

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

УДК: 616.8-091:677.499

## Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование

С.Е. Гуменюк<sup>1</sup>, Д.И. Ушмаров<sup>1</sup>, О.Ю. Шокель<sup>1</sup>, А.С. Гуменюк<sup>1</sup>, М.А. Матосян<sup>1</sup>, Е.А. Шевченко<sup>1</sup>, А.А. Веревкин<sup>1</sup>, Гамдан Аль-Харази<sup>2</sup>, Д.А. Доменюк<sup>3</sup>, О.А. Алуханян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Государственный Сананский университет, г. Сана, Йеменская Арабская Республика

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Несмотря на все достижения медицинской науки первой четверти XXI столетия, травмы различного генеза с повреждениями паренхиматозных органов остаются одним из актуальных вопросов urgentной хирургии. Одним из путей решения проблем повышения качества лечения пациентов с такой патологией является разработка новых раневых покрытий или модификация свойств уже существующих. В числе основных требований, предъявляемых к таким покрытиям, находится и их гемостатическая эффективность. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ эффективности разрабатываемых биодеградируемых раневых покрытий на основе хитозана при лечении экспериментальных ран паренхиматозных органов. **Методы.** Для формирования экспериментальных ран паренхиматозных органов использовали лабораторных животных (кролики-самцы массой 2900 ± 150 г). Раны печени выполняли по собственной методике, с созданием дефекта ткани заданного объема, или формировали резаную линейную рану с фиксированными параметрами, после чего применяли разрабатываемое раневое покрытие. В контрольной группе животных в качестве раневого покрытия применяли коллагеновую гемостатическую губку. Содержание животных, использовавшихся в эксперименте, проводилось в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». В эксперименте изучали свойства двух образцов раневых покрытий, разрабатываемых на основе модифицированного хитозана Chitosan Soft (Ch-S) и Chitosan Hard (Ch-H), обладающих различными свойствами, обусловленными различными параметрами их структуры. Применение метода ультразвукового контроля области экспериментальной раны с визуализацией образцов исследуемого материала в процессе биодеградации позволило более детально изучить особенности течения раневого процесса. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики, включая вычисление средних величин ( $M$ ), стандартных ошибок средних величин ( $\pm m$ ). Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное  $p < 0,05$ . Гистоморфологическое исследование образцов проводили по классическим методикам. **Результаты.** Проведенное экспериментальное исследование на лабораторных животных при лечении ран печени с последующей комплексной оценкой полученных результатов выявило у разрабатываемых раневых покрытий высокую эффективность по сравнению с контролем. Были подтверждены прогнозируемые при разработке образцов раневых покрытий параметры: устойчивая гемостатическая и каркасная функции, биодеградируемость, адгезивность и стимулирующее действие на биорепаративные процессы в зоне повреждения. Дополнительно в процессе исследования был адаптирован алгоритм ультразвукового контроля *in vivo* на животных в оценке динамики раневого процесса и биодеградации исследуемых раневых покрытий при ранениях паренхиматозных органов в эксперименте, ранее применявшийся нами при исследовании динамики раневого процесса в мягких тканях. **Заключение.** Разработанные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали эффективность на экспериментальной модели раневого процесса в паренхиматозных органах. Применение ультразвукового метода контроля процесса биодеградации исследуемого раневого покрытия, а также динамики раневого процесса в ткани печени позволило выявить соответствие визуализируемого изображения и гистоморфологической картины исследуемых тканей, структуры и свойств раневого покрытия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лечение раны, модель раны, паренхиматозные органы, биополимеры, раневое покрытие, морфометрия раны, хирургия, хитозан

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гуменюк С.Е., Ушмаров Д.И., Шокель О.Ю., Гуменюк А.С., Матосян М.А., Шевченко Е.А., Веревкин А.А., Алуханян О.А., Гамдан Аль-Харази, Доменюк Д.А. Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):41–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/71.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Гуменюк С.Е., Ушмаров Д.И., Шокель О.Ю., Гуменюк А.С., Матосян М.А., Шевченко Е.А., Веревкин А.А., Алуханян О.А., Гамдан Аль-Харази, Доменюк Д.А., 2023

**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведение исследования 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 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, М.А. Матосян, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — разработка концепции и дизайна исследования; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, М.А. Матосян, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян — сбор данных; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.А. Алуханян — анализ и интерпретация результатов; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — обзор литературы, проведение статистического анализа; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, А.С. Гуменюк — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О.Ю. Шокель, М.А. Матосян, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** 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. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: GSE@mail.ru.

Получена: 27.04.2023 / Получена после доработки: 23.09.2023 / Принята к публикации: 01.11.2023

## Application of chitosan-based wound dressings in local treatment of parenchymal organ wounds: a preclinical experimental study

Sergey E. Gumenyuk<sup>1,✉</sup>, Denis I. Ushmarov<sup>1</sup>, Olga Yu. Shokel<sup>1</sup>, Alexander S. Gumenyuk<sup>1</sup>, Mariam A. Matosyan<sup>1</sup>, Elizaveta A. Shevchenko<sup>1</sup>, Alexander A. Verevkin<sup>1</sup>, Ghamdan Al-Harazi<sup>3</sup>, Dmitry A. Domenyuk<sup>4</sup>, Ovik A. Alukhanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

<sup>3</sup> Sana'a University, Sana'a, Yemen Arab Republic

<sup>4</sup> Stavropol State Medical University, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Injuries of various origins with damage to parenchymal organs remain one of the urgent issues of emergency surgery, despite all the achievements of medical science of the first quarter of the XXI century. One way to improve the quality of treatment for patients with this pathology consists in developing new wound dressings or modifying the properties of existing ones. Hemostatic efficacy is claimed to be one of the main requirements for such dressings. **Objective.** To perform a comparative analysis of the efficacy of the developed biodegradable wound dressings based on chitosan in the treatment of experimental wounds of parenchymal organs. **Methods.** The study involved laboratory animals (male rabbits weighing  $2900 \pm 150$  g) to form experimental wounds of parenchymatous organs. The methodology involved wounding the liver via internal method, with the creation of a tissue defect of a given volume, or forming a linear incised wound with fixed parameters followed by application of a developed wound dressing. In the control group of animals, a collagen hemostatic sponge was used as a wound dressing. The animals used in the experiment were kept in accordance with GOST 33044-2014 "Principles of good laboratory practice". The experiment involved studying the properties of two samples of wound dressings developed on the basis of modified Chitosan Soft (Ch-S) and Chitosan Hard (Ch-H) chitosan, having different properties due to their different structural parameters. The applied ultrasound control of the experimental wound area, with visualization of the samples of the investigated material in the process of biodegradation, enabled the features of the wound process to be studied in more detail. Statistical processing of the study results was carried out by methods of variational statistics, including the calculation of mean values ( $M$ ), standard errors of mean values ( $\pm m$ ). The criterion of the level of statistical significance considered a value of  $p < 0.05$ . Histomorphological examination of samples was carried out using classical methods. **Results.** An experimental study conducted on laboratory animals in the treatment of liver wounds, followed by a comprehensive assessment of the results obtained, revealed high efficacy in the developed wound dressings in comparison with the control. The following parameters predicted in the development of wound dressing samples were confirmed: stable hemostatic and scaffold functions, biodegradability, adhesiveness and stimulating effect on bioreparative processes in the wound area. In addition, the ultrasound control algorithm *in vivo* was adapted in animals to assess the dynamics of the wound process and biodegradation of the studied wound dressings in wounds of parenchymal organs in the experiment, previously used in studying the dynamics of the wound process in soft tissues. **Conclusion.** The developed samples of chitosan-based wound dressings proved their efficacy in an experimental model of the wound process in parenchymal organs. The

applied ultrasonic method for monitoring the biodegradation of the studied wound dressing, as well as the dynamics of the wound process in the liver tissue, revealed the correspondence between the visualized image and the histomorphological picture of the studied tissues, the structure and properties of the wound dressing.

