

© Коллектив авторов, 2019  
УДК 616-001.47-092.4:615.281  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14005>  
ISSN – 2073-8137

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН ХИТОЗАН-КОЛЛАГЕНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ С ДИОКСИДИНОМ И ЛИДОКАИНОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

А. И. Бежин<sup>1</sup>, В. А. Липатов<sup>1</sup>, Э. В. Фрончек<sup>2</sup>, А. Ю. Григорьян<sup>1</sup>, М. Д. З. Наимзада<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет, Россия

<sup>2</sup> ООО «ЭверсГруппРус», Москва, Россия

## TREATMENT OF INFECTED WOUNDS WITH A CHITOSAN-COLLAGEN COMPLEX WITH DIOXYDIN AND LIDOCAIN IN THE EXPERIMENTAL CONDITIONS

Bezhin A. I.<sup>1</sup>, Lipatov V. A.<sup>1</sup>, Fronchek E. V.<sup>2</sup>, Grigoryan A. Yu.<sup>1</sup>, Naimzada M. D. Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Russia

<sup>2</sup> LLC «Evers Group Rus», Moscow, Russia

Представлены результаты экспериментальной апробации хитозан-коллагенового раневого покрытия с диоксидином и лидокаином при лечении инфицированных ран. Эксперимент выполнен на крысах породы Вистар, которым моделировалась инфицированная рана. Лечение проводилось ежедневно в течение 15 суток. Установлено, что к 15 суткам раны уменьшились более чем на 98 %, максимальная скорость заживления приходилась на 1–5 сутки. Лейкоцитоз с лимфоцитозом, отмечавшиеся на 1 и 5 сутки, исчезали к 10 дню эксперимента. Обсемененность ран в начале эксперимента составляла  $34,4 \times 10^6$  КОЕ/г, к 15 суткам уменьшалась до  $1,7 \times 10^4$  КОЕ/г. Данные гистологического и морфометрического методов подтверждали, что к 15 суткам фаза экссудации была полностью завершена и пик пролиферативной фазы был пройден. Показатели гидроксипролинового теста показали планомерное увеличение его концентрации, что указывало на активный синтез коллагена в области дефекта.

*Ключевые слова:* лечение ран, раневой процесс, хитозан, коллаген, диоксидин, лидокаин, раневое покрытие, инфицированная рана

This article presents the results of experimental testing of chitosan-collagen wound dressing with dioxydin and lidocain when healing the infected wounds. The experiment was performed on Wistar rats with a modeled infected wound. The treatment was carried out daily for 15 days. The results are evaluated on the basis of planimetric, bacteriological, histological, morphometric, biochemical and hematological methods of research, the data were processed statistically. It was found that by the 15th day the wounds had decreased by more than 98 %, the maximum healing rate was at 1–5 days. Leukocytosis with lymphocytosis, noted on the days 1 and 5, disappeared by the 10th day of the experiment. Wound contamination at the beginning of the experiment was  $34.4 \times 10^6$  CFU/g, by 15 days it decreased to  $1.7 \times 10^4$  CFU/g. The histological and morphometric data confirmed that by 15 days the exudation phase was fully completed and the peak of the proliferative phase was passed. Indicators of hydroxyproline test showed an increase in its concentration, which indicates the active synthesis of collagen in the area of the defect.

*Keywords:* wound treatment, wound process, chitosan, collagen, dioxydin, lidocain, wound covering, infected wound

**Для цитирования:** Бежин А. И., Липатов В. А., Фрончек Э. В., Григорьян А. Ю., Наимзада М. Д. З. ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН ХИТОЗАН-КОЛЛАГЕНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ С ДИОКСИДИНОМ И ЛИДОКАИНОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):159-163. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14005>

**For citation:** Bezhin A. I., Lipatov V. A., Fronchek E. V., Grigoryan A. Yu., Naimzada M. D. Z. TREATMENT OF INFECTED WOUNDS WITH A CHITOSAN-COLLAGEN COMPLEX WITH DIOXYDIN AND LIDOCAIN IN THE EXPERIMENTAL CONDITIONS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):159-163. DOI -<https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14005> (In Russ.)

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза

КОЕ – колониеобразующая единица

**В** структуре пациентов хирургических стационаров в 30–35 % случаях встречаются больные с гнойными заболеваниями мягких тканей [1, 2, 3]. На современном этапе сложно представить себе эффективную терапию гнойного процесса мягких тканей без применения активного дренирования (использование вакуумных систем, аспирационно-озонового дренирования) [3, 4]. Однако нельзя игнорировать применение лечебных раневых повязок с иммобилизованными лекарственными субстанциями. Они удобны в практическом отношении, экономически выгодны, могут применяться как на этапе амбулаторного лечения, так и в полевых условиях [5, 6, 7].

В данном аспекте важную роль играет соответствие требованиям, которые предъявляются к раневым покрытиям: атравматичность, пролонгированность действия, бактерицидность, высокая сорбционная активность, стимуляция процесса регенерации [8, 9, 10]. Для чего необходимо тщательно подбирать комбинацию лекарственных веществ и основу раневого покрытия, на которой они будут иммобилизованы. Одной из таких основ является биологически активный хитозан-коллагеновый полиэлектролитный комплекс, который обладает хорошей воздухопроницаемостью, создавая в то же время препятствие для контаминации раны микроорганизмами [11, 12].

Цель исследования – изучить ранозаживляющее свойство хитозан-коллагенового комплекса с включением лекарственных субстанций антисептика и анестетика при местном воздействии на инфицированную рану в эксперименте и оценить его токсическое воздействие на печень и почки.

**Материал и методы.** Материалом для исследования являлось раневое покрытие в виде высокопористой губки размером 2х2х0,4 см из полиэлектролитного комплекса состава хитозан/коллаген 2:1, способной к биодеградации и включающей в себя диоксидин и лидокаин.

Основные физико-химические характеристики образцов: поверхностная плотность 8–12 мг/см<sup>2</sup>, поглощательная способность по воде (раневому экссудату) 20–30 г/г, или 0,2–0,3 мл/см<sup>2</sup>, pH водной вытяжки 5,4–5,6. Массовые доли диоксида и лидокаина 0,5 и 2,0 % соответственно.

Эксперимент *in vivo* выполнен на 80 белых крысах-самцах породы «Вистар» массой 180–200 г, разделенных на 2 группы по 40 голов. В контрольной группе лечение не проводилось, в опытной группе проводили лечение с помощью исследуемого раневого покрытия.

Для моделирования инфицированной раны под ингаляционным наркозом без соблюдения стерильности на предварительно выбритом участке спины крысы иссекался кожно-подкожный лоскут размером 16х16 мм (таким образом, площадь раны составляла 250±4 мм<sup>2</sup>), далее в течение 3 суток происходила контаминация раны естественным путем, лечение начинали на 4 сутки после моделирования путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану (опытная группа) и фиксации пластырной повязкой (опытная и контрольная группа).

В ходе эксперимента применяли следующие методы исследования: планиметрический метод Л. Н. Поповой (определяли площадь ран, процент уменьшения площади ран и скорость заживления); бактериологический – количественное определение микроорганизмов в 1 г ткани инфильтрата

(КОЕ/г); гистологическое изучение препаратов ран при окраске гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон (световая микроскопия осуществлялась на микроскопе Leica CME), морфометрическое исследование, заключающееся в подсчете клеточных элементов (фибробластов, гранулоцитов, лимфоцитов и макрофагов) в микропрепаратах ран. Биохимические исследования производились автоматическим биохимическим анализатором «ACCENT 200», определяли уровень креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ; при гематологическом исследовании определяли лейкоциты, лимфоциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты с помощью автоматического гематологического анализатора «RT-7600S»; концентрацию гидроксипролина в образцах раневых препаратов изучали с помощью колориметрического метода определения продуктов реакции окисленного гидроксипролина и реактива Эрлиха.

Результаты фиксировали на 1, 5, 10 и 15 сутки (на каждом сроке из эксперимента выводилось по 10 животных).

