

Анастасія КОРЗУН, студент,
Олена БЕСПАЛОВА, канд. біол. наук, доц,
Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна,
e-mail: nastia.korzun@gmail.com

БІОМЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬГІНАТУ І ХІТОЗАНУ У ЗАГОЄННІ РАН

Анотація. Сьогодні існує багато типів ранових пов'язок, які використовують у загоєнні ран. Виділяють синтетичні і природні пов'язки. Останні включають в себе різноманітні натуральні полімери наприклад колаген, хітозан, гіалуронову кислоту, альгінат. Дані біоматеріали можуть бути представлені у вигляді гідрогелевих пов'язок, а також у формі плівок. Будь-яка пов'язка має забезпечувати ряд факторів, таких як газообмін, вологе середовище рани, антимікробну активність та інші. У роботі представлено характеристику альгінату і хітозану, переваги їх використання у процесі ранозагоєння та біомедичне застосування.

Ключові слова: альгінат, хітозан, хітозанові мембрани, гемостаз, ранозагоєння, полімери.

Актуальність дослідження

Для ефективного загоєння рани завжди існувала вимога до відповідного матеріалу, який застосовується для покриття рани, щоб запобігти крововтраті та інфекції. Рани бувають різних типів і кожна категорія має свої особливі вимоги до загоєння. Це усвідомлення спонукало розробки безлічі пов'язок для ран, кожна з яких має специфічні характеристики. Функціональна ранова пов'язка повинна забезпечити загоєння рани за мінімальний час [1]. Звичайні синтетичні пов'язки мають мінімальний ефект у зупинці кровотечі особливо це актуально, коли у людини є дисфункція коагуляції, або велика крововтрата. Тому постає питання використання матеріалів для ранової пов'язки з гемостатичними властивостями, антибактеріальною дією. Полісахариди, такі як хітозан та альгінат, мають переваги у біомедичних застосуваннях через свою не токсичність, біосумісність і біорозкладність. Різні конструкції з даних полімерів дають бажані результати у ранозагоєнні [1, 2].

Мета роботи

Провести аналіз застосування ранових пов'язок на основі альгінату та хітозану.

Матеріали та методи

Огляд літератури для даного дослідження проводилось із використанням таких баз даних: PubMed, BioMed Central, ScienceDirect, ResearchGate.

Результати та їх обговорення

Ідеальна ранова пов'язка, незважаючи на матеріал, з якого вона зроблена, має забезпечувати: вологе середовище рани, міграцію епітеліальних клітин, антимікробну дію, термоізоляцію, газообмін, не має бути антигенною і токсичною, повинна легко прилипати і відклеюватись, видаляти ексудат при його надмірній кількості. На даний час вже існують такі типи пов'язок: гідроколоїдні, альгінатні, гідрогелеві, кожна з яких має свої особливості. Перший тип створюють на основі желатину або целюлози, утворивши матрицю, яка при взаємодії із ексудатом буде перетворюватись на гель. Альгінатова пов'язка має гемостатичні властивості і так само як гідроколоїдні пов'язки перетворюється на гель. Гідрогелеві пов'язки мають такі переваги у використанні: забезпечують вологе місце рани, мають теплоізоляційний ефект і не прилипають. Якщо говорити про ексудат, то вони його поглинають і утримують у своїй структурі [1].

Альгінат – природний полісахарид, який міститься у клітинній стінці бурих водоростей. Він є сополімером, який складається з β -D-мануранової кислоти і α -L-гулуранової кислоти, які з'єднані 1,4-глікозидним зв'язком [2]. Полісахарид є аніонним, бо наявні негативно заряджені карбоксилатні групи, що мають велике значення при гелеутворенні, а також гемостазі. Загалом гелеутворення визначається співвідношенням і послідовністю мануранової і гулуранової кислот. Ті альгінати, що багаті на β -D-мануранову кислоту, будуть пружними та еластичними, а ті, що мають більше α -L-гулуранової кислоти – крихкими. Тому жорсткість і крихкість полімерного ланцюга можна

позначити таким чином: $\Gamma > \text{M}\Gamma(\text{GM}) > \text{MM}$, де Γ – залишки гулурунової кислоти, M – залишки манурунової кислоти. Гулурунові залишки альгінової кислоти, яка нерозчинна у воді, зв'язується із різними катіонами (наприклад, Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та інші) за допомогою йонної взаємодії внаслідок чого утворюється гель [3]. Такі гелі здатні розкладатися у фізіологічному середовищі, такому як рН. Гідрогелі на основі альгінату мають чудові гемостатичні властивості: поглинають кров, добре адгезуються, стискають рану, що призводить до зменшення крововтрати [4].

Катіон Ca^{2+} буде зв'язуватись із аніонними карбоксилатними групами даного полісахариду, у результаті чого утвориться найбільш поширений гемостатичний матеріал – альгінат кальцію. Гідрогелі на основі цього альгінату будуть сприяти йонному обміну Ca^{2+} із Na^+ , який знаходиться в крові. Потім виробляються фактори згортання крові і відбувається реакція коагуляції за рахунок еритроцитів. Окрім цього, альгінат кальцію має здатність змінювати морфологію еритроцитів і прискорювати перетворення протромбіну на тромбін [5].

Хітозан – лінійний полісахарид, який складається із зв'язаних 1,4-глікозидним зв'язком 2-ацетамід-2-деокси- β -D-глюкопіранози і N-ацетил-D-глюкозаміну [2]. Хітозан отримують шляхом лужного деацетилювання хітину. Цей природний полімер на відмінну від альгінату має позитивний заряд. У водно-кислих розчинах аміногрупи хітозану перетворюються на протоновані ($-\text{NH}_3^+$), що дає змогу взаємодіяти з аніонними молекулами або сполуками, наприклад, глікозаміногліканами. Також наявні такі визначальні переваги, як біорозкладність, мукоадгезія, антимікробна активність і гемостатична дія.

Хітозан впливає на рану шляхом регенерації тканинних елементів, зокрема синтез фібробластів і кератиноцитів. Оскільки рана пов'язка має забезпечувати бактерицидну дію, то хітозан є одним з тих біополімерів, які можна використовувати для створення тих чи інших засобів. Він є катіонною сполукою, то мішенню виступають клітинні стінки бактерій, які, в свою чергу, є негативно зарядженими. Проте його дія може бути зміщена також і на гриби, і на деякі водорості. Якщо говорити про бактерії, то хітозан безпосередньо впливає на клітинну стінку, в результаті чого, вона починає відщеплюватись і відбувається подальша її дисфункція [6]. Після такого руйнування клітинної стінки бактерії зазнають втрат внутрішньоклітинних компонентів. Варто зазначити, що внаслідок збільшення ступеня деацетилювання, збільшується кількість вільних аміногруп. Відповідно буде посилюватись антимікробна активність хітозану на бактерії. При контакті з кров'ю також головну роль відіграють позитивно заряджені $-\text{NH}_3^+$ групи: вони зв'язуються із кислотними групами еритроцитів, внаслідок чого утворюється нерозчинний йонний комплекс, тобто тромб [2].

Мембрани, що були створені із комбінації альгінату і хітозану, як нерозчинний поліелектролітичний комплекс, показали чудові переваги у їхньому використанні як ранових пов'язок [7]. Для кращого розуміння їхньої дії при наявності ексудату, їх помістили у постійне водне середовище. У результаті вони мали високу водовідвідну здатність і могли утримувати воду. Враховуючи пористість самої структури, проникність, розмноження мікробів не спостерігалось. Це можна пояснити тим, що хітозан внаслідок зв'язування із негативно зарядженими групами альгінату, втрачає протоновані групи, через що збільшується його бактерицидна активність. Також було створено альгінатні гідрогелі, вкриті хітозаногідрохлоридом, які мають високу антибактеріальну дію [8]. Вона безпосередньо залежала від наявності хітозану, який виконує зазначену функцію. Дослідження показало, що такі альгінатні гідрогелі сприяли бактеріальній інактивації і вже після 24 годин було повністю знешкоджено мікроби. Модифіковані хітозанові мембрани, які включають також альгінат кальцію, мають такі характеристики: сорбційний характер (за рахунок пористої структури, яка має вигляд губки, відбувається поглинання рідин), біорозкладність, а при їхньому застосуванні як пов'язки діаметр рани зменшується і стає непомітним вже через 12...14 днів [9]. Інші сітчасті мембрани з хітозану виявили легке адгезування до поверхні, в результаті чого шрами не утворювались. До того ж спостерігалась проліферація кератиноцитів під дією хітозану і реепіталізація епідермісу [10].

Висновки

Гемостатичний матеріал повинен мати антибактеріальний ефект, зволожувати місце рани, легко прилипати і не сприяти подразненню. Альгінат і хітозан, як широкоживані полімери у біомедичній сфері, мають подібні характеристики: біорозкладність, біосумісність, нетоксичність, висока адгезія. Саме через це їх можна використовувати у комбінації, через що їхній комплекс буде більш ефективним, аніж поодинокі полісахариди. Із розглянутих досліджень щодо створення гідрогелю та мембран з даних речовин, можна стверджувати, що всі вони мають схожі властивості. Серед них основними є водопоглинання (абсорбування ексудату та інших рідин), інактивація проліферації

бактерій, адгезування до рани без утворення некротичної тканини, фізичне стискання рани. Сьогодні у біомедичній сфері створюють також гемостатичні губки і голки, які будуть сприяти зупинці різних типів кровотеч. Проте для більшої ефективності, альгінат-хітозанові плівки модифікують за допомогою взаємодії з іншими полімерами для покращення їхніх хімічних чи фізичних властивостей.

Література:

1. Mir, M., Ali, M. N., Barakullah, A., Gulzar, A., Arshad, M., Fatima, S., & Asad, M. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a re.view. *Progress in Biomaterials*. 2018. 7(1), 1–21. URL: <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0083-4>
2. Silva, T. H., Alves, A., Ferreira, B. M., Oliveira, J. M., Reys, L. L., Ferreira, R. J. F., Sousa, R. A., Silva, S. S., Mano, J. F., & Reis, R. L. Materials of marine origin: a review on polymers and ceramics of biomedical interest. *International Materials Reviews*. 2012. 57(5), 276–306. URL: <https://doi.org/10.1179/1743280412y.0000000002>.
3. Xie, Y., Gao, P., He, F., & Zhang, C.. Application of Alginate-Based Hydrogels in Hemostasis. *Gels*, 2022. 8(2), 109. URL: <https://doi.org/10.3390/gels8020109>.
4. Li, J., Celiz, A. D., Yang, J., Yang, Q., Wamala, I., Whyte, W., Seo, B. R., Vasilyev, N. V., Vlassak, J. J., Suo, Z., & Mooney, D. J.. Tough adhesives for diverse wet surfaces. *Science*. 2017. 357(6349), 378–381. URL: <https://doi.org/10.1126/science.aah6362>.
5. Wang, L., Li, W., & Qin, S.. Three Polymers from the Sea: Unique Structures, Directional Modifications, and Medical Applications. *Polymers*, 2021. 13(15), 2482. URL: <https://doi.org/10.3390/polym13152482>.
6. Ramya, R., Venkatesan, J., Kim, S. K., & Sudha, P. N.. Biomedical Applications of Chitosan: An Overview. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 2012. 2(2), 100–111. URL: <https://doi.org/10.1166/jbt.2012.1030>.
7. Rodrigues, A. P., Saraiva Sanchez, E. M., da Costa, A. C., & Moraes, Â. M.. The influence of preparation conditions on the characteristics of chitosan-alginate dressings for skin lesions. *Journal of Applied Polymer Science*, 2008. 109(4), 2703–2710. URL: <https://doi.org/10.1002/app.28203>.
8. Straccia, M., d’Ayala, G., Romano, I., Oliva, A., & Laurienzo, P.. Alginate Hydrogels Coated with Chitosan for Wound Dressing. *Marine Drugs*, 2015. 13(5), 2890–2908. URL: <https://doi.org/10.3390/md13052890>.
9. Saw Oo, K., Than, Y. Y., & Naing Naing, Z. Establishment of Modified Chitosan Membrane For Wound Dressing Applications. *International Journal of Scientific and Research Publications (IJSRP)*, 2019. 9(6), p90113. URL: <https://doi.org/10.29322/ijsrp.9.06.2019.p90113>.
10. Azad, A. K., Sermsintham, N., Chandkrachang, S., & Stevens, W. F.. Chitosan membrane as a wound-healing dressing: Characterization and clinical application. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2004. 69B(2), 216–222. URL: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30000>.