

Коптева Л.А.¹, Обьедков Е.Г.², Мишина Е.С.², Иванов И.С.², Терентьев А.К.³, Обьедкова Н.Ю.²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХИТОЗАНА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Медицинский институт, Тула, Россия

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

³ГБУЗ «Тульская областная стоматологическая поликлиника», Тула, Россия

Хитозан широко используется во всех сферах деятельности человека. Его получают из животных, насекомых и растений, в составе которых есть хитин, за счет химической очистки последнего. Наиболее востребовано сырье животного происхождения, а наиболее перспективно — из насекомых. **Основные положения.** Хитозан широко применяется в медицине: в нутрициологии, хирургии, гематологии, стоматологии и онкологии. Он обладает биосовместимостью, биорезорбируемостью, нетоксичностью, гемостатичностью, пластичностью, адгезивностью, имеет антибактериальные свойства. За счет возможности изменять химическую формулу хитозана, его молекулярную массу и заряд, комбинировать его с различными веществами можно найти новые области применения этого вещества, более дешевые пути его добычи. Детоксикационные, сорбционные, гиполлипидемические свойства хитозана востребованы в нутрициологии и гастроэнтерологии. Влияние хитозана на различные фазы регенерации, антикоагулянтные свойства используются в хирургии. Остеоиндуктивные эффекты соединений хитозана применяются в стоматологии и травматологии. Гемостатические и антибактериальные, противопухолевые и радиопротективные свойства хитозана являются основными научными направлениями в неотложной хирургии и онкологии соответственно. **Заключение.** Широкое применение хитозана во всех сферах деятельности человека, особенно в медицине, делает его востребованным и перспективным веществом. Для того, чтобы расширить производство различных веществ на основе хитозана, необходимо найти новые более дешевые средства для получения хитозана из хитина, наладить маршрутизацию от начального сырья до конечного вещества, разработать российские независимые аналоги лекарственных форм хитозана.

Ключевые слова: хитозан; хитин; хирургия; онкология; стоматология.

Для цитирования: Коптева Л.А., Обьедков Е.Г., Мишина Е.С., Иванов И.С., Терентьев А.К., Обьедкова Н.Ю. Использование хитозана различного происхождения в медицине. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):602–609.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-602-609>

Для корреспонденции: Коптева Любовь Андреевна — e-mail: koptevatula@gmail.com

Lyubov A. Kopteva¹, Evgeny G. Obiedkov², Ekaterina S. Mishina², Ilya S. Ivanov²,
Andrey K. Terentyev³, Natalya Yu. Obiedkova²

USE OF CHITOSAN OF VARIOUS ORIGINS IN MEDICINE

¹Tula State University Medical Institute, Tula, Russia

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³Tula Regional Dental Polyclinic, Tula, Russia

Chitosan is widely used in all areas of human activity. It is obtained from animals, insects, and plants containing chitin through chemical purification. Animal-derived raw materials are most in demand, while insect-derived sources are the most promising. **Main Provisions.** Chitosan is extensively used in medicine: in nutrition, surgery, hematology, dentistry, and oncology. It exhibits biocompatibility, bioresorbability, non-toxicity, hemostatic properties, plasticity, adhesive qualities, and has antibacterial properties. By altering the chemical formula of chitosan, its molecular weight and charge, and combining it with various substances, new application areas and more economical extraction methods can be found. Detoxifying, sorptive, and hypolipidemic properties are sought after in nutrition and gastroenterology. The effects of chitosan on various phases of regeneration, as well as its anticoagulant properties, are utilized in surgery. Chitosan's osteoinductive effects are applied in dentistry and traumatology, while its hemostatic, antibacterial, antitumor, and radioprotective properties are key research directions in emergency surgery and oncology, respectively. **Conclusion.** The widespread application of chitosan in all areas of human activity, especially in medicine, makes it a sought-after and promising substance. To expand the production of various chitosan-based substances, it is essential to find new, cheaper methods for extracting chitosan from chitin, streamline the routes from raw materials to final products, and develop independent Russian equivalents of chitosan drug forms.

Key words: chitosan; chitin; surgery; oncology; dentistry.

For citation: Kopteva L.A., Ob'edkov E.G., Mishina E.S., Ivanov I.V., Terentev A.K., Ob'edkova N.Yu. Use of chitosan of various origins in medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):602–609. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-602-609>

For correspondence: Lyubov A. Kopteva — e-mail: koptevatula@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.02.2024

Accepted 26.03.2024

Хитозан как производное биополимера хитина широко используется в медицине и других сферах деятельности человека [1–2]. Из хитина состоят экзоскелеты беспозвоночных животных, панцири ракообразных, ку-

тикулы различных насекомых, в том числе пчел, а также клеточные стенки грибов, диамантовые водоросли, морские губки и оболочки микробов [1, 3–6]. Большой выбор, доступность и возобновимость материала для

производства, а также химические свойства хитозана делают его востребованным и перспективным веществом. Но небольшое количество хитина, содержащегося в насекомых, животных, грибах, вносят значительные трудности в добычу этого вещества для производства хитозана. Важную роль играет также отсутствие российских независимых аналогов производства хитозана.

Природные источники

Хитин выполняет структурную функцию. В организмах ракообразных хитин, основной структурный полисахарид, связывается с белками и кальцием, образуя панцирь. Он также присутствует в составе хитин-меланинового комплекса в кутикуле насекомых. В клеточной стенке грибов, особенно гиф мицелия зигомицетовых грибов, хитин сочетается с β -1-3 глюканом и широко используется в качестве основного структурного полисахарида. Помимо хитина, в клеточных стенках зигомицетовых грибов также присутствует хитозан, который образуется вследствие хитиндеацетиляции [7–17].

Хитозаны различного происхождения отличаются друг от друга. Хитозан ракообразных — высокомолекулярный, имеет разветвленную структуру, для его расщепления необходимы ферменты, в панцире содержится большое количество минеральных веществ, что затрудняет его выделение.

Выделение хитозана из высших базидиальных грибов материально затратно, хотя субстрата выделяется больше, поэтому получают хитозан-глюкановые комплексы, которые по физико-химическим свойствам сходны с хитозаном ракообразных.

Пчелиный хитозан (пчелозан) получают из пчелиного подмора — панциря пчел, погибающих в зимний период. Пчелозан изначально низкомолекулярен, по структуре линейный, содержится в структуре меланин-хитозанового комплекса, готов к употреблению в чистом виде, проникает через биологические барьеры, в том числе через кожу и гематоэнцефалический барьер [2, 9, 17]. Содержание тяжелых и радиоактивных металлов в ракообразном сырье, трудности получения хитозана из грибов, преимущества физико-химических свойств пчелозана делают его более востребованным и перспективным.

Технология получения хитина и хитозана

Хитин и хитозан получают в ходе одного технологического цикла либо совместно, либо по отдельности. Метод для выделения хитина выбирается, исходя из состава компонентов панциря, так как необходимо удалить все белковые и минеральные составляющие. Выделение хитина из панцирьсодержащего сырья возможно после химической обработки кислотами и щелочами или после применения протеолизующих ферментных препаратов или бактерий [1, 8, 17].

Химическая очистка хитина включает депротеинизацию, деминерализацию и деацетилирование. Депротеинизация происходит при обработке раствора с измельченными панцирями разбавленным раствором щелочи. Кратность обработок химическими растворами зависит

от происхождения материала и требований к конечному продукту в области его применения. Процесс деминерализации хитина подразумевает его обработку различными кислотами, такими как соляная, муравьиная, азотная или сернистая. Физико-химические свойства хитина и хитозана определяются степенью деминерализации. Повторная обработка хитозана кислотами приводит к получению частично деструктированного и деацетилированного хитина и низкой вязкости раствора. Если в исходном растворе хитина будет содержаться карбонат кальция, то увеличится термостабильность хитина, понизится степень его деструкции при деацетилировании, повысится вязкость полученного хитозана. Таким способом можно получить высокомолекулярный хитозан с высокой вязкостью. Для производства деацетилирования хитин заливают концентрированным раствором щелочи и нагревают. После получают осадок, отмывают его до нейтрального pH и высушивают [18–19].

Также есть способ получения хитина с помощью электрохимической обработки при постоянном воздействии электрического тока на измельченные панцирьсодержащие отходы в водном растворе гидроксида натрия. Твердую фазу полученного раствора обрабатывают концентрированным раствором щелочи для деацетилирования и отмывают [20].

Хитозан можно получить и при приготовлении суспензии из хитина в 10–20% растворе едкого натра с последующим замораживанием и выдерживанием замороженной суспензии в течение 1–2 сут. Далее производят оттаивание и деацетилирование раствора [20].

Биотехнологическое получение хитина (применение ферментов для депротеинирования панцирей) совмещает несколько технологических стадий и упрощает процесс получения конечного продукта. В зависимости от соотношения содержащихся веществ в панцире на первом этапе необходима деминерализация. В некоторых случаях после ферментативного депротеинирования необходимо дополнительное выделение белка из панцирей в растворе щелочи [18].

Свойства хитозана

Хитозан является химическим производным хитина, который получается путем деполимеризации и деацетилирования хитина с содержанием остатков глюкозамина более 50%. Степень деацелирования хитозана более 50% делает его растворимым в разбавленных растворах неорганических и органических кислот [21]. Хитозан — это полимер D-глюкозамина с полидисперсным распределением молекулярной массы. Он содержит от 5 до 50% ацетамидных групп и около 1% групп, которые связаны с аминокислотами белков и пептидов при помощи пептидной связи [1]. Являясь аморфно-кристаллическим полимером, хитозан обладает полиморфизмом [21]. Хитозан имеет большое количество амидных групп, а при их ионизации приобретает положительный заряд. Хитозан обладает уникальными свойствами: биосовместимость, биорезорбируемость, нетоксичность, гемостатичность, пластичность, адгезия, антибактериальные свойства [1].

Структурно хитозан является аналогом целлюлозы. Он обладает свойствами формирования волокон и пленок и широко применяется в сочетании с другими веществами в составе мазей, гелей, кремов, повязочных материалов и хирургических саморассасывающихся нитей, а также может использоваться как депо [21–24]. Хитозан поступает либо через желудочно-кишечный тракт, где играет роль сорбента за счет набухания и абсорбции веществ, либо парентерально в начальной структуре, где также играет роль сорбента.

Медицинские свойства хитозана

Применение в нутрициологии. Применение хитозана в качестве источника пищевых волокон и биологической добавки к пище подавляет чувство голода и нормализует вес из-за того, что волокна хитозана не усваиваются организмом человека. Также хитозан оказывает гиполипидемическое и желчегонное действие. Молекула хитозана, являющегося поликатионом, в желудочно-кишечном тракте взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами жирных кислот и желчной кислотой. Это приводит к невозможности усвоения липидов и желчной кислоты организмом и к выводу их из организма вместе с холестерином [21, 25–26]. В кислой среде желудка он способен образовывать раствор высокой вязкости, что используется как фактор регуляции кислотности желудочного сока и ингибирования пепсина. Хитозан применяется в качестве детоксикационного сорбента в виде частиц и гелей, позволяющих добиться высокой проницаемости и гидрофильности за счет химической и биологической активности полимера. При пероральном приеме хитозан покрывает слизистую пищеварительного тракта, адсорбируя токсины и выводя их из организма [26–27].

Антибактериальные свойства хитозана. Хитозан применяют для лечения тяжелых воспалительных заболеваний. Например, его эффективность была продемонстрирована при пиогенном перитоните и деструктивном воспалении поджелудочной железы [28]. Использование радиационно-модифицированных гетерополисахаридов хитозана способствует дезинфекции материалов и уничтожению болезнетворных бактерий [18].

Хитин ингибирует рост кишечной палочки. Хитозан стимулирует функциональную активность макрофагов и останавливает рост патогенной микрофлоры, а также способен агглютинировать микроорганизмы. Подобные свойства хитозана достигаются благодаря активации фосфолипазы A2, а это ведет к индукции секреции арахидоновой кислоты [29]. Хитозан обладает антисептической активностью к возбудителям гнойных осложнений. Хитозан-коллагеновые полимеры оказывают бактериостатическое действие на золотистый стафилококк, кишечную и синегнойную палочки. После лечения хитозаном микроорганизмы теряют гемолитическую, плазмокоагулязную, лецитиназную, РНК-азную активности [30]. Гидрогелевые полимеры на основе хитозана с использованием наночастиц серебра образуют материалы с повышенными антибактериальными свойствами

[30–31], с наночастицами оксида цинка — также обладают антимикробной активностью. Они применяются при производстве антибактериальных материалов для биомедицинского применения, таких как раневые повязки [32]. Крабовые и пчелиные низкомолекулярные хитозаны могут быть эффективны при кандидозе за счет подавления роста *Candida albicans* [18]. Использование хитозана с левомеколем, фотобиомодуляцией с метиленовым синим и с ранней мобилизацией сокращает сроки регенерации ран, воспалительные и дисфункциональные осложнения и сроки госпитализации [62].

Влияние хитозана на иммунную систему. Хитозан оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя пролиферацию Т-хелперных клеток и увеличивая высвобождение медиаторов иммунного ответа, в том числе интерлейкина I. Кроме того, хитозан повышает активность гранулоцитов, преимущественно нейтрофилов. При фагоцитозе частиц хитина и хитозана у мышей в альвеолярных макрофагах происходит усиленное образование активных форм кислорода [29]. Хитозан повышает устойчивость организма к гипоксии, а также усиливает адаптационные возможности организма животных при максимальных физических нагрузках, умственном и эмоциональном стрессе [21]. Через макрофагальную систему и дендритные клетки хитозан воздействует на врожденный иммунитет, а через выброс про- и противовоспалительных цитокинов — на приобретенный иммунитет [33–34]. Введение хитозана в малых дозах позволяет добиться противовоспалительного эффекта за счет активации сигнального пути cGAS-STING (при низких уровнях интерлейкина (ИЛ)-1P и простагландина E2 (ПГЕ2) увеличивается выброс ИЛ-1Ra и экспрессия интерферон (ИНФ)-γ-индуцибельного протеина 10 (CXCL10/IP-10)), а большие дозы хитозана активируют сигнальный путь NLRP3 и повышают активность факторов воспаления ИЛ-1β, ИЛ-6, CCL2/MIP-1, CXCL8/Rd-8, CXCL2/ MIP-2, ПГЕ2, ИФН-γ и других [33, 35–36].

Антикоагулянтные и кровоостанавливающие свойства хитозана. Перспективно использование хитозана в качестве антикоагулянта. Антикоагулянтные свойства сульфата хитозана возрастают при увеличении степени сульфатирования. Добавление сульфата хитозана к гепарину усиливает активность последнего, а подобное соединение проявляет высокий антикоагулянтный и антисклеротический эффекты. За счет наличия в составе частично деацетилированного карбоксиметилхитина N- и O-сульфатированных производных происходит селективная адсорбция антитромбина, что не позволяет крови свертываться [27].

Хитозан относится к неспецифическим местным кровоостанавливающим средствам. Препараты на основе хитозана не задействуют свертывающую систему крови, поэтому высоко эффективны в гепаринизированной крови, при гипотермии, коагулопатии. Хитозан обладает высокими сорбционными свойствами, а адсорбция плазмы в кровеносном русле способствует концентрации факторов свертывания и ведет к ускорению остановки кровотечения [37–38]. За счет наличия отрицательного

заряда у тромбоцитов, эритроцитов и факторов свертывания крови хитозан взаимодействует с ними в месте кровотечения, что приводит к свертыванию крови из-за агрегации эритроцитов и активации выведения вазоконстрикторов, а именно тромбосана и эндотелина, с образованием сгустка крови. Хитозан может взаимодействовать с фибрином, активировать факторы II и III, при этом влияя на начальные этапы свертывания крови, ускоряя агрегацию тромбоцитов, активируя последнюю стадию системы гемостаза [30, 39–46]. Чтобы повысить кровоостанавливающие свойства хитозана, в материалы вводят дополнительные наполнители: желатин, альгинат, поливиниловый спирт, окисленную целлюлозу, полиакрилат и полиэтиленгликоль, микросферы из каолина, наноприлизмы хитина и т.д. [47–52].

Влияние хитозана на разные фазы регенерации. Использование хитозана при заживлении ран вызывает миграцию нейтрофильных лейкоцитов в очаг повреждения, повышает фагоцитарную активность и сокращает воспалительную фазу ранозаживления. Сокращение экссудативной фазы, стимулирование образования грануляционной ткани, развития фибробластов усиливает эпителизацию ран и образование органспецифического регенерата. Общий срок заживления ран при применении хитозана сокращается на 3 дня. Композиции коллаген-аскорбат хитозана повышают пролиферативную активность фибробластов мышей за счет хороших адгезивных свойств и стимулирования клеточных матричных процессов [30, 53]. Коллаген-хитозановые соединения способны ускорять процессы регенерации кожи, стимулировать регенерацию тканей [28, 30]. Инъекции хитозана способны увеличить толщину эпифизарного хряща, так как увеличивается количество как самих клеток, так и плотности хондроцитов всех слоев [54]. Использование хитозана в травматологии может повысить подвижность суставов и снять болевой синдром за счет влияния на пролиферацию хондроцитов и на синтез глюкозаминогликанов [55]. Противомикробные губки на основе хитозана, гиалуроновой кислоты, наночастиц серебра используют для лечения диабетической стопы [30, 56–57]. Нерастворимый мягкий гель, получаемый при облучении раствора хитозана с фотосшивающими агентами, значительно сокращает заживление раневого дефекта. Если к вышеуказанному гелю добавить факторы роста фибробластов-2, то ускорится заживление ран у мышей, больных диабетом [37, 58].

Использование хитозана в качестве матрицы для доставки веществ. Губчатые гранулы хитозана представляют собой подложку и матрикс для лекарственных препаратов пролонгированного действия [55, 59]. Также применяется биоинкапсулирование хитозана в форме гидрогелевых нано- и микрочастиц, нано- и микрокапсул или полимерных пленок, включающих биоматериалы и живые клетки. Подобный способ доставки хитозана позволит получать недостающие ферменты, антиоксиданты, белки, факторы роста, гормоны, антибиотики, что особенно актуально для лечения наследственных и приобретенных болезней [59–60].

