

## Новое раневое покрытие на полимерной основе для лечения ран

Е. О. Медушева<sup>1</sup>, Ю. С. Фидоровская<sup>1</sup>, М. А. Щедрина<sup>2</sup>, Н. Д. Олтаржевская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «КОЛТЕКС» (ООО «КОЛТЕКС»)

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 21

<sup>2</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко»

Министерства обороны Российской Федерации

Россия, 105094, Москва, пл. Госпитальная, д. 3

Контактное лицо: Елена Олеговна Медушева, medoucheva@mail.ru

Купирование воспаления в 1-й фазе раневого процесса включает очищение раны за счет лизиса гнойно-некротических масс, борьбы с патогенной микрофлорой и эвакуации раневого отделяемого. Это возможно при использовании нового композиционного депо-материала, состоящего из текстильной основы, гидрогелевой композиции на основе биополимера-полисахарида альгината натрия с иммобилизованными активными компонентами — протеолитическим ферментом растительного происхождения папаином и антимикробным в виде соли серебра. Биосинтез наночастиц серебра и наличие его в композиции в форме катионов повышает эффективность и исключает токсичность лечения ввиду низкой концентрации серебра.

**Ключевые слова:** раневой процесс, полимеры, иммобилизация, папаин, серебро, наночастицы, регенерация..

**Для цитирования:** Медушева Е. О., Фидоровская Ю. С., Щедрина М. А., Олтаржевская Н. Д. Новое раневое покрытие для лечения ран. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2023; 10 (2): 24–31.

DOI: 10.25199/2408-9613-2023-10-2-24-31

cc by 4.0

### A modern polymer based wound care coating for wound management

E. O. Medusheva<sup>1</sup>, Yu. S. Fidorovskaya<sup>1</sup>, M. A. Shchedrina<sup>2</sup>, N. D. Oltarzhevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> COLETEX Limited Liability Company (COLETEX LLC)

21 Pavlovskaya Str., Moscow, 115093, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation (FSBI Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of Russia)

3 Gospitalnaya Sq., Moscow, 105094, Russia

Pain management at phase 1 of the wound process includes wound cleaning due to the lysis of purulent-necrotic masses, control of the pathogenic microflora, and evacuation of wound discharge. These factors are achievable with a new composite depo-material having the textile base, hydrogel composition based on biopolysaccharide sodium alginate with immobilized active components — proteolytic enzyme of plant origin — papain and antimicrobial salt-like silver. Biosynthesis of silver nanoparticles and its presence in the composition in the cation form increases efficacy and eliminates toxicity of the treatment due to low silver concentration.

**Key words:** wound process, polymers, immobilisation, papain, silver, nanoparticles, regeneration.

**For citation:** Medusheva E. O., Fidorovskaya Yu. S., Shchedrina M. A., Oltarzhevskaya N. D. A modern polymer based wound care coating wound management. Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2023; 10 (2): 24–31.

### Введение

Лечение ран под повязками в 1–2-й фазах раневого процесса имеет особенности, а именно наличие в начале процесса белкового (гнойного) отделяемого, которое требует удаления, при одновременном содержании патогенной микрофлоры.

Инфицированные дефекты мягких тканей — один из наиболее сложных разделов в лечении ран. Учитывая нарушение строгой последовательности этапов течения раневого процесса в длительно незаживающих

мягкотканых дефектах и возникающие ограничения для их полноценной обработки, актуальность создания и внедрения в клиническую практику доступной биоинженерной технологии, позволяющей создавать материалы, используемые с минимальным риском развития осложнений для пациента и одновременно оказывающие синергичное регионарное воздействие на разные патогенетические звенья процесса, не вызывает сомнений.

Поэтому концепция создания нового лечебного материала — патогенетически преемственное неинвазивное воздействие на поврежденные ткани компонентов, обладающих способностью атравматичного механического и энзимного растворения тканевого детрита, антимикробной активностью, влиянием на кислотность среды в ране, высокой сорбционной способностью в сочетании с перифокальной защитой кожных покровов, а также стимулирующим действием на регенерацию тканей.

**Цель исследования** — разработка ранозаживляющего материала на текстильной основе, односторонне содержащей гидрогелевую полимерную композицию, включающую активные компоненты для заживления ран.

### Материалы и методы исследования

В работе использовали:

- альгинат натрия — природный полимер-полисахарид, производитель АО «Архангельский опытный водорослевый комбинат» (Россия), ТУ 10.89.19-007-41669896-2019;
- папаин — комплекс протеолитических ферментов растительного происхождения, добываемый из очищенного млечного сока папайи, поставщик ООО «Натуринг», Россия, производитель Tayga (Shanghai) Co., Ltd, Китай;
- серебро азотнокислое — ГОСТ 1277-75 (изм. 1), производитель ООО «СП-ДМ» (Россия);
- гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) — Сертификат анализа № 20190831, ООО «МАС Альбион» (Россия);
- глицерин дистиллированный — ГОСТ 6824-96, производитель ООО «Баум-Люкс» (Россия);
- полотно нетканое иглопробивное «Космотекс» — ТУ ОП 8397-001-00302327-2017, производитель ООО «Научно-исследовательский институт нетканых материалов» (ООО «НИИНМ», г. Серпухов, Россия).

Ферментативную активность папаина определяли по методу Кунитца, используя в качестве субстрата казеин по Гаммерстену в 1/15М фосфатном буфере pH 8,0. Изучение протеолитической активности (ПА) фермента в присутствии металла было проведено с помощью метода Ансона, в котором субстратом является гемоглобин бычьей крови.

Эффективную вязкость геля определяли до и после стерилизации с использованием ротационного вискозиметра Brookfield RVDV-II+.

Доказательством образования наночастиц в гидрогелевой форме альгината натрия в присутствии фермента папаина являются результаты зондовой микроскопии. Исследование было выполнено на аппарате НТegra (Россия). Анализируемый гель наносился на

поверхность свежего скола слюды. Измерение проводилось после высыхания геля. Наночастицы серебра визуализировались в виде тетраэдров высотой до 50 нм.

В токсикологическом исследовании в качестве тест-системы были использованы половозрелые крысы, морские свинки и кролики обоего пола. С учетом предполагаемой низкой токсичности с уровнем ниже 2000 мг/кг массы тела исследования общей токсичности проведены с использованием одного уровня доз — 2000 мг/кг.

Экспериментальные исследования по оценке сенсибилизирующего действия проведены с применением метода закрытых накожных аппликаций для выявления гиперчувствительности замедленного типа. Гель наