparative study of the degree of hemostatic activity of topical hemostatic agents. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26(1): 81–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
3. Skryabin K.G., Mikhailov S.N., Varlamov V.P., editors. *Chitosan*. Moscow: Center “Bioinzhenneriya” RAN; 2013. 593 p. (In Russ.).
4. Borda L.J., Macquhae F.E., Kirsner R.S. Wound dressings: a comprehensive review. *Curr. Derm. Rep.* 2016; 5(4): 287–297. DOI: 10.1007/s13671-016-0162-5
5. Legon'kova O.A., Alekseev A.A. Modern wound dressings: properties and features. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015; 6: 66–68 (In Russ., English abstract).
6. Yarema I.V., Yarema V.I., Valentov A.Yu., Kozinda Z.Yu., Erofeev O.O., Prosycheva O.O. Comparative characteristics of modern dressing in the complex treatment of patients with purulent infection. *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2019; 12(2): 86–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-86-91
7. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound. J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
8. Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A., Krichevskii G.E., Shchedrina M.A., Egorova E.A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. *Rany i Ranevye Infektsii*. 2019; 6(2): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
9. Nasef S.M., Khozemy E.E., Kamoun E.A., El-Gen-di H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO₃/vitamin E for biomedical applications. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2019; 137(15): 878–885. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033
10. He L., Chenyu W., Chen L., Yanguo Q., Zhonghan W., Fan Y., Zuhao L., Jincheng W. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.* 2018; 8(14): 7533–7549. DOI: 10.1039/C7RA13510F
11. Mokhov E.M., Lyubskii I.V., Sergeev A.N., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E. M., Pel'tikhina O.V., Khorak K.I. The Opportunities for developing a new biologically active suture material in surgery (literature review). *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2019; 12(3): 193–198 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198

Вклад авторов**Гуменюк А.С.**

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

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

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

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

Ушмаров Д.И.

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

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

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

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

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

Гуменюк С.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Гайворонская Т.В.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Сотниченко А.С.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Мелконян К.И.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Белич Ю.А.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

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

Григорьев Т.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Author contributions

Gumenyuk A.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives. Conducting research — conducting experiments, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Ushmarov D.I.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives. Conducting research — conducting experiments, data collection, analysis and interpretation. Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version. Resource support of the research — the provision biomaterials and laboratory samples for the research.

Gumenyuk S.E.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Gaivoronskaya T.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Sotnichenko A.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Melkonyan K.I.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Belich Yu.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version. Visualisation — preparation and creation of a published work in terms of visualisation and data display.

Grigoriev T.E.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Гуменюк Александр Сергеевич* — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Контактная информация: e-mail: ataleta@gmail.com; тел.: +7 (918) 155-05-00;

ул. Ленина, д. 71, кв. 20, г. Краснодар, 350000, Россия

Ушмаров Денис Игоревич — ассистент кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Гуменюк Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

ORCID.org/0000-0002-4197-2207

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

ORCID.org/0000-0002-8509-2156

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

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

Alexander S. Gumenyuk* — Research Assistant, Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: ataleta@gmail.com; tel.: +7 (918) 155-05-00;

Lenina str., 71, apt. 20, Krasnodar, 350000, Russia

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

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

ORCID.org/0000-0002-4197-2207

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

ORCID.org/0000-0002-8509-2156

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

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

Белич Юлия Александровна, студентка 5-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Yulia A. Belich, 5th-year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University.

Григорьев Тимофей Евгеньевич — кандидат физико-математических наук, заместитель руководителя по научной работе, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»).

Timofey E. Grigoriev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Head for Research, National Research Center “Kurchatov Institute”.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author