Полученные данные обработаны статистически с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 6.0. Количественные признаки представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me(25;75)). При внутригрупповом множественном сравнении использовали Kruskal – Wallis test, с последующим сравнением средних рангов. При сравнении между собой показателей опытной и контрольной групп применяли U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** На первые сутки начала лечения (четвертые сутки после моделирования инфицированной раны) у всех подопытных отмечался перифокальный отек вокруг раневого дефекта, незначительное отделяемое из ран от бесцветного прозрачного до светло-желтого мутного. перевязки осуществлялись ежедневно в течение 15 суток.

При оценке результатов планиметрии ран было выявлено, что в опытной группе площадь ран к 10 суткам уменьшилась с 250 (250; 252) до 19 (12; 22) мм<sup>2</sup> (различия статистически значимы), а к 15 суткам процент уменьшения площади ран составил 98,8 % (98,8; 99,2). При этом максимальная скорость заживления была отмечена на отрезке 1–5 сутки и составила 16,9 %/сутки (16,5; 17,8), что статистически достоверно отличалось от результатов, полученных на 5–10 (5,2 (4,3; 5,8) %/сутки) и 10–15 (1,2 (0,7; 1,4) %/сутки) сутки. В то же время в контрольной группе площадь ран к 15 суткам сократилась до 69 мм<sup>2</sup> (61; 74), что соответствовало 72,8 % (69,8; 76,5), а максимальная скорость заживления отмечалась на 1–5 сутки (5,7 %/сутки (5,2; 6,0)). Между опытной и контрольной группами различия по всем планиметрическим показателям были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Было отмечено, что на 5 сутки наблюдения в обеих группах происходило снижение уровня креатинина и мочевины ниже референтных значений, однако к 10 суткам происходило восстановление показателей, данный феномен трактовался как кратковременная ответная реакция на моделирование инфицированной раны (табл. 1).

При морфологическом исследовании печени и почек в обеих группах отмечалось отсутствие в паренхиме патологических изменений. Структура почечных телец и отделов нефронов сохранена, балочная структура долек печени также не изменена. Аналогичная картина наблюдалась на всех сроках исследования.

Таблица 1

**Биохимические показатели крови, Me (25;75), n=10**

Показатель	Ед. измерения	Референтные значения	Группа	Сутки			
				1	5	10	15
Креатинин	мкмоль/л	29,3–75,4	опыт	40,8 (39,2; 44,3)	28,1 (25,7; 30)*	29,9 (29,1; 30,2)*	30,4 (29,9; 31,4)
			контроль	40,1 (38,4; 43,2)	28,8 (25,1; 32,1)	31,8 (29,3; 32,5)	31,9 (30,1; 32,9)
Мочевина	ммоль/л	4,8–10,6	опыт	5,7 (5,2; 6,3)	3,7 (3,1; 3,9)*	5,4 (5; 5,7)#	5,4 (5,1; 5,7)#
			контроль	6,1 (5,7; 6,2)	4,0 (3,7; 4,2)	5,6 (5,2; 6)	5,5 (5,4; 6)
АЛТ	Ед/л	40–115	опыт	46,9 (39,2; 61)	78,6 (75,2; 81,3)*	54,3 (45,2; 65,3)#	69,4 (68,1; 74,1)*
			контроль	51 (47,1; 53,2)	65,2 (62; 70,8)	63,6 (50,7; 65,1)	72,2 (70,6; 77,1)
АСТ	Ед/л	72–196	опыт	87,5 (83,1; 92,3)	86,9 (84,2; 89,1)	88,9 (85,8; 90,4)	86,6 (83,6; 88,3)
			контроль	90,4 (85,2; 93)	84,3 (84; 88,6)	87,8 (86,5; 92,2)	89,1 (81,8; 91,3)

Примечание: (Kruskal – Wallis test, с последующим сравнением средних рангов в опытной группе):

\* – p<0,05 при сравнении 1 суток с остальными;

# – p<0,05 при сравнении 5 суток с 10 и 15.

Между показателями контрольной и опытной групп значимых отличий найдено не было.

Показатели «белой» крови реагировали на развивающийся инфекционный процесс следующим образом, на 1 и 5 сутки в опытной группе отмечался лейкоцитоз с увеличением количества лимфоцитов, а также гранулоцитопения с тенденцией к нормализации показателей к 10 суткам (различия статистически досто-

верны). В контрольной группе лейкоцитоз сохранялся до 10 суток, а на 15 сутки отмечались статистически значимые отличия от опытной группы (табл. 2). Уровень лимфоцитов хоть и находился в пределах нормы на 10 и 15 сутки, но был в 2 раза выше, чем в опытной группе (различия статистически достоверны).

Таблица 2

**Результаты гематологического исследования, Me (25;75), n=8**

Показатель	Ед. измерения	Референтные значения	Группа	Сутки			
				1	5	10	15
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	5,2–19,0	опыт	27,1 (24,3; 29,7)	21 (20,3; 21,5)	17,2 (16,8; 17,5)*	12 (11,8; 12,2)*#
			контроль	27,7 (25,2; 28,9)	22,2 (20,1; 22,7)	19,3 (16,5; 19,6)	16,5 (15,8; 17,2)@
Лимфоциты	10 <sup>9</sup> /л	4,4–16,9	опыт	20,9 (17,4; 22,3)	18,5 (17,9; 19)	6,15 (5,1; 7,3)*	5,1 (4,7; 5,2)*#
			контроль	21,1 (17,6; 22)	19,4 (17,7; 20,8)	14 (9,8; 14,6)@	10,7 (8,5; 12)@
Гранулоциты	10 <sup>9</sup> /л	2,0–7,8	опыт	1,9 (1,7; 2,1)	0,9 (0,7; 0,9)	4,6 (3,7; 5,7)*#	3,9 (3,8; 4,1)#
			контроль	3,5 (2,2; 4,1)	2,2 (1,5; 2,7)@	5,1 (4,4; 6)	5 (4; 5,5)
Эритроциты	10 <sup>12</sup> /л	5,3–9,1	опыт	10 (9,7; 10,5)	8,7 (8,4; 9,2)*	9,4 (9,4; 9,5)	8,9 (8,7; 9,1)*
			контроль	9,2 (8,4; 10,1)	9 (8,5; 9,2)	9,7 (9,2; 9,9)	9,2 (9; 9,3)
Гемоглобин	г/л	128–176	опыт	126 (125; 129)	119,5 (118,5; 121,5)	130 (129; 130)#	131 (129,5; 131,5)#
			контроль	130 (124,1; 131)	127,1 (120,8; 128)	130,2 (127,6; 131,4)	129 (129; 130,8)
Гематокрит	%	39,3–52,2	опыт	42,6 (42,2; 43,9)	37,2 (35,7; 39,8)*	39,5 (39,4; 39,6)	38,9 (38,6; 39,2)*
			контроль	44 (41,7; 45,3)	38,5 (35,9; 40,5)	39,9 (39,3; 40,4)	40,1 (38,6; 40,9)
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	430–1000	опыт	1021,5 (1000; 1040)	1030,5 (981,5; 1094,5)	1054 (1016; 1103,5)	996 (981; 1018)
			контроль	958 (942; 1012)	998 (975; 1061)	1041 (1000; 1075)	1033 (990; 1081)

Примечание: (Kruskal – Wallis test, с последующим сравнением средних рангов в опытной группе):

\* – p<0,05 при сравнении 1 суток с остальными;

# – p<0,05 при сравнении 5 суток с 10 и 15;

@ – p<0,05 при сравнении опытной группы с контрольной (U-критерий Манна – Уитни).

Наблюдался в обеих группах подъем уровня эритроцитов до верхней границы референтных значений и даже несколько выше (на 1 и 10 сутки), при этом уровень гемоглобина был ниже нормы на 1 и 5 сутки (в контрольной группе только на 5 сутки), а показатели гематокрита колебались в пределах нижней границы референтных значений. Данные изменения можно трактовать как ответную реакцию на воспалительный процесс и стресс в связи с моделированием раны и экспериментом в целом.

Обсемененность ран на 1 сутки составляла 34,4 (34,1; 42,1)×10<sup>6</sup> и 35,1 (34,4; 41,4)×10<sup>6</sup> КОЕ/г в опытной и контрольной группах соответственно. Со временем происходило снижение степени обсемененности, и к 15 суткам в опытной группе она составила 1,7 (1,4; 1,9)×10<sup>4</sup> КОЕ/г, а в контрольной – 2,3 (1,9; 2,9)×10<sup>6</sup> КОЕ/г, различия статистически достоверны.

При гистологическом описании микропрепаратов ран было отмечено, что на 1 сутки у всех животных в обеих

группах поверхность раны покрыта массивным фибриновым струпом, инфильтрированным лейкоцитами (преимущественно нейтрофильными гранулоцитами) с выраженной послойной организацией инфильтрата в струп.

Основная часть экспериментальной раны представляла собой грануляционную ткань, в глубине которой отмечалось расширение капилляров микроциркуляторного русла. Над ними находился слой пролиферирующих фибробластов. В сосудах фасциального сплетения отмечалось венозное полнокровие. Причем подавляющее большинство лейкоцитов сосредоточено у эндотелиальной выстилки, т. е. образовался «краевой пул» лейкоцитов (готовятся выйти из сосудистого русла). Таким образом, имеет место экссудативная фаза воспалительного процесса с проявлениями начала фазы пролиферации.

На 5 сутки наблюдения в опытной группе объем раны полностью был заполнен зрелой грануляционной тканью, имеющей послойную пространственную организацию. Большую часть клеток в основном слое грануляций составляли пролиферирующие фибробласты. Наиболее поверхностный слой грануляций имел иной состав инфильтрата. Здесь преобладали нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты. На краях раневого кратера отчетливо различим «краевой эпителиальный вал». Волокнистый компонент представлен тонкими коллагеновыми волокнами, которые можно назвать зрелыми лишь в глубоких отделах слоя горизонтальных фибробластов. Имелись морфологические признаки завершения фазы экссудации, четкая пространственная организация грануляционной ткани; начало созревания коллагеновых волокон из глубины грануляций – наружу. В то время как в контрольной группе отмечалось продолжение экссудативной фазы воспаления без признаков краевой эпителизации.

К 10 суткам эксперимента в опытной группе раневой дефект полностью выполнен грануляционной тканью, в которой выделяются слои горизонтальных фибробластов, вертикальных сосудов и поверхностный слой. При окраске по Ван-Гизон было видно, что степень зрелости коллагеновых волокон снижалась изнутри к поверхности грануляций и от краев раны к центру. В контрольной группе по-прежнему отмечалась гранулоцитарная инфильтрация глубоких слоев раны.

Пятнадцатые сутки наблюдения характеризовались полным заполнением раневого дефекта волокнистой соединительной тканью. При окраске по Ван-Гизон отчетливо было видно, что степень зрелости коллагеновых волокон равномерна как по толщине, так и по направлению от края к центру. У всех опытных животных полностью завершена эпителизация поверхности эпидермисом и сформированы закладки для восстановления волосных фолликулов. Можно заключить, что фаза экссудации завершена полностью и пик пролиферативной фазы также пройден. В контрольной группе тонкий слой эпителия покрывал грануляции по всей площади раны, производные эпидермиса отсутствовали, отмечался разгар фазы пролиферации.

Данные гистологического описания подтверждались и результатами морфометрического исследования микропрепаратов ран, которые показали, что к 5 суткам в опытной группе среди клеточных элементов на первый план вышли лимфоциты (58 % (54; 62)), а количество макрофагов и гранулоцитов снижалось до 36 % (34; 37) и 3 % (2; 3) соответственно. В контрольной группе преобладали гранулоциты (53 % (49; 55)), а количество лимфоцитов составляло 8 % (5; 10). На 10 и 15 сутки в опытной группе количество фибробластов превосходило суммарно все остальные клеточные элементы и составляло 64 % (32; 67) и 70 % (61; 85) соответственно, содержание макрофагов менее 10 %,

гранулоциты в поле зрения не попадали, количество лимфоцитов на 15 сутки было 22 % (12; 28). В контрольной серии вплоть до 15 суток количество гранулоцитов сохранялось на достаточно высоком уровне (35 % (28; 37)), на данном сроке происходило увеличение количества лимфоцитов относительно макрофагов (11 % (9; 13) и 8 % (6; 9) соответственно), а содержание фибробластов составляло 45 % (39; 48). Различия между показателями опытной и контрольной групп по всем показателям были статистически значимы.

Концентрация гидроксипролина на первые сутки в обеих группах составляла 8,5 (7,8; 9,8) и 8,3 (7,6; 9,7) мкг/мг, далее происходило постепенное увеличение его концентрации, и к 15 суткам в опытной группе она достигла 18,9 (18,6; 19,7) мкг/мг, а в контрольной – 10,2 (9,5; 10,9) мкг/мг (различия были статистически достоверны). Данное обстоятельство говорит о более активном синтезе коллагена в зоне раневого дефекта в опытной группе.

Комплексное применение хитозана и коллагена в качестве основы для раневого покрытия обеспечивает оптимальные условия для заживления раны. В ходе поглощения раневого отделяемого исследуемое нами покрытие переходило в гелеобразное состояние, что способствовало пролонгированному выделению в рану иммобилизованных компонентов (диоксида и лидокаина), а также поддерживало влажную среду и защищало поверхность раны от дальнейшего загрязнения. Известно, что хитозан стимулирует процесс пролиферации (воздействует на фактор роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), а коллаген, входящий в состав комплекса, является матрицей для роста новой ткани, замещающей раневой дефект [5, 13]. Данное обстоятельство было подтверждено на основании гидроксипролинового, гистологического и морфометрического методов исследования. Наличие в составе комплекса иммобилизованного диоксида способствовало быстрому снижению микробной нагрузки в ране к 15 суткам более чем в 2000 раз по сравнению с исходными значениями. Следует отметить, что диоксид является эффективным антисептиком в отношении как аэробов, так и анаэробов, однако в нашем исследовании впервые получено подтверждение его эффективности при иммобилизации в хитозан-коллагеновом комплексе. В нашем эксперименте при ежедневном местном применении раневого покрытия с диоксидом и лидокаином в течение 15 суток гистологическое исследование почек и печени не выявило каких-либо отклонений от нормы, что говорит об отсутствии токсического эффекта разработанного нами покрытия.

**Заключение.** Таким образом, применение хитозан-коллагенового комплекса с включением диоксида и лидокаина при местном воздействии на инфицированную рану благоприятно влияет на процесс заживления, обеспечивает сильное противомикробное действие, не повреждает печень и почки и может быть рекомендовано для дальнейшего исследования на доклиническом уровне.

*Информированное согласие:* Исследования проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123. Все животные содержались в экспериментально-биологической клинике при Курском государственном медицинском университете в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе.

*Конфликт интересов.* Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Acosta S., Björck M., Wanhainen A. Negative-Pressure Wound Therapy for Prevention and Treatment of Surgical-Site Infections After Vascular Surgery. *British Journal of Surgery*. 2017;104:e75-e84. <https://doi.org/10.1002/bjs.10403>
2. Boateng J., Catanzano O. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing – A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104:3653-3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>
3. Percival S. L. Restoring balance: biofilms and wound dressings. *Journal of Wound Care*. 2018;27:102113. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.2.102>
4. Martin P., Nunan R. Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing. *British Journal of Dermatology*. 2015;173:370-378. <https://doi.org/10.1111/bjd.13954>
5. Парамонова О. А., Савченко Ю. П., Гайворонская Т. В., Бабичев С. А., Гербова Т. В. [и др.]. Применение раневого покрытия «Аквацел Ag + повязка Гидрофайбер» в комплексном лечении больных флегмонами лица и шеи. *Клиническая стоматология*. 2017;83(3):44-47. [Paramonova O. A., Savchenko Yu. P., Gayvoronskaya T. V., Babichev S. A., Gerbova T. V. [et al.]. The use of wound coverings «Aquacel Ag + Hydrofiber dressing» in the complex treatment of patients with face and neck cellulitis. *Klinicheskaya stomatologiya. – Clinical dentistry*. 2017;83(3):44-47. (In Russ.)].
6. Привольнев В. И. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):131-138. [Privolnev V. I. Topical treatment of wound infection: antiseptics or antibiotics? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. – Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(2):131-138. (In Russ.)].
7. Davis S. C., Li J., Gil J., Valdes J., Solis M. [et al.]. The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *International Wound Journal*. 2018;15:834-839. <https://doi.org/10.1111/iwj.12935>
8. Большаков И. Н., Сапожников А. Н., Еремеев А. В., Кириченко А. К., Власов А. А. [и др.]. Биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров (экспериментальное исследование). *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2011;14(2):53-65. [Bolshakov I. N., Sapozhnikov A. N., Eremeev A. V., Kirichenko A. K., Vlasov A. A. [et al.]. Biodegradable wound coverings based on polysaccharide polymers (experimental study). *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy khirurgii. – Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2011;14(2):53-65. (In Russ.)].
9. Майорова А. В., Сысуюев Б. Б., Ханалиева И. А., Вихрова И. В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран. *Фармация и фармакология*. 2018;6(1):432. [Mayorova A. V., Sysuev B. B., Khanaliyeva I. A., Vikhrova I. V. Modern assortment, properties and prospects for improving dressings for treating wounds. *Farmatsiya i farmakologiya. – Pharmacy and pharmacology*. 2018;6(1):432. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-4-32>
10. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Соловьева Н. С., Шишацкая Е. И., Кузнецов М. Н. [и др.]. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015;23(5):552-558. [Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Solovyova N. S., Shishatskaya E. I., Kuznetsov M. N. [et al.]. Modern wound dressings in the treatment of purulent wounds. *Novosti khirurgii. – Surgery news*. 2015;23(5):552-558. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.5.552>
11. Зудина И. В., Ведяева А. П., Булкина Н. В., Иванов П. В., Альзубаиди А. Ф. Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2016;16(2):171-179. [Zudina I. V., Vedyayeva A. P., Bulkina N. V., Ivanov P. V., Alzubaidi A. F. Study of the effects of chitosan on the healing process of a bone defect in the *in vivo* and *in vitro* experiments. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya. – News of the Saratov University. New series. Series: Chemistry. Biology. Ecology*. 2016;16(2):171-179. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2016-16-2-171-179>
12. Лепенко В. Л., Сливкин А. И., Беленова А. С., Сливкин Д. А., Суслина С. Н. Получение антибактериального комплекса на основе сукцината хитозана. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2013;(2):195-198. [Lapenko V. L., Slivkin A. I., Belenova A. S., Slivkin D. A., Suslina S. N. Obtaining antibacterial complex on the basis of succinate chitosan. *Vestnik VGU, Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. – Herald VSU, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2013;(2):195-198. (In Russ.)].
13. Попова Т. В., Толстикова Т. Г., Летягин А. Ю., Жукова Н. А., Братова Н. П. [и др.]. Влияние новой мазевой композиции Ag/TAGA и хитозан-геля на лечение экспериментальных ран различной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(1):47-54. [Popova T. V., Tolstikova T. G., Letyagin A. Yu., Zhukova N. A., Bratova N. P. [et al.]. Vliyaniye novoy mazevoy kompozitsii Ag/TAGA i khitozan-gelya na lecheniye eksperimentalnykh ran razlichnoy etiologii. *Byulleten sibirskoy meditsiny. – Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(1):47-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-1-47-54>

### Сведения об авторах:

Бежин Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 84712588451, 89103100604; e-mail: abezin@yandex.ru

Липатов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии; тел.: 84712588451, 89038708983; e-mail: drli@yandex.ru

Фрончек Эдуард Валентинович, кандидат химических наук, советник генерального директора; тел.: 89166500475; e-mail: fronчек6@yandex.ru

Григорьян Арсен Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 84712588451, 89202675197; e-mail: arsgriгорian@mail.ru

Наимзада Мухаммад Давид Зияуддин, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии; тел.: 84712588142, 89081203931; e-mail: david.kursk@gmail.com