Применение в стоматологии. Средства на основе хитозана активно применяются в стоматологии. Гель хитозана, содержащий аскорбиновую кислоту, после открытого кюретажа при генерализованном пародонтите подвижных зубов II степени восстанавливал уровень эпителиального прикрепления зубов, уменьшал глубину патологического кармана, а как следствие — восстанавливал нормальную подвижность зубов [61]. Фотосенсибилизаторы из хитозана в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением в инфракрасном диапазоне снижают жизнеспособность стафилококков и стрептококков до нуля и повышают уровень лизоцима в ротовой полости. Комбинация хитозана и метиленового синего в составе фотосенсибилизаторов способна повышать противовоспалительный и ранозаживляющий эффект низкоинтенсивного лазерного излучения [62]. Гель из аскорбата хитозана и оксида цинка в соотношении 1:2 проявляет высокий бактериостатический и противовоспалительный эффект при лечении глубокого кариеса без токсического влияния на пульпу. При использовании мембран на основе нановолокон хитозана достигается хороший остеиндуктивный эффект. Титановые имплантаты, покрытые хитозаном, подвержены ускоренной остеоинтеграции, уменьшению воспалительного компонента и отека [63–66].

Применение хитозан имидазола и хитозан метилпиридинона при операции цистэктомии с резекцией верхушки корня и при удалении зубов мудрости индуцирует капиллярный ангиогенез, неогенез периваскулярной ткани и стимулирует мезенхимальные клетки, активирует макрофаги, стимулирует образование коллагена и приводит к восстановлению костной ткани [67]. Хитозан в качестве костнозамещающего материала (кальций фосфатный, сульфатный цемент и гидроксиапатитовая паста) широко применяется в хирургической стоматологии для лечения переломов, дистракционного костеобразования и остеопороза, остеомиелита за счет высоких адгезивных свойств хитозана и возможности регулировать степень компрессии при разном процентном отношении составляющих веществ пасты [68–72]. Хитозан-гидроксиапатитовые композиты обладают высокой биосовместимостью, биорезорбируемостью, высокой антибактериальной активностью, пластичностью, хорошей адгезией и выраженным гемостатическим эффектом [73]. Использование хитозана в зубной пасте и жидкости для профилактического полоскания также снижает колонизацию поверхности эмали *S. mutans* [74].

Для защиты пациентов от токсического воздействия остаточного количества мономера, выделяющегося из съемных зубных протезов, перспективно применение адгезивов хитозан-глицериновых гелей или карбоксиэтилхитозана с низкой степенью карбоксиэтилирования в составе, так как их использование обеспечивает высокую абсорбцию метилметакрилата из водных растворов. Порошковые композиции на основе хитозана обладают повышенной адгезией и хорошо удерживают съемные протезы в полости рта и облегчают адаптацию к ним [1, 30, 53, 73].

Применение в онкологии. Хитозан активно применяется в онкологии. Использование хитозана в качестве радиопротектора возможно благодаря его биосовместимости и биоразрушаемости под воздействием ферментов [18]. Хитозан обладает антиоксидантными свойствами за счет протонированной аминогруппы и хелатированных ионов металлов, что позволяет ему ингибировать свободные радикалы и их производные, причем снижение молекулярной массы хитозана и ковалентная пришивка антиоксиданта значительно повышают окислительные свойства химической модификации [17, 75–82]. В эксперименте с моделированием лучевой болезни за счет гамма-облучения хитозан и комплекс хитозан-золото, применяемые внутрь, хитозан при совместном применении с хвойным экстрактом проявили адаптогенные, радиозащитные и антигипоксические свойства. Подобные свойства хитозана позволят создать многокомпонентные системы с различными физиологически активными веществами как полифункциональных адаптогенов [62]. Композиция биополимеров хитозана и альгината натрия с деринатом и бетулином, применяемая местно, способна снизить проявление лучевых реакций при гамма-облучении. Положительно заряженный хитозан воздействует непосредственно на опухолевые клетки, которые заряжены отрицательно (по отношению к нормальным клеткам), и оказывает ингибирующее действие на рост опухоли, блокируя межклеточные взаимодействия. Деградация опухолевых структур может также происходить за счет снижения активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) путем снижения активности металлопротеиназы-9 (MMP-9) [83–85]. Использование хитозановых наночастиц в виде носителя коллоида инкапсулированных малых катионных антрациклиновых лекарств в высокой дозе, а именно доксорубина, позволяет добиться медленного высвобождения последнего и снижения цитотоксических эффектов [86]. В результате исследований выявлено оптимальное соотношение коллагена и хитозана (60 и 40% соответственно) в коллаген-хитозановой мембране, что позволит использовать антиканцерогенные препараты местно [87]. Высокомолекулярные гетерогликаны и полиаминосакхариды в клеточной стенке высших грибов (*Neomycota* и *Lentinus edodes*) обладают выраженной противоопухолевой активностью, а разработанные на их основе препараты применяют для лечения онкозаболеваний [18].

Заключение

Использование хитозана в различных сферах жизни человека, в том числе в медицине, остается актуальным и набирает все большую популярность, не смотря на более чем 25-летнюю историю изучения этого вещества. Такие свойства хитозана как биосовместимость, биорезорбируемость, нетоксичность, гемостатичность, пластичность, адгезивность и антибактериальность делают его применение необходимым во всех областях медицины. Изобретение новых путей добычи материала для производства хитозана, изучение и обнаружение новых физико-химических свойств, возможность изменять формулу

хитозана, молекулярную массу и его заряд, комбинировать его с различными веществами позволит расширить горизонты его применения. Исследование особенностей хитозана и перспективность его применения, с учетом преимуществ перед хитозаном другого происхождения, остается актуальным вопросом и требует дополнительных экспериментов. Гемостатические и антибактериальные, противоопухолевые и радиопротективные свойства хитозана являются основными научными направлениями в неотложной хирургии и онкологии соответственно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрович Ю.А., Григорьянц Л.А., Гурин А.Н., Гурин Н.А. Хитозан: структура и свойства. Использование в медицине. *Стоматология*. 2008;87(4):72–78. [Petrovich Yu.A., Grigor'yants L.A., Gurin A.N., Gurin N.A. Chitosan: structure and properties. Use in medicine. *Stomatologiya*. 2008;87(4):72–78. (In Russian)].
- Быкова В., Немцов В.С. Сырьевые источники и способы получения хитина и хитозана. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихревой, В.П. Варламова. Москва. Изд. «Наука», 2006;7–23. [Bykova V., Nemtsov V.S. Raw sources and methods of obtaining chitin and chitosan. Chitin and chitosan. Receipt, properties and application. Edited by K.G. Scriabin, G.A. Vikhreva, V.P. Varlamov. Moscow. Publishing house «Nauka». 2006;7–23. (In Russian)].
- Rodwell Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Victor W. Harper's Biochemistry 25th ed. Stamford, 2000;927.
- Grishin A.A., Zorina N.V., Lutsky V.I. Chitin and chitozan: chemistry, biological activity, application. *University Bulletin. Applied Chemistry and Biotechnology*. Irkutsk. 2014;7(1):29–34.
- Mukatova M.D., Kirichko N.A., Romanenkova E.N. Qualitative characteristics of chitin and chitosan obtained from the shell of waste containing crayfish waste. *Vestnik MGTU. Murmansk*, 2015;18(4):641–646.
- Kargin V.S., Pyatigorskaya N.V., Brkich G.E. Various properties of chitosan and the possibility of its use in the medical field. *Interuniversity Scientific Congress "Higher School: Scientific Research"*. Moscow. 2020:72–78.
- Horst M.N., Walker A.N., Klar E. The pathway of crustacean chitin synthesis, the Crustacean Integument: Morphology and Biochemistry. Eds. Horst M.N., Freeman J.A. CRC: Boca Raton, USA. 1993:113–149.
- Немцев С.В. Комплексная технология хитина и хитозана из панциря ракообразных. Москва: ВНИРО, 2006;134. [Nemtsev S.V. Complex technology of chitin and chitosan from the shell of crustaceans. Moscow: VNIRO, 2006;134. (In Russian)].
- Немцев С.В., Зуева О.Ю., Хисматуллин М.Р., Албулов А.И., Варламов В.П. Получение хитина и хитозана из медоносных пчел. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2006;40:46–50. [Nemtsev S.V., Zuyeva O.Yu., Khismatullin M.R., Albulov A.I., Varlamov V.P. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2006;40:46–50. (In Russian)].
- Tereshina, V.M., Memorskaya, A.S., Feofilova, E.P., Nemtsev, D.V., Kozlov, V.M. Isolation of polysaccharide complexes from mycelial fungi and determination of their deacetylation degree. *Microbiology*. 1997;66:84–89.
- RuizHerrera J., GonzalezPrieto J.M., RuizMedrano R. Evolution and phylogenetic relationships of chitin synthases from yeasts and fungi. *FEMS Yeast Research*. 2002;1:247–256. DOI: 10.1111/j.1567-1364.2002.tb00042.x
- Tsigos I., Nathalie Z., Aggeliki M., Alain D., Bouriotis V. Mode of action of chitin deacetylase from *Mucor rouxii* on N-acetylchito-oligosaccharides. *European Journal of Biochemistry*. 1999;261:1–9. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00311.x
- Феофилова Е.П. Ключевая роль хитина в образовании клеточной стенки грибов, Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. Скрябина К.Г., Вихревой Г.А., Варламова В.П. Москва. Наука. 2002;79–99. [Feofilova Ye.P. The key role

- of chitin in the formation of the cell wall of fungi. Chitin and chitosan. obtaining, properties and application. Skryabin K.G., Vikhoreva G.A., Varlamov V.P., editors. Moscow. Nauka. 2002;79–99. (In Russian)]
14. Феофилова Е.П. Хитин грибов: распространение, биосинтез, физикохимические свойства и перспектива использования. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. Скрябина К.Г., Вихоревой Г.А., Варламова В.П. М. Наука. 2002;100–111. [Feofilova Ye.P. Chitin of fungi: distribution, biosynthesis, physico-chemical properties and prospects of use. Chitin and chitosan. Obtaining, properties and application. Skryabin K.G., Vikhoreva G.A., Varlamov V.P., editors. Moscow. Nauka, 2002;100–111. (In Russian)].
 15. Mysyakina I.S., Bokareva D.A., Usov A.I., Feofilova E.P. Differences in the carbohydrate composition between the yeastlike and mycelial cells of *Mucor hiemalis*. *Microbiology*. 2012;81:405–408. DOI: 10.1134/S0026261712040133
 16. Karimi K., Zamani A. *Mucor indicus*: biology and industrial application perspectives: a review. *Biotechnology Advances*. 2013;31:466–481. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.01.009
 17. Варламов В.П. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. Под ред. В.П. Варламова, А.В. Ильина, Б.Ц. Шагдарова. Успехи биологической химии. Москва. 2020;60:317–368. [Varlamov V.P. Chitin/chitosan and its derivatives: fundamental and applied aspects. V.P. Varlamova, A.V. Il'ina, B.T.S. Shagdarova, editors. *Advances in biological chemistry*. Moscow. 2020;60:317–368. (In Russian)]
 18. Осовская И.И. Дополнительные главы технологии полимерных материалов. Физико-химические свойства хитина, хитозана и волокон на их основе: учеб. пособие. Под ред. И.И. Осовской. Санкт-Петербург. ВШТЭ СПбГУПТД; 2021:80. ISBN 987-5-91646-263-0. [Osovskaya I.I. Additional chapters of polymer materials technology. Physico-chemical properties of chitin, chitosan and fibers based on them: study manual. *Osovskaya I.I., editors*. Saint-Petersburg. VSHT-E SPBGUPTD. 2021:80. ISBN 987-5-91646-263-0 (In Russian)].
 19. Солдатова С.Ю. Разработка технологии получения хитозана из панцирьсодержащего сырья. Вестник Нижневартковского государственного университета. 2015;1:48–56. [Soldatova S.Y. Development of technology for obtaining chitosan from shell-containing raw materials. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;1:48–56. (In Russian)].
 20. Быков В.П., Сныткин И.И., Быкова В.М., Кривошеина Л.И., Недосекова Т.М., Новиков А.В., Панов К.Н., Фурман Д.И. Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии, патентообладатели. Способ получения хитозана из ракообразных. Российская Федерация Патент RU 2116733. 10 июля 1998 г. [Bykov V.P., Snytkin I.I., Bykova V.M., Krivosheina L.I., Nedosekova T.M., Novikov A.V., Panov K.N., Furman D.I. All-Russian Scientific Research Institute of Fisheries and Oceanography, assignees. Russian Federation patent RU 2116733. 1998 Jul 10. (In Russian)].
 21. Федосов П.А. Хитозан как полимер будущего и перспективы его применения в медицине. Электронный научный журнал «Apriori». Серия: естественные и технические науки. Воронеж, 2014;4:1–7. [Fedosov P.A. Chitosan as a polymer of the future and prospects of its application in medicine. "Electronic scientific journal «Apriori». Series: Natural and technical sciences". Voronezh. 2014;4:1–7 (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hitozan-kak-polimer-buduschegoi-perspektivy-ego-primeneniya-v-medicine/viewer> (accessed 17.10.2023).
 22. Козырева Е.В., Абрамов А.Ю., Шиповская А.Б. Особенности физикохимических свойств растворов хитозана. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2011;11(2):25–31. [Kozyreva YE.V., Abramov A.Yu., Shipovskaya A.B. Features of physico-chemical properties of chitosan solution. *News of Saratov University. A new series. Series: Chemistry. Biology. Ecology*. 2011;11(2):25–31 (In Russian)].
 23. Никитенко П., Хрустичка Л. Хитозан — полимер будущего. Наука и инновация. 2013;9(127):14–17. [Nikitenko P., Khrustitskaya L. Chitosan — polymer of the future. *Nauka i innovatsiya*. 2013;9(127):14–17 (In Russian)].
 24. Сливкин Д.А., Лапенко В.Л., Сафонова О.А., Суслина С.Н., Беленова А.С. Хитозан для фармации и медицины. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011;2:214–232. [Slivkin D., Lapenko V.L., Safonova O.A., Suslina S.N., Belenova A.S. Chitosan for pharmacy and medicine. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2011;2:214–232 (In Russian)].
 25. Албулов А.И., Фролова М.А., Буханцев А.В., Быкова В.М., Немцев С.В. Хитозансодержащие биологически активные добавки к пище в рационализации питания населения. Рыбпром: технологии и оборудование для переработки водных биоресурсов. 2010;2:25–28. [Albulov A.I., Frolova M.A., Buhantsev A.V., Bykova V.M., Nemtsev S.V. Chitosan-containing biologically active food additives in rationalizing the nutrition of the population. *Rybprom: technologies and equipment for processing aquatic biological resources*. 2010;2:25–28 (In Russian)].
 26. Гладышев Д.Ю. Строение и фракционный состав карбоксиметилового эфира хитозана. Высокомолекулярные соединения. 1990;32Б(7):503–505. [Gladyshev D.YU. Structure and fractional composition of chitosan carboxymethyl ether. *Vysokomolekulyarnyye soyedineniya*. 1990;32B(7):503–505 (In Russian)].
 27. Камская В.Е. Хитозан: структура, свойства и использование. Научное обозрение. Биологические науки. 2016;6:36–42. [Kamaskaya V.E. Chitosan: structure, properties and use // *Nauchnoye obozreniye. Biologicheskiye nauki*. 2016;6:36–42. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1020> (accessed: 11.10.2023).
 28. Большаков И.Н., Насибов С.М., Ку克林 Е.Ю. Использование хитозана и его продуктов при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. Москва. Изд. «Наука», 2006:7–23. [Bol'shakov I.N., Nasibov S.M., Kuklin E.Yu. The use of chitosan and its products in inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Chitin and chitosan. Receipt, properties and application. Edited by K.G. Scriabin, G.A. Vikhreva, V.P. Varlamov. Moscow: Publishing House «Nauka». 2006:7–23 (In Russian)].
 29. Tarsi R., Muzzarelli R., Guzman C., Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans*. Adsorption of hydroxyapatite by low-molecular weight chitosans. *J. Dent. Research*. 1997;76(2):665–672. DOI: 10.1177/00220345970760020701
 30. Abilova G., Makhaeva D., Immukhametova, G., Khutoryanskiy, V. Chitosan based hydrogels and their use in medicine. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. 2020;97(2):16–28. DOI: 10.15328/cb1100
 31. Tylliszczak B., Drabczyk A., Kudłacik-Kramarczyk S., Bialik-Was K., Kijowska R., Sobczak-Kupiec A. Preparation and cytotoxicity of chitosan-based hydrogels modified with silver nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;160:325–330. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.09.044
 32. Deepachitra R., Pujitha Lakshmi R., Sivaranjani K., Helan Chandra J., Sastry T.P. Nanoparticles embedded biomaterials in wound treatment: A review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2015;8(2):324–329.
 33. Горшенин Д.С., Жернов Ю.В., Кривцов Г.Г., Хаитов М.Р. Применение хитозана и его производных в иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммунология. 2020;41(5): 470–478. [Gorshenin D.S., Zhernov Yu.V., Krivtsov G.G., Khaityov M.R. The use of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms. *Immunologiya*. 2020;41(5): 470–478. (In Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478
 34. Sun B., Yu S., Zhao D., Guo S., Wang X., Zhao K. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2018;36(35):5226–34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.040
 35. Vasconcelos D.P., de Torre-Minguela C., Gomez A.I. 3D chitosan scaffolds impair NLRP3 inflammasome response in macrophages. *Acta Biomater*. 2019;91:123–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.04.035
 36. Fong D., Gregoire-Gelinas P., Cheng A.P. Lysosomal rupture induced by structurally distinct chitosans either promotes a type 1 IFN response or activates the inflammasome in macrophages. *Biomaterials*. 2017;129:127–38. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.022
 37. Pogorielov M. V., Sikora V.Z. Chitosan as a Hemostatic Agent: Current State. *European Journal of Medicine. Series B*. 2015;1(2):24–33. DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.2.24
 38. Huang Y., Feng L., Zhang Y., He L., Wang C., Xu J., Wu J., Kirk T.B., Guo R., Xue W. Hemostasis mechanism and applications of N-alkylated chitosan sponge. *Polymers for Advanced Technologies*. 2017;9(28):1107–1114. DOI: 10.3390/md16080273
 39. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. Российский медицинский биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(2):274–285. [Budko Ye.V., Chernikova D.A.,

- Yampol'skiy L.M., Yatsyuk V.YA. Local hemostatic agents and ways to improve them. *Rossiyskiy medikobiologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(2):274–285 (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285
40. Фес'ков А.Э., Соколов А.С., Солошенко С.В. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана. Харьковская медицинская академия постдипломного образования. Медицина неотложных состояний. 2017;2(81):95–98. [Fes'kov A.E., Sokolov A.S., Soloshenko S.V. A new hemostatic bandage based on the natural biopolymer chitosan. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017;2(81):95–98 (In Russian)].
 41. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Ляпин Г.Ю., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Агрегационные эффекты хитозана в крови. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021;61:13–16 [Lyapina L.A., Grigoryeva M.E., Lyapin G.Yu., Obergan T.Yu., Shubina T.A. Aggregation effects of chitosan in the blood. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021;61:13–16 (In Russian)].
 42. Липатов В.А., Бордунова М.А., Панов А.А., Денисов А.А. К вопросу классификации местных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2022;4(29):38–41. [Lipatov V.A., Bordunova M.A., Panov A.A., Denisov A.A. On the issue of classification of local hemostatic agents. *Innova*. 2022;4(29):38–41 (In Russian)].
 43. Sudheesh Kumar P.T., Lakshmanan V.K., Anilkumar T.V., Ramya C., Reshmi P. Flexible and microporous chitosan hydrogel/ nano ZnO composite bandages for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2012;4(5):2618–2629. DOI: 10.1021/am300292v
 44. Hu Z., Zhang D.-Y., Lu S.-T., Li P.-W., Li S.-D. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Marine Drugs*. 2018;8(16):273. DOI: 10.3390/md16080273
 45. Kumar S.M.P. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian Journal Pharmaceutical and Medical Research*. 2016;9(3):35–41.
 46. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):274–285. [Budko E.V., Chernikova D.A., Yampolsky L.M., Yatsyuk V.Ya. Local hemostatic agents and ways of their improvement. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(2): 274–285. (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285
 47. Li Q., Lu F., Zhou G., Yu K., Lu B., Xiao Y., Dai F., Wu D., Lan G. Silver Inlaid with Gold Nanoparticle/Chitosan Wound Dressing Enhances Antibacterial Activity and Porosity, and Promotes Wound Healing. *Biomacromolecules*. 2017;11(18):3766–3775. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01180
 48. Fan L., Yang H., Yang J., Peng M., Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydrate Polymers*. 2016;146:427–434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002
 49. Hu Z., Zhang D.-Y., Lu S.-T., Li P.-W., Li S.-D. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Marine Drugs*. 2018;8(16):273. DOI: 10.3390/md16080273
 50. Siemer S., Lahme S., Alziebler S., Machtens S., Strohmaier W., Wechsel H.-W., Goebell P., Schmeller N., Oberneder R., Stolzenburg J.-U., Becker H., Lüftenegger W., Tetens V., Poppel H. Efficacy and Safety of TachoSil® as Haemostatic Treatment versus Standard Suturing in Kidney Tumour Resection: A Randomised Prospective Study. *European Urology*. 2007;4(52):1156–1163. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.04.027
 51. Zhang J., Xue S., Zhu X., Zhao Y., Chen Y., Tong J., Shi X., Du Y., Zhong Z., Ye Q. Emerging chitin nanogels/rectorite nanocomposites for safe and effective hemorrhage control. *Journal of Materials Chemistry B*. 2019;33(7):5096–5103. DOI: 10.1039/c9tb01019j
 52. Sun X., Tang Z., Pan M., Wang Z., Yang H., Liu H. Chitosan/kaolin composite porous microspheres with high hemostatic efficacy. *Carbohydrate Polymers*. 2017;177:135–143. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.08.131
 53. Gudmund Skjåk-Braek, Thorleif Anthonsen, Paul Sandford. Chitin and chitosan. *Sources, chemistry, biochemistry, physical properties and applications*. London, New York, 1989:835.
 54. Xi Lu., Prudhommeaux F., Meunier A., Sedel L., Guillemain G. Effect of chitosan on rat knee cartilages. *Biomaterials*. 1999;20:1937–1944. DOI: 10.1016/s0142-9612(99)00097-6
 55. Suh I.K.F., Matthew H. Application of chitosan- based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials*. 2000;21:2589–2598. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00126-5
 56. Anisha B.S., Biswas R., Chennazhi K.P., Jayakumar R. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013;62:310–320. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.011
 57. Ishihara M., Ono K., Sato M., Nakanishi K., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Fujita M., Kikuchi M., Kurita A. Acceleration of wound contraction and healing with a photocrosslinkable chitosan hydrogel. *Wound Repair and Regeneration*. 2001;9(6):513–521. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2001.00513.x
 58. Obara K., Ishihara M., Ishizuka T., Fujita M., Ozeki Y., Maehara T., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Kikuchi M., Kurita A. Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *Biomaterials*. 2003;24(20):3437–3444. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00220-5
 59. Caló E., Barros J.M.S.D., Fernández-Gutiérrez M., San Román J., Ballamy L., Khutoryanskiy V. V. Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly (vinyl alcohol) and poly (methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) mixtures for wound care applications. *RSC Advances*. 2016;6(60):55211–55219. DOI: 10.1039/C6RA08234C
 60. Яхкинд М.И., Таранцева К.Р. Наносистемы для доставки лекарств из носа в мозг. Известия ППТУ им. В.Г. Белинского. 2012;29:293–300. [Yakhkind M.I., Tarantseva K.R. Nanosystems for drug delivery from the nose to the brain. *Izvestiya PPGU im. V.G. Belinskogo*. 2012;29:293–300 (In Russian)].
 61. Muzzarelli R., Biagini G., Pugnali A., Filippini O., Baldassarre V., Castaldini C., Rizzoli C. Reconstruction of paradental tissue with chitosan. *Biomaterials*. 1989;10(11):598–603. DOI: 10.1016/0142-9612(89)90113-0
 62. Костеша Н.Я. Противолучевая активность препаратов хитозана с растительными экстрактами. Под ред. Н.Я. Костеша. Библиотека ВНИРО. 2006:1–3. [Kostesha N.Ya. Anti-radiation activity of chitosan preparations with plant extracts. *N.Ya. Kostasheva, editors. Biblioteka VNIRO*. 2006:1–3. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://hdl.handle.net/123456789/2461>
 63. Bumgardner J.D., Wiser R., Elder S.H., Jouett R. Contact angle, protein adsorption and osteoblast precursor cell attachment to chitosan coatings bonded to titanium. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2003;14:1401–1409. DOI: 10.1163/156856203322599734
 64. Bumgardner J.D., Wiser R., Gerard P.D., Bergin P., Chestnutt B., Marini M., Ramsey V., Elder St.H., Gilbert J.A. Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2003;14:423–438. DOI: 10.1163/156856203766652048
 65. Wang J., de Boer J., de Groot K. Preparation and characterization of electrodeposited calcium phosphate/chitosan coating on Ti6Al4V plates. *J. Dent. Res.* 2004;83:296–301. DOI: 10.1177/154405910408300405
 66. Wang X., Ma J., Wang Y., He B. Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 2002;23:4167–4176. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00153-9
 67. Muzzarelli R., Biagini G., Bellardini M., Simonelli L., Castaldini C. and Fratto G. Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials*. 1993;14(1):39–43. DOI: 10.1016/0142-9612(93)90073-B
 68. Cho B.C., Park J.W., Baik B.S., Kwon I.Ch., Kim I.S. The role of hyaluronic acid, chitosan, and calcium sulfate and their combined effect on early bony consolidation in distraction osteogenesis of a canine model. *J. Craniofac. Surg.* 2002;13:783–793. DOI: 10.1097/00001665-200211000-00014
 69. Kim S.B., Kim Y.J., Yoon T.L., Park S.A. The characteristics of a hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement. *Biomaterials*. 2004;25:5715–23. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.022
 70. Kawakami T., Antoh M., Hasegawa H., Yamagishi T., Ito M., Eda S. Experimental study on osteoconductive properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite self-hardening paste. *Biomaterials*. 1992;13:759–763. DOI: 10.1016/0142-9612(92)90014-f
 71. Xu H.H., Quinn J.B., Takagi S., Chow L.C. Synergistic reinforcement of in situ hardening calcium phosphate composite scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2004;25:1029–1037. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00608-2
 72. Ito M. In vitro properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite bone-filling paste. *Biomaterials*. 1991;12(1):41–45. DOI: 10.1016/0142-9612(91)90130-3

73. Murugan R., Ramakrishna R. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nanohydroxyapatite. *Biomaterials*. 2004;25:3829–3835. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.10.016
74. Tarsi R., Muzzarelli R. Guzman C., Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans*. Adsorption of hydroxyapatite by low-molecular weight chitosans. *J. Dent. Research*. 1997;76(2):665–672. DOI: 10.1177/00220345970760020701
75. Anraku M., Fujii T., Furutani N., Kadowaki D., Maruyama T., Otagiri M., Gebicki J.M., Tomida H. Antioxidant effects of a dietary supplement: Reduction of indices of oxidative stress in normal subjects by watersoluble chitosan. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47:104–109. DOI: 10.1016/j.fct.2008.10.015
76. Chang S.H., Wu C.H., Tsai G.J. Effects of chitosan molecular weight on its antioxidant and antimutagenic properties. *Carbohydrate Polymers*. 2018;181:1026–1032. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.047
77. Tomida H., Fujii T., Furutani N., Michihara A., Yasufuku T., Akasaki K., Maruyama T., Otagiri M., Gebicki J.M., Anraku M. Antioxidant properties of some different molecular weight chitosans. *Carbohydrate Research*. 2009;344:1690–1696. DOI: 10.1016/j.carres.2009.05.006
78. Zou P., Yang X., Wang J., Li Y., Yu H., Zhang Y., Liu G. Advances in characterisation and biological activities of chitosan and chitosan oligosaccharides. *Food Chemistry*. 2016;190:1174–1181. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.06.076
79. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides. *Food Hydrocolloids*. 2011;25:170–179. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2010.03.003
80. Liu H.T., Li W.M., Xu G., Li X.Y., Bai X.F., Wei P., Yu C., Du Y.G. Chitosan oligosaccharides attenuate hydrogen peroxide induced stress injury in human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacological Research*. 2009;59:167–175. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.12.001
81. Li K., Xing R., Liu S., Li R., Qin Y., Meng X., Li P. Separation of chitooligomers with several degrees of polymerization and study of their antioxidant activity. *Carbohydrate Polymers*. 2012;88:896–903. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.01.033
82. Hu Q., Luo Y. Polyphenolchitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2016;151:624–639. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.05.109
83. Azuma K., Osaki T., Minami S., Okamoto Y. Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides. *J. Funct. Biomater*. 2015; 6(1):33–49. DOI: 10.3390/jfb6010033
84. Huang R., Mendis E., Rajapakse N., Kim S.-K. Strong electronic charge as an important factor for anticancer activity of chitooligosaccharides (COS). *Life Sci*. 2006;78(20):2399–2408. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.039
85. Xu W., Jiang C., Kong X., Liang Y., Rong M., Liu W. Chitooligosaccharides and N-acetyl-D-glucosamine stimulate peripheral blood mononuclear cell-mediated antitumor immune responses. *Mol. Med. Rep*. 2012;6(2):385–390. DOI: 10.3892/mmr.2012.918
86. Janes K.A., Fresneau M.P., Marazuela A. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *J. Control Released*. 2001;73(2–3):255–267. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00294-2
87. Shanmugsundaram N., Ravichandran P., Reddy P.N., Ramamurthy N., Pal S., Rao K.P. Collagen-chitosan polymeric scaffold for the in vitro culture of human epidermoid carcinoma cells. *Biomaterials*. 2001;2:1943–1951. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00220-9

Поступила 26.02.2024

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Коптева Любовь Андреевна — врач-ординатор-онколог ФГБОУ ВО «ТулГУ» МИ, <https://orcid.org/0000-0002-3446-5362>

Объедков Евгений Геннадьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Мишина Екатерина Сергеевна — канд. мед. наук, зав. лабораторией морфологии и клеточных технологий НИИ Экспериментальной медицины, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Иванов Илья Сергеевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7540-5748>

Терентьев Андрей Константинович — врач-стоматолог-хирург Государственного учреждения здравоохранения «Тульская областная стоматологическая поликлиника», лечебно-профилактическое отделение №7 (ГУЗ «ТОСП», леч.-проф. отд. №7). <https://orcid.org/0009-0006-7408-5985>

Объедкова Наталья Юрьевна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>

Information about the authors

Lyubov A. Kopteva — resident oncologist of the Tula State University Medical Institute, <https://orcid.org/0000-0002-3446-5362>

Evgeny G. Obiedkov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Ekaterina S. Mishina — Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Morphology and Cell Technologies of the Research Institute of Experimental Medicine, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Ilya S. Ivanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7540-5748>

Andrey K. Terentyev — dentist-surgeon of the Tula Regional Dental Polyclinic, medical and preventive department No. 7, <https://orcid.org/0009-0006-7408-5985>

Natalia Y. Obiedkova — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>