**KEYWORDS:** wound healing, wound model, parenchymal organs, biopolymers, wound dressing, wound morphometry, surgery, chitosan

**FOR CITATION:** Gumenyuk SE, Ushmarov DI, Shokel OYu, Gumenyuk AS, Matosyan MA, Shevchenko EA, Verevkin AA, Alukhanyan OA, Ghamdan Al-Harazi, Domenyuk DA. Application of chitosan-based wound dressings in local treatment of parenchymal organ wounds: a preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):41–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

**FUNDING:** The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific project No. MFI-20.1/71.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 63 of May 21, 2018. The laboratory animal care has been organised in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “On the protection of animals used for scientific purposes” of 22 September 2010, GOST 33044-2014 “Principles of good laboratory practice”, approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, M.A. Matosyan, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — concept statement and contribution to the scientific layout; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, M.A. Matosyan, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan — data collection; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.A. Alukhanyan — analysis and interpretation of the results; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — literature review, statistical analysis; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, A.S. Gumenyuk — drafting the manuscript and preparing its final version; O.Yu. Shokel, M.A. Matosyan, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Sergey E. Gumenyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: GSE@mail.ru.

**Received:** 27.04.2023 / **Revised:** 23.10.2023 / **Accepted:** 01.11.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на всю важность технического прогресса для развития человечества, он имеет и некоторые отрицательные стороны. Широкое распространение и глобальное усовершенствование механизации средств производства, систематическое внедрение средств и методов автоматизации различных производственных процессов, прежде всего в химической, энергетической и машиностроительной сферах, а также повсеместное использование технических средств в быту не могут не сказаться на росте случаев травматизации населения [1–5].

В результате дорожно-транспортных происшествий во всех странах мира в настоящее время ежегодно гибнет около 1,3 миллиона человек — более 2 человек в минуту. Смерти в результате ДТП ежегодно обходятся странам примерно в 3% ВВП<sup>1</sup>.

Обстоятельства и механизм получения ранений чрезвычайно разнообразны. Помимо травматических повреждений мирного времени в настоящее время, к сожалению, не прекращаются локальные военные конфликты, гражданские протесты, сопровождающиеся массовыми беспорядками, растет число криминальных преступлений и террористических атак, которые также приводят к различным травматическим поражениям.

Абдоминальная травма составляет 36,4% от всего числа травм в мирное время и до 43% — в военное. Наиболее частыми причинами повреждения внутренних органов в мирное время являются дорожно-транспортные происшествия — 46%, кататравма — 38%, прочие — 16% [6–10]. Из общего числа травм травма живота в структуре политравмы составляет до 18% [11–15]. Особенностью этих травм является тяжесть повреждений внутренних органов; зачастую сочетанный характер повреждений; особенности анатомического строения (насыщенность брюшной полости жизненно важными органами, специфика их анатомического строения, кровоснабжения), что приводит к летальности от 25 до 65%. От 20 до 40% таких травм сопровождаются повреждениями паренхиматозных органов. По данным открытых источников, чаще всего встречаются повреждения печени и селезенки: от 45 до 55%. Основной причиной летальности при травме паренхиматозных органов является жизнеугрожающее внутреннее кровотечение с развитием необратимого геморрагического шока, поэтому хирургическая тактика в таких ситуациях прежде всего должна быть направлена на обеспечение быстрого и эффективного гемостаза [12, 16].

Многообразие механизмов повреждений печени, анатомические особенности ткани и отсутствие универсальных

<sup>1</sup> World Health Organization. *Важная веха: новая политическая декларация о снижении вдвое к 2030 г. травматизма и смертности в результате дорожно-транспортных происшествий*. Available: <https://www.who.int/ru/news/item/30-06-2022-new-political-declaration-to-halve-road-traffic-deaths-and-injuries-by-2030-is-a-milestone-achievement>

методов лечения, прежде всего способов гемостаза, в ряде случаев приводят к неудовлетворительным результатам их лечения. В современном арсенале борьбы с паренхиматозными кровотечениями насчитывается большое количество разнообразных методик: от методов бесконтактного термического воздействия — лазерного, плазменного и др. до лигатурного и аппаратного прошивания, применения биологических и синтетических пленок, глеевых и клеевых композиций, альгинатных материалов, гемостатических губок на основе желатина, каолина, коллагена, волокнистых целлюлозных сорбентов и т. п. [12, 13, 16, 17]. Однако и эти материалы не всегда отвечают предъявляемым требованиям, что диктует необходимость разработки более совершенных образцов [18].

В таких условиях актуальной является разработка раневых покрытий, обладающих хорошей адгезией, биосовместимостью, биodeградацией, адекватной гемостатической активностью, способностью стимулировать репаративные процессы в зоне травматического поражения, а также выполнять функцию депо — носителя различных лекарственных препаратов. Таким требованиям может соответствовать производное природного полисахарида хитина — хитозан, который состоит из остатков D-глюкозаминовых и N-ацетил-D-глюкозаминовых звеньев, соединенных  $\beta$ -1,4-гликозидными связями [19–23].

Ранее нами была установлена высокая эффективность образцов на основе хитозана при лечении экспериментальных моделей ран мягких тканей. Управляемый характер процесса биodeградации был подтвержден экспериментально. Это зависело от создаваемых в процессе биосинтеза физико-химических свойств хитозана. В послеоперационном периоде раневой дефект замещался соединительной тканью [24]. Также наши предыдущие исследования подтвердили, что воздействие разрабатываемых нами образцов раневых покрытий на основе хитозана имело пролонгированный характер и оказывало положительный эффект на течение раневого процесса на моделях ран мягких тканей.

Все вышеперечисленное послужило основанием для разработки и изучения возможности применения раневых покрытий с поливалентным действием на основе хитозана при ранениях паренхиматозных органов, сопровождающихся кровотечением.

**Цель исследования** — провести сравнительный анализ эффективности разрабатываемых биodeградируемых раневых покрытий на основе хитозана при лечении экспериментальных ран паренхиматозных органов.

## МЕТОДЫ

### Экспериментальные животные

Рандомизированное контролируемое экспериментальное (доклиническое) исследование было проведено на 126 особях кроликов-самцов породы «Советская шиншилла», массой  $2700 \pm 150$  г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

### Размещение и содержание

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением в виварном блоке учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) со свободным доступом к воде и пище в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) и иными нормативно-правовыми актами по соблюдению этических норм обращения с лабораторными животными, регламентируемых руководством ARRIVE.

### Дизайн исследования

Экспериментальными образцами послужили раневые покрытия на основе хитозана, разработанные на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт») по технологическим параметрам, заданным кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. На основании ранее проведенных нами скрининговых исследований были отобраны 2 наиболее перспективных образца хитозана Chitosan Hard (Ch-H) и Chitosan Soft (Ch-S), отличающихся основными параметрами: пространственной ориентацией и диаметром пор в ультраструктуре, адгезивной способностью, сроками биodeградации, степенью сорбционной активности. В качестве образца сравнения была выбрана губка гемостатическая коллагеновая (ОАО «Лужский завод «БЕЛКОЗИН», Ленинградская область, г. Луга, № серии 300465). Основные параметры изучаемых образцов разрабатываемых раневых покрытий на основе хитозана представлены в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

### Объем выборки

Всего оценены с учетом критериев включения 126 кроликов-самцов породы «Советская шиншилла».

Во всех подгруппах все животные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Для проведения экспериментального исследования были отобраны самцы кроликов без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

#### Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых не соответствовал критерию  $2900 \pm 150$  г. В эксперимент не включались самки кроликов.

#### Критерии исключения

Развитие гнойно-септических осложнений на любом сроке эксперимента явилось бы критерием исключения.

Таблица 1. Параметры образцов хитозана, исследованных в эксперименте  
 Table 1. Parameters of chitosan samples studied in the experiment

| Образец/экспериментальный параметр | Пористость, % | Диапазон толщины стенок, нм | Диапазон размеров пор, мкм | Деформация при сжатии, % | Модуль упругости, МПа | Условный предел текучести, кПа |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Ch-H                               | 98            | 350–1000                    | 20–45                      | 44,32                    | 0,749                 | 29,70                          |
| Ch-S                               | 98            | 600–1200                    | 70–200                     | 50,14                    | 0,369                 | 24,15                          |

Примечание: таблица составлена авторами.  
 Note: compiled by the authors.

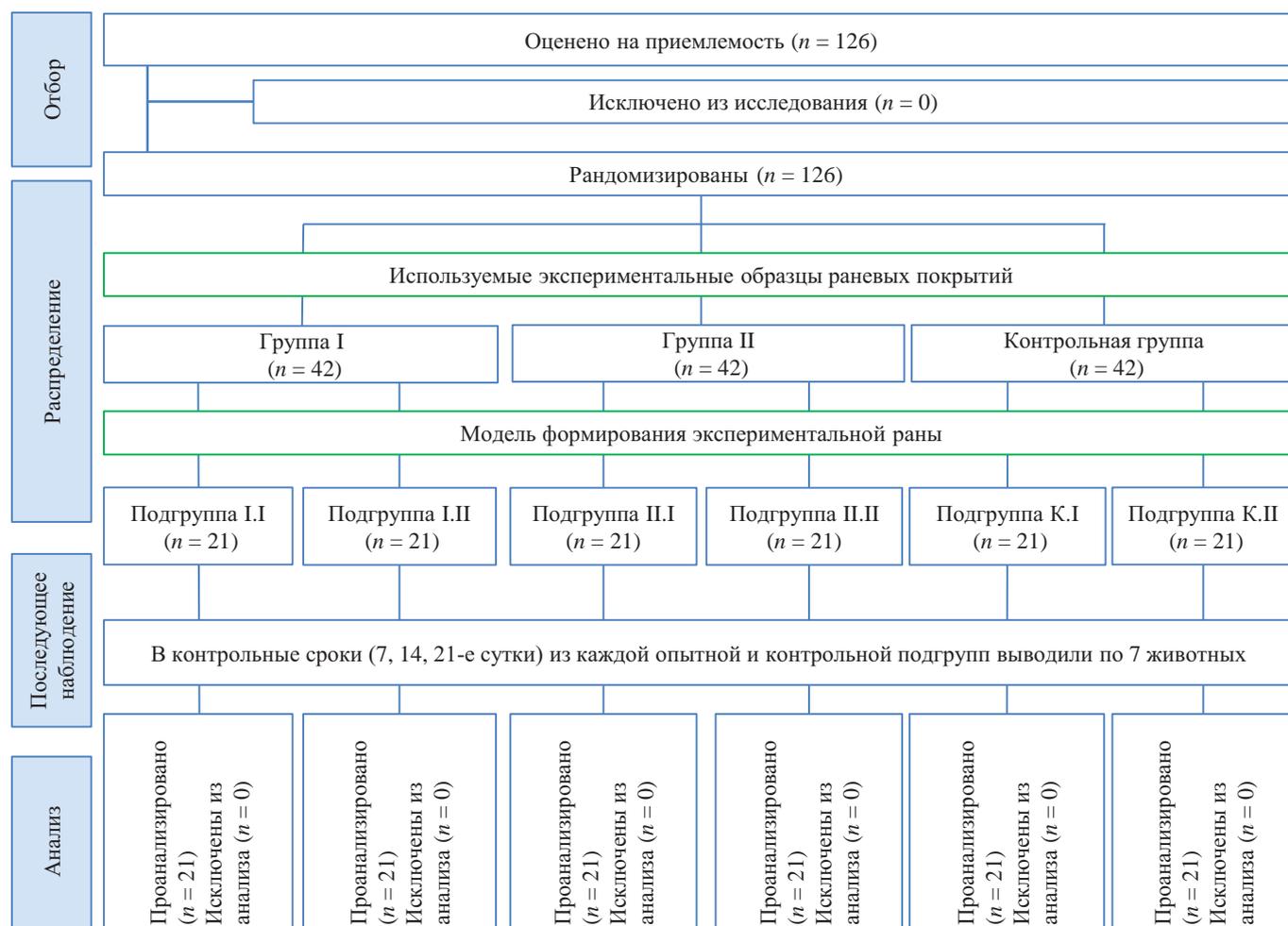


Рис. 1. Схема описания последовательности проведения исследования  
 Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Scheme of the sequence of the trial

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

Кроме того, в ходе исследования у животных могли отмечаться послеоперационные осложнения со стороны других органов и систем, приводящие к существенному нарушению гомеостаза, что не позволило бы им далее участвовать в эксперименте.

### Рандомизация

Рандомизация проводилась с применением функции генерации случайных чисел без повторов в программе Microsoft Excel на всех этапах формирования групп и подгрупп экспериментальных животных.

### Обеспечение анонимности данных

Оценка результатов и анализ полученных данных проводились авторским коллективом без привлечения дополнительных лиц. Информацией о распределении животных и времени проведения исследования владели все авторы данной работы.

### Итоговые показатели (исходы исследования)

В ходе исследований анализировались гемостатический эффект и параметры течения раневого процесса (скорость заживления, скорость биодegradации образцов,

гистоморфологический состав раны, осложнения в послеоперационном периоде) при применении различных образцов разработанного раневого покрытия. Визуальная оценка течения раневого процесса включала фиксацию поведенческих реакций лабораторных животных, наличие/отсутствие раневого отделяемого из раны. Для визуализации *in vivo* дополнительно был применен метод УЗ контроля (на: 1, 3, 7, 10 14, 17 и 21-е сутки эксперимента). Исследованию подлежала ткань печени в области имплантации раневых покрытий с целью изучения изменения конфигурации образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации, а также для оценки состояния тканей, активности кровотока и динамики репаративного гистогенеза в зоне экспериментальной раны.

Также исследовались показатели крови лабораторных животных с целью оценки общего состояния и степени восполнения кровопотери.

### Экспериментальные процедуры

Исследование проводили в течение 21 суток с момента создания модели ранения паренхиматозного органа. Контрольные измерения, диагностику и забор материала для гистоморфологического исследования проводили на 7, 14 и 21-е сутки. Общий осмотр и контроль состояния животных осуществлялся ежедневно.

Все экспериментальные оперативные вмешательства на лабораторных животных проводились в асептических условиях и под общей ингаляционной масочной анестезией изофлураном 4,5 об. % со скоростью потока 0,8 л/мин. Для седации использовали комбинации препаратов: атропина сульфат, преднизолон, «Седамидин», «Телазол».

Животным выполняли операционный доступ к печени путем срединной лапаротомии. Создание моделей ран печени у экспериментальных животных проводилось путем

нанесения линейного повреждения ткани печени с заданными параметрами (длина раны — 2 см, глубина раны — 1 см) в 1-й подгруппе (рис. 2) и ранения с дефектом ткани печени объемом  $0,81 \pm 0,07 \text{ см}^3$  (диаметр раны — 1 см, глубина раны — 1 см) во 2-й подгруппе (рис. 3). Зоной формирования экспериментальной раны была выбрана левая медиальная доля печени с отступом от ее края на 1–1,5 см к центру по средней линии. В 1-й подгруппе исследуемые и контрольные образцы раневого покрытия накладывались поверхностно, после чего осуществлялась мануальная компрессия в течение  $153 \pm 12$  сек. до полного отсутствия визуального истечения крови из-под нанесенных покрытий. Во 2-й подгруппе (рана с дефектом ткани) образцы раневых покрытий помещались внутрь сформированного дефекта ткани печени на всю его глубину с осуществлением мануальной компрессии в течение  $201 \pm 8$  сек. В контрольных подгруппах с использованием коллагеновой гемостатической губки мануальная компрессия проводилась в течение  $361 \pm 9$  сек.

Подпеченочное пространство дренировалось однопортовым дренажом внутренним диаметром 0,5 см с целью контроля гемостаза в послеоперационном периоде. Лапаротомную рану послойно ушивали нитями Surgicryl (PGA) 4/0. На всем протяжении исследования кожные узловые швы обрабатывались антисептиком (с целью недопущения конфликта интересов торговое название антисептика не приводится).

Для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде (1–3-и сутки) животным вводили «Флекспрофен» в/м в дозе 2 мг/кг массы тела животного.

Объем активной кровопотери оценивали путем контрольного взвешивания стерильной марлевой салфетки с заведомо установленной массой, предварительно по-

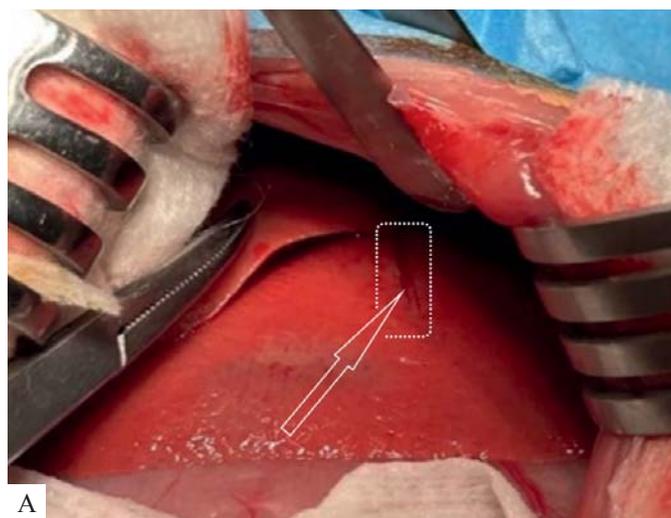


Рис. 2. Формирование линейного ранения печени с последующим гемостазом образцом хитозана Ch-S (достигнут окончательный гемостаз): А — линейное ранение печени (обозначено стрелкой); Б — тампонада линейного ранения образцом хитозана Ch-S (обозначено стрелкой)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Linear wounding of the liver with subsequent hemostasis by Ch-S chitosan sample (final hemostasis achieved). А — linear wound of the liver (arrow); Б — tamponade of linear wound with Ch-S chitosan sample (arrow)

Note: photos taken by the authors.

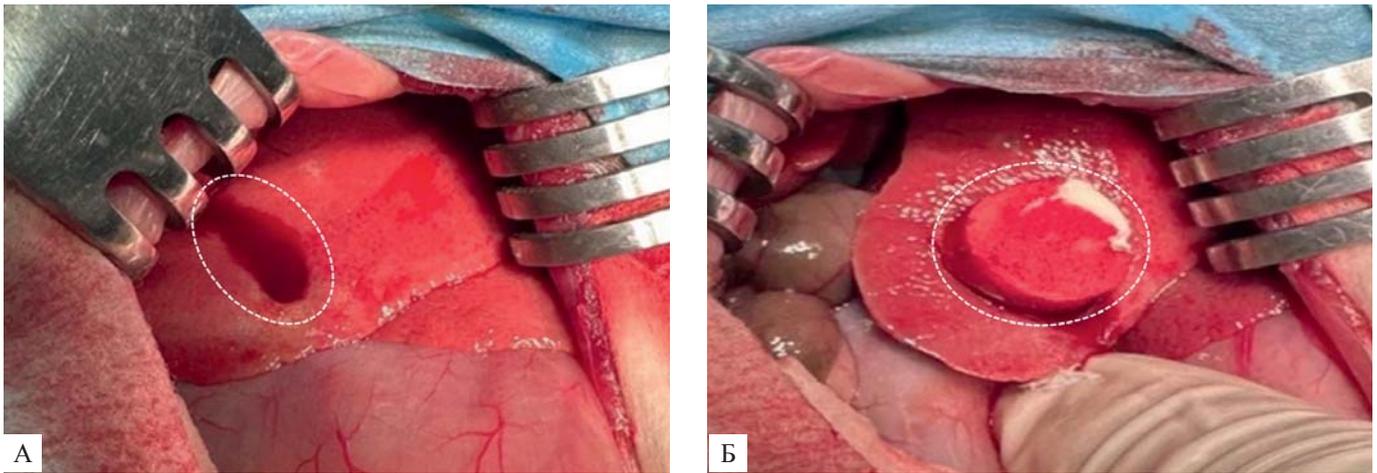


Рис. 3. Нанесение раны печени с дефектом ткани и гемостаз образцом хитозана Ch-H: А — повреждение печени с дефектом ткани (обозначено фигурой); Б — тампонада раны образцом хитозана Ch-H (до компрессии) (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Wounding a liver with a tissue defect and hemostasis with Ch-H chitosan sample: A — Damage to the liver with a tissue defect (indicated by the oval); Б — Tamponade of the wound with Ch-H chitosan sample (before compression) (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors.

мещенной под область планируемого места нанесения экспериментальной раны печени. Величина кровопотери вычислялась по формуле:  $m = m_2 - m_1$ , где  $m_2$  — масса салфетки после полного гемостаза (кровь, изливающаяся из раны, впитывалась в салфетку);  $m_1$  — масса салфетки до эксперимента;  $m$  — величина кровопотери (взвешивание производили с использованием электронных весов с точностью до десятой грамма). В качестве контроля оценки системы естественного гемостаза использовалась вышеизложенная технология без применения гемостатических материалов.

Гистоморфологическая оценка тканей проводилась по общепринятому алгоритму. Эксплантированные ткани фиксировали в течение 3–5 суток в 10% р-ре нейтрального формалина (Histolab, Швеция), промывали в проточной воде в течение 60 мин. Проводку материалов проводили по стандартной методике автоматическим методом на гистопроцессоре Leica TP1020 (Германия). Получение парафиновых блоков с образцами исследуемых материалов осуществляли на модульной установке Leica EG1150H (Германия). Ротационный микротом Leica RM2235 (Германия) использовался для нарезки препаратов. Получаемые срезы материала толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония).

Ультразвуковое (УЗ) исследование тканей проводилось УЗ сканером Mindray M7 с применением высокочастотного линейного ультразвукового датчика L 12–4s (Китай) с рабочей частотой 6–10 МГц в день оперативного вмешательства и далее через два дня до момента выведения животного из эксперимента в следующих режимах: в режиме ЦДК (цветного доплеровского картирования) с применением импульсно-волнового доплера (PW) и в режиме

постоянно-волнового доплера (CW). Исследование проводилось на ультразвуковом портативном сканере Mindray M7 Premium высокоплотным линейным датчиком L12–4s, 3,0–13,0 МГц.

Обследование проводилось в режиме «серой» шкалы, энергетического и цветового доплеровского картирования кровотока.

Во время обследования с использованием данной методики анализировались: состояние кожи и подкожной клетчатки, параметры регионарной гемодинамики в зоне раневого повреждения, репаративная регенерация, а также изменения со стороны окружающих тканей, наличие отека и гематомы. Сканирование проводилось в режиме реального времени.

#### Уход за животными и мониторинг

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России со свободным доступом к воде и пище в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) и иными нормативно-правовыми актами по соблюдению этических норм обращения с лабораторными животными.

#### Статистические процедуры

##### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

##### Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows 10 с помощью программ Statistica 6.1

(StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Гипотеза нормальности кумулятивного распределения в выборках проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное  $p < 0,05$ . Различия между количественными параметрами с нормальным распределением оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, независимые выборки оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Уровень значимости связи между двумя качественными переменными проверялся с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом проведенных исследований по изучению свойств образцов раневых покрытий на основе хитозана в асептических ранах печени явилось выявление их гемостатической активности, а также особенностей их воздействия на окружающие ткани.

Перспективы применения разработанных образцов обусловлены их свойствами, подтвержденными в эксперименте: гемостатической активностью, адекватной плотностью, выраженной биоадгезивностью, биodeградируемостью и биосовместимостью.

Все эти свойства двух экспериментальных образцов присущи им в разных пропорциях, что обусловлено

особенностями их структуры, формируемой особенностями технологии производства. Прежде всего это процентное содержание хитозана в базовом растворе; молекулярная масса образца; особенности внутренней ориентации пор и соотношения величины и толщины стенок между ними.

Соответственно при программируемом изменении соотношения исходных параметров сырья и использования различных вариантов технологии изготовления образцов хитозана возможно изменять конечные свойства разрабатываемых раневых покрытий, перечисленные выше.

Оценка степени биodeградации исследуемых образцов в процентном соотношении к исходному объему показала, что образец Ch-S по сравнению с образцом Ch-H в 3 раза быстрее подвергался биodeградации ( $p < 0,01$ ) и к 7-м суткам в зоне операции практически не определялся (рис. 4).

Параметры гемостатической активности образцов оценивались хронометрически по фиксации времени наступления окончательного гемостаза (табл. 2, 3). Как видно из представленных данных, наибольшую активность вне зависимости от способа формирования дефекта проявили образцы Ch-S и Ch-H. При этом более пористые образцы Ch-S в силу ускоренной максимальной сорбционной емкости на начальных этапах обеспечивали остановку кровотечения почти в 0,5 раза быстрее, чем образцы Ch-H, и в 1,7 раза быстрее, чем гемостатическая коллагеновая губка.

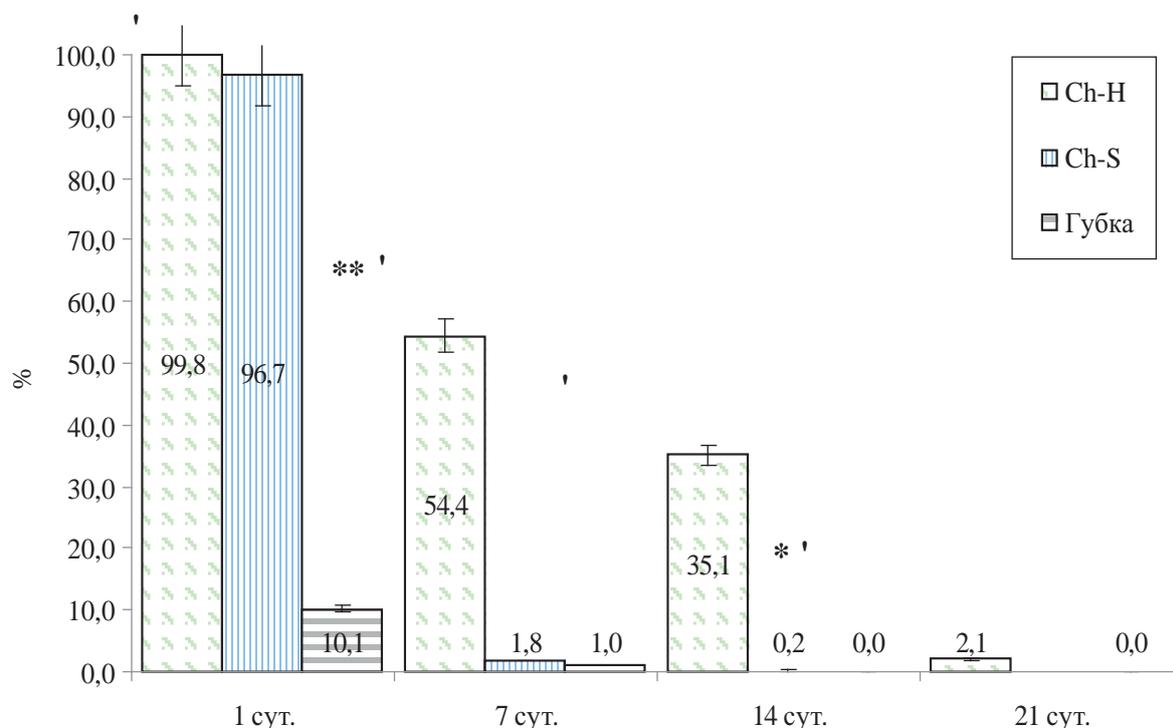


Рис. 4. Остаточный объем раневого покрытия (в % к исходному) в контрольные сроки

Примечание: рисунок выполнен авторами; по сравнению с гемостатической губкой \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; по сравнению с Ch-S —  $p < 0,001$  после введения образцов раневых покрытий. Сокращение: сут. — сутки.

Fig. 4. Residual volume of wound dressing (in % to the initial one) in control period

Note: performed by the authors; — compared to the hemostatic sponge \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; compared to Ch-S —  $p < 0,001$  after introduction of samples of wound dressings. Abbreviation: сут. — day.

Таблица 2. Параметры достижения гемостаза при нанесении линейной раны печени  
 Table 2. Parameters for achieving hemostasis in linear wounding of the liver

| Образец/<br>экспериментальный параметр | Время наступления<br>окончательного гемостаза, сек | Объем кровопотери, мл |
|--|--|-----------------------|
| Естественный гемостаз                  | 415 ± 11   | 15,21 ± 0,41          |
| Образец Ch-H                           | 153 ± 12*  | 7,12 ± 0,13*          |
| Образец Ch-S                           | 201 ± 9*   | 8,23 ± 0,30*          |
| Гемостатическая губка                  | 361 ± 8  | 12,10 ± 0,10          |

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой \*  $p < 0,001$ .

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge \*  $p < 0.001$ .

Таблица 3. Параметры достижения гемостаза при формировании дефекта печени  
 Table 3. Parameters for achieving hemostasis in liver defect formation

| Образец/<br>экспериментальный параметр | Время наступления<br>окончательного гемостаза, сек | Объем кровопотери, мл |
|--|--|-----------------------|
| Естественный гемостаз                  | 587 ± 6  | 25,40 ± 0,51          |
| Образец Ch-H                           | 198 ± 12*  | 15,14 ± 0,21*         |
| Образец Ch-S                           | 257 ± 8*   | 16,89 ± 0,15*         |
| Гемостатическая губка                  | 490 ± 11   | 19,91 ± 0,30          |

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой \*  $p < 0,001$ .

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge \*  $p < 0.001$ .

Таблица 4. Показатели лабораторных исследований на седьмые сутки послеоперационного периода  
 Table 4. Indicators of laboratory tests on day 7 of the postoperative period

| Показатель/образец<br>раневого покрытия | Границы нормы | Ch-H           | Ch-S           | Гемостатическая<br>губка |
|---|---------------|----------------|----------------|--------------------------|
| Гематокрит, %                           | 26–48         | 30,00 ± 1,31** | 25,00 ± 1,15** | 17,00 ± 1,20             |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л        | 5,3–10,0      | 6,10 ± 0,81*   | 5,50 ± 0,16**  | 4,10 ± 0,17              |
| Ретикулоциты, %                         | 0,5–1,5       | 2,2 ± 0,1**    | 2,4 ± 0,1**    | 3,9 ± 0,3                |
| Гемоглобин, г/л                         | 80–150        | 115 ± 5**      | 110 ± 3**      | 91 ± 3                   |
| СОЭ, мм/ч                               | 0–13          | 17,0 ± 2,7     | 15,0 ± 2,2     | 19,0 ± 3,1               |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л         | 300–630       | 420 ± 2        | 420 ± 12       | 426 ± 8                  |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л          | 5,5–18,5      | 12,5 ± 0,7     | 12,3 ± 0,4     | 13,1 ± 0,8               |

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ . Сокращение: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$ . Abbreviation: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

Восстановительный послеоперационный период у лабораторных животных при использовании образцов изучаемых раневых покрытий протекал удовлетворительно, без выраженных особенностей. Оценка степени кровопотери, активности тромбоцитарного звена гемостаза, а также наличия или отсутствия воспалительной реакции на имплантацию разрабатываемых раневых покрытий проводили путем оценки клинического анализа крови (табл. 4).

Как видно из представленного материала, исследуемые образцы хитозана Ch-H и Ch-S продемонстрировали более эффективную гемостатическую активность по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ).

Гистоморфологическая оценка влияния исследуемых образцов на течение раневого процесса выявила следующие особенности.

*Образец Ch-H:* исследуемые образцы ткани на 7-е сутки после операции характеризуются наличием в раневом

дефекте организовавшегося тромба с выраженным ограниченным фиброзом подлежащей ткани печени. На периферии до 0,21 см — зона атрофии гепатоцитов. Имплантированный материал умеренно подвергся деградации (до ½ от исходного объема) и представляет собой небольшое количество аморфного гидрофильного вещества и значительную долю коротких толстых разнонаправленных волокон. На поверхности раны — нити фибрина и оксифильная масса со значительной примесью волокон гемостатического материала.

*Образец Ch-S:* в исследуемых образцах на 7-е сутки после операции выявлены некротические изменения в прилегающей к ране паренхиме печени и ее геморрагическое пропитывание. На поверхности раны — следы однородной гидрофильной массы (бидеградация близка к 100%) с включением коротких фрагментов волокон гемостатического материала и умеренное количество нитей фибрина. В просвете линейного дефекта (экспериментальная рана)

определяются организовавшиеся тромботические массы с единичными участками однородной оксифильной субстанции (биодеградация материала). В ткани печени незначительные фибротические изменения и полнокровие сосудов.

*Контроль (губка гемостатическая):* в образцах материала на 7-е сутки после операции определяются некротические изменения в прилегающей к ране паренхиме печени и ее обильное геморрагическое пропитывание. В поверхностных слоях раны определяются выраженные кровоизлияния и широкая (до 0,5 см) зона некротических и некробиотических изменений в подлежащих тканях; единичные следы фрагментированной оксифильной массы гемостатического материала, участки тонких нитей фибрина. В ткани печени на удалении от раны до 1 см определяются фибротические изменения, полнокровные сосуды и значительный отек стромы.

Исследования проводились с применением методики прижизненного УЗИ области раневых дефектов. Целью УЗ-исследования являлось изучение возможности визуализации динамики изменений тканей в зоне экспериментальной раны, а также изменений в структуре образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации.

Применение метода УЗ-контроля области экспериментально созданных ран в период проведения эксперимента для более детального изучения состояния раневой полости и окружающих ее тканей было обусловлено рядом причин. На этапе формирования раневой полости метод УЗИ позволил визуализировать имплант, введенный в мягкие ткани, его отношение к окружающим анатомическим образованиям и состояние кровотока в окружающих его тканях, что имеет большое значение для стандартизации процесса формирования раневой полости. В динамике УЗИ позволило диагностировать степень формирования капсулы раневой полости, наличие раневого отделяемого внутри этой полости, состояние кровотока в зоне оперативного вмешательства.

На последующих стадиях выполнения эксперимента УЗ-обследование зоны экспериментальной раны позволило не только визуализировать процесс биодеградации исследуемого материала, но и выявить основную ультразвуковую семиотику повреждения мягких тканей: наличие воспалительного инфильтрата на разных стадиях его развития, имбибицию паренхимы печени, появление серозного выпота и признаки начинающейся репарации.

Верификация данных, полученных при выполнении УЗИ, проводилась путем изучения и сравнения биопсийного материала, полученного при выведении животных из эксперимента в вышеописанные контрольные сроки. При использовании данного метода мы получили возможность неинвазивной оценки особенностей течения раневого процесса при использовании отобранных образцов раневых покрытий, а также возможности визуализации процесса биодеградации образцов исследуемого материала.

Исследование начиналось с общей эхографической оценки области раневого дефекта. В режиме «серой» шкалы производилась оценка тканей вокруг шва и в зоне раневого канала, затем с помощью применения цветового и энергетического доплеровского картирования проводилась оценка наличия цветowych сосудистых локусов кровотока. При ультразвуковом исследовании в режиме «серой» шкалы в области экспериментальной раны удалось выявить неровность контуров печени и проследить ход раневого канала. В области повреждения определялась паренхиматозно-субкапсулярная гематома пониженной эхогенности овальной формы. В гепаторенальном пространстве была свободная жидкость в виде анэхогенной полосы. При переходе в режим цветовой доплерографии (ЦДК) и в режим энергодопплера (ЭД) в области раневого канала отмечалось обеднение (отсутствие сосудистых локусов кровотока) васкуляризации (рис. 5).

На 3-и сутки после операции при проведении ультразвукового исследования визуализировались изменения со стороны мягких тканей в виде отека подкожной клетчатки, который эхографически проявлялся утолщением и неоднородностью структуры. В области репарации при ЦДК и ЭД визуализировались единичные локусы сосудов, что подтверждало положительную динамику.

К 7-м суткам наблюдения размеры образцов раневых покрытий регрессировали. Причем образец хитозана Ch-S биодеградировал полностью: размеры раневой полости сократились до 12% от первоначальных. В остаточной раневой полости — незначительное количество экссудата (до 0,25 мл). В то же время размеры более плотного образца Ch-H, как и размеры полости, в которую он был помещен, сократились до 25–35% от исходного. Повысилась скорость кровотока в артериальной и венозной сети,  $V_{\max}$  арт — 25–30 см/с,  $V_{\max}$  вен — 15–17 см/с (рис. 6).

Исследования, проведенные на 14-е сутки эксперимента, выявили, что инфильтративные изменения паренхиматозной ткани в зоне раневой полости находятся на разных этапах воспаления. Визуализированы признаки плотного и рыхлого инфильтрата с толщиной слоев от 1,0 до 1,8 мм. Полость раневого дефекта, в который вводили более плотный образец Ch-H, уменьшилась до 9,3×0,7 мм (Д×Ш), выявлено наличие экссудата — в виде анэхогенных полостей по периферии остатков образца до 0,5 мл.

Остаточные явления в экспериментальной ране с введением образца Ch-H визуализируются как рыхло-волокнистое (гиперэхогенное) образование размерами до 2,5 мм в диаметре с признаками инфильтративных изменений в окружающих тканях. Максимальная скорость венозного кровотока в зоне инфильтрата составила  $V_{\max}$  вен — 5 см/с, что практически соответствовало исходному значению.

По состоянию на 21-е сутки эксперимента было выявлено, что на месте созданной раневой полости возникли соединительнотканые образования размерами до 0,2×2,6 мм. По периферии — ткани, их окружающие, содержали единичные элементы гиперэхогенных структур от 0,2 до 2,0 мм — остатки плотного инфильтрата.

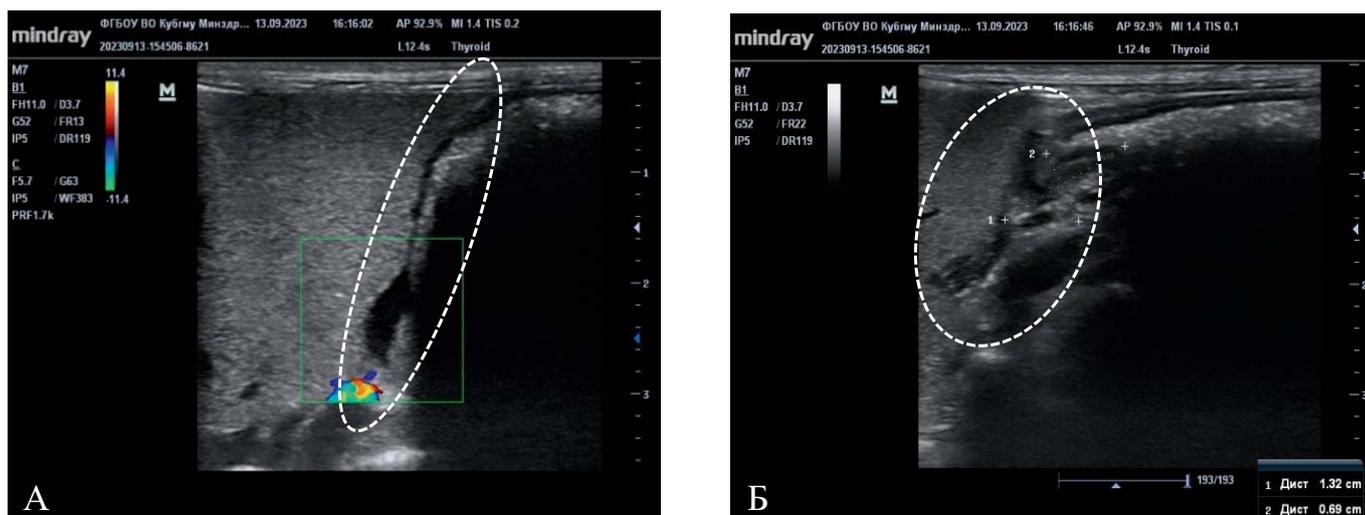


Рис. 5. Ультразвуковая визуализация ран печени с имплантированным раневым покрытием через 1 час послеоперационного периода: А — ультразвуковая визуализация доли печени в области формирования линейного ранения с имплантированным раневым покрытием (обозначено фигурой); Б — ультразвуковая визуализация локализации исследуемого материала в области формирования экспериментального травматического повреждения доли печени (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами; ультразвуковое исследование выполнено в день операционного вмешательства по поводу формирования ранений печени по истечении 1 часа послеоперационного периода при нахождении животного в состоянии седации.

Fig. 5. Ultrasound imaging of liver wounds with implanted wound dressing, in 1 hour of postoperative period: А — ultrasound imaging of the liver lobe in the area of linear wounding with an implanted wound dressing (indicated by the oval); Б — ultrasound imaging of the localization of the studied material in the area of experimental traumatic damage to the liver lobe (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors; ultrasound examination was performed on the day of surgery for liver wounding, after 1 hour of the postoperative period with sedated animal.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация/научная значимость

При использовании раневых покрытий на основе хитозана Ch-H и Ch-S для местного лечения ран паренхиматозных органов, в том числе для остановки паренхиматозного кровотечения, был отмечен ряд положительных особенностей. В экспериментальных группах по сравнению с контрольной существенно было сокращено время достижения окончательного гемостаза, снижен объем кровопотери, а также нивелированы постгеморрагические осложнения. Раневые покрытия также продемонстрировали удовлетворительную биосовместимость — местных воспалительных реакций отмечено не было. Гемостатическая способность образцов Ch-H и Ch-S нарастала прямо пропорционально времени нахождения в раневой среде. Жесткая каркасная структура образцов Ch-H, обладающих более длительными сроками биодеградации, при имплантации в область ранения печени сразу обеспечивала выраженную компрессию на стенки раны, обеспечивая тем самым эффективный гемостаз и сорбционную способность в течение длительного времени. Такие образцы раневых покрытий являются наиболее перспективными для лечения обширных дефектов тканей, требующих длительных сроков для завершения процессов репаративного гистогенеза.

Образцы раневого покрытия Ch-S, имея более рыхлую и пористую структуру, достигали максимальной сорбци-

онной и гемостатической активности в течение первых 2 минут. Активно сорбируя геморрагическое отделяемое, они выполняли функцию тромба в пределах раневой полости, обеспечивая адекватную компрессию на стенки раны, что также способствовало скорейшему достижению окончательного гемостаза. Обладая более высокой скоростью биодеградации с последующей трансформацией в мицеллоподобную структуру, образцы на основе Ch-S, в отличие от образцов Ch-H, эффективно моделировали конфигурацию раны. Такие образцы менее травматичны для окружающих тканей и могут быть применены для лечения раневых дефектов небольшого объема при линейных ранениях паренхиматозных органов.

Таким образом, изучение образцов двух типов синтезированного хитозана, Ch-H и Ch-S, продемонстрировало перспективу их применения в качестве раневых покрытий, обладающих адекватной гемостатической функцией, достаточной биоадгезивностью, биодеградируемостью и биосовместимостью. Перспективным является вопрос более углубленного изучения свойств данных образцов при лечении ран паренхиматозных органов, в частности, в качестве биоматрицы для лекарственных средств, введенных в их структуру.

### Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие катанестического наблюдения за животными более 21 суток,

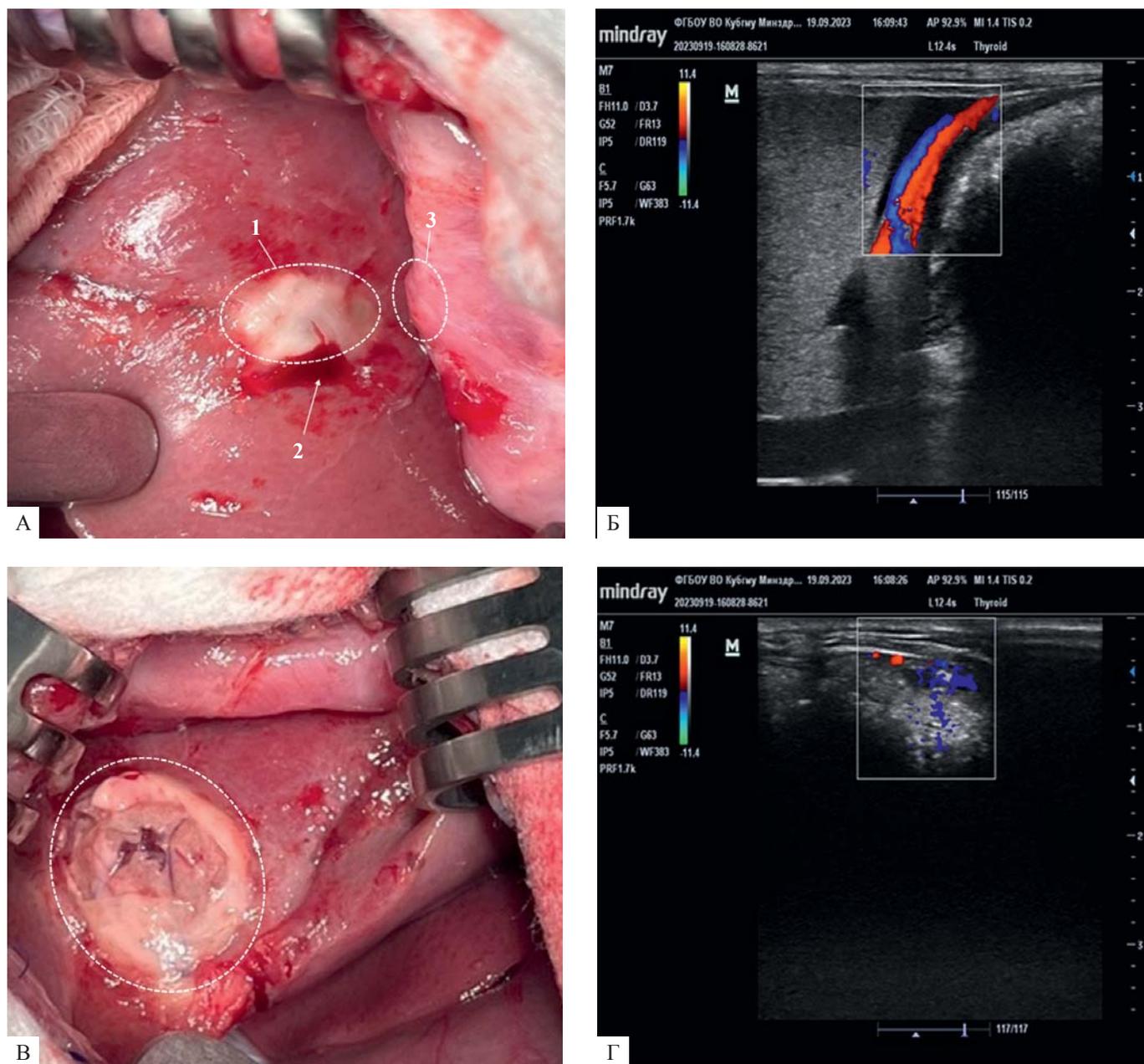


Рис. 6. Сравнение интраоперационного визуального и ультразвукового изображения тканей и образцов препарата на 7-е сутки: А — модель линейной раны, репарация тканей в области имплантации образца, образование спаек (1 — зона имплантации; 2 — организовавшийся сгусток; 3 — спайки с брюшиной); Б — ультразвуковая картина заживления раневого дефекта, ревазуляризация в области имплантации образца (обозначено фигурой); В — модель травматического повреждения печени, образование соединительнотканной капсулы в зоне имплантированного образца (обозначено фигурой); Г — ультразвуковое изображение области раневого дефекта, начальные процессы ревазуляризации (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами; ультразвуковое исследование выполнено на 7-е сутки после формирования ранений печени в интраоперационном периоде.

Fig. 6. Comparison of intraoperative visual and ultrasound images of tissues and drug samples on day 7: A — linear wound model, tissue repair in the area of sample implantation, adhesions formation (1 — implantation area; 2 — formed clot; 3 — adhesions with peritoneum); Б — ultrasound image of wound defect healing, revascularization in the area of sample implantation (indicated by the oval); В — model of traumatic liver injury, formation of a connective tissue capsule in the area of the implanted sample (indicated by the oval); Г — ultrasound image of the wound defect area, initial revascularization processes (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors; ultrasound examination performed on day 7 after liver wounding in the intraoperative period.

что не позволяет судить о наличии отдаленных эффектов применения изучаемых раневых покрытий.

### Обобщаемость/экстраполяция

На сегодняшний день вопрос разработки оптимальных мультифункциональных раневых покрытий остается крайне актуальным. Результаты исследования, полученные нами при изучении свойств разрабатываемых раневых покрытий на основе хитозана, коррелируют с данными литературы в части сравнения таких свойств, как достаточная биоадгезивность и гемостатичность [19, 21]. Полученные нами экспериментальные данные сопоставимы с результатами, полученными другими исследователями: подтверждены расчетные качества воздействия образцов на окружающие ткани с учетом особенностей возникновения раневого дефекта и специфических процессов заживления ран, обеспечение адекватной сорбционной активности материала и атравматичность по отношению к тканям [20, 22, 23].

При сравнении разработанных раневых покрытий было показано, что различные технологии синтеза позволяют контролировать их физико-химические свойства и применять данные покрытия в различных вариантах лечебных схем при различных травматических дефектах паренхиматозных органов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изученные путем проведения экспериментального исследования раневые покрытия на основе хитозана подтвердили прогнозируемые при их разработке свойства: устойчивую адгезию к паренхиматозным тканям, каркасную функцию, биоинертность к окружающим тканям

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Корсаков А.В., Трошин В.П. Морфологическая оценка репаративной регенерации экспериментальных кровотокающих ран печени при лечении гемостатическим средством сургитамп и гранулированным сорбентом молселект G-50. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(1):73–80. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-73-80>
- Parkhisenko YA, Vorontsov AK, Cherednikov EF, Barannikov SV, Korsakov AV, Troshin VP. Morphological assessment of reparative regeneration of experimental bleeding liver wounds in the treatment of hemostatic agent Surgitamp and granular sorbent Molselect G-50. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(1):73–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-73-80>
- Гаврилюк В.П., Липатов В.А., Михайлов К.А., Северинов Д.А. Оценка динамики показателей кровопотери при использовании новых образцов местных кровоостанавливающих средств после травмы печени в эксперименте in vivo. *Политравма*. 2022;1:84–89. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-1-84-89>
- Gavrilyuk VP, Lipatov VA, Mikhaylov KA, Severinov DA. Evaluation of the dynamics of blood loss indicators when using new samples of local hemostatic agents after liver injury in the in vivo experiment. *Polytrauma*. 2022;1:84–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-1-84-89>
- Кулагин В.И., Батиг Е.В., Андреев М.И., Моллаев Э.С. Отдаленный результат выключения двенадцатиперстной кишки по А.Г. Земляному при осложненном течении парафатерального дивертикула. *Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джанелидзе*. 2022;4(9):55–59. [https://doi.org/10.54866/27129632\\_2022\\_4\\_55](https://doi.org/10.54866/27129632_2022_4_55)
- Kulagin VI, Batik EV, Andreev MI, Mollaev ES. The long-term result of the “diverticulization” off the duodenum (zemlyanoy procedure) for the complications of parafatereal diverticulum. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2022;4(9):55–59 (In Russ.). [https://doi.org/10.54866/27129632\\_2022\\_4\\_55](https://doi.org/10.54866/27129632_2022_4_55)
- Pacheco M, Barros AA, Aroso IM, Autorino R, Lima E, Silva JM, Reis RL. Use of hemostatic agents for surgical bleeding in laparoscopic partial nephrectomy: Biomaterials perspective. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(8):3099–3123. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34637>
- Ruscelli P, Gemini A, Rimini M, Santella S, Candelari R, Rosati M, Paci E, Marconi V, Renzi C, Commissari R, Cirocchi R, Santoro A, D'Andrea V, Parisi A. The role of grade of injury in non-operative management of blunt hepatic and splenic trauma: Case series from a multicenter experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16746. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016746>
- Afifi I, Abayazeed S, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center. *BMC Surg*. 2018;18(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0369-4>
- Gönültaş F, Kutlutürk K, Gok AFK, Barut B, Sahin TT, Yilmaz S. Analysis of risk factors of mortality in abdominal trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26(1):43–49. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.12147>. PMID: 31942731
- Mehta N, Babu S, Venugopal K. An experience with blunt abdominal trauma: evaluation, management and outcome. *Clin Pract*. 2014;4(2):599. <https://doi.org/10.4081/cp.2014.599>
- Swaid F, Peleg K, Alfici R, Matter I, Olsha O, Ashkenazi I, Givon A; Israel Trauma Group; Kessel B. Concomitant hollow viscus injuries in patients with blunt hepatic and splenic injuries: an analysis of a National Trauma Registry database. *Injury*. 2014;45(9):1409–1412. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.02.027>
- Северинов Д.А., Бондарев Г.А., Липатов В.А., Саакян А.Р. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>

- Severinov DA, Bondarev GA, Lipatov VA, Saakyan AR. Intraoperative Tactics of Local Surgical Hemostasis in Injuries and Planned Operations on the Parenchymal Organs of the Abdominal Cavity. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>
11. Chrysou K, Halat G, Hokscho B, Schmid RA, Kocher GJ. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients—still a relevant problem? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0384-y>
  12. Гавришук Я.В., Мануковский В.А., Тулупов А.Н., Демко А.Е., Колчанов Е.А., Савелло В.Е., Кандыба Д.В., Кажанов И.В., Платонов С.А., Казанкин А.С. Возможности консервативного и малоинвазивного органосохраняющего лечения повреждений селезенки при закрытых травмах живота у взрослых. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(4):18–27. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-4-18-27>
  13. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Агаджанян В.В. Особенности диагностики и лечения повреждений паренхиматозных органов живота при политравме. *Политравма*. 2023;1:29–33. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2023-1-29-33>
  14. Липатов В.А., Денисов А.А., Петросян С.Э., Клименко А.Е., Панов А.А., Бобровская Е.А. Оценка эффективности применения двухкомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств в остром опыте in vivo. *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):5–10. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/01>
  15. Мануковский В.А., Гавришук Я.В., Тулупов А.Н., Демко А.Е., Савелло В.Е., Кандыба Д.В., Колчанов Е.А. Возможности консервативного и минимально инвазивного лечения закрытых повреждений паренхиматозных органов живота у взрослых. *Политравма*. 2022;3:21–33. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-3-21-33>
  16. Nijdam TMP, Spijkerman R, Hesselink L, Leenen LPH, Nietbrink F. Predictors of surgical management of high grade blunt splenic injuries in adult trauma patients: a 5-year retrospective cohort study from an academic level I trauma center. *Patient Saf Surg*. 2020;14:32. <https://doi.org/10.1186/s13037-020-00257-3>
  17. Бондарев Г.А., Липатов В.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>
  18. Майстренко А.Н., Бежин А.И., Липатов В.А., Чижиков Г.М. Определение объема кровопотери при моделировании травм паренхиматозных органов с аппликацией новых гемостатических средств в эксперименте. *INNOVA*. 2018;2(11):12–14. <https://doi.org/10.21626/innova/2018.2/03>
  19. 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. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2019;6(2):24–31. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31>
  20. Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадиков В.А., Аскеров Э.М., Пельтихина О.В., Хорак К.И. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(3):193–198. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198>
  21. Singh R, Shitiz K, Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int Wound J*. 2017;14(6):1276–1289. <https://doi.org/10.1111/iwj.12797>
  22. Nasef SM, Khozemy EE, Kamoun EA, El-Gendi H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO<sub>3</sub>/vitamin E for biomedical applications. *Int J Biol Macromol*. 2019;137:878–885. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033>
  23. Liu H, Wang C, Li C, Qin Y, Wang Z, Yang F, Li Z, Wang J. 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. <https://doi.org/10.1039/c7ra13510f>. PMID: 35539132; PMCID: PMC9078458
  24. Ушмаров Д.И., Гуменюк А.С., Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(3):78–96. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>
  25. Ushmarov DI, Gumenyuk SE, Gumenyuk AS, Gayvoronskaya TV, Karablina SY, Pomortsev AV, Sotnichenko AS, Melkonyan KI, Grigoriev TE. Comparative evaluation of chitosan-based multifunctional wound dressings: a multistage randomised controlled experimental trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(3):78–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**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.  
<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

**Ушмаров Денис Игоревич** — ассистент кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

**Шокель Ольга Юрьевна** — студентка педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

**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.

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

**Матосян Мариам Альбертовна** — ассистент кафедры лучевой диагностики № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

**Шевченко Елизавета Александровна** — аспирант кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

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

<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

**Olga Yu. Shokel** — Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

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

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

**Mariam A. Matosyan** — Research Assistant, Department of Diagnostic Radiology No. 1, Faculty of Advanced Professional Education, Kuban State Medical University; Ultrasound Specialist, Clinic of Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

**Elizaveta A. Shevchenko** — Research Assistant, Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

**Вевекин Александр Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

**Алукхьян Овик Арменович** — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>

**Гамдан Абдуллах Аль-Харази** — доктор медицины, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой ортодонтии государственного Сананского университета (Sana'a University), Йеменская Арабская Республика

<https://orcid.org/0000-0001-5359-9545>

**Доменуок Дмитрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

**Alexander A. Verevkin** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology with Embryology, Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

**Ovik A. Alukhanyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Prof. of Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Professional Education, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>

**Ghamdan Al-Harazi** — Dr. of Medicine, Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Orthodontics, Sana'a University, Yemen Arab Republic.

<https://orcid.org/0000-0001-5359-9545>

**Dmitry A. Domenyuk** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of General Practice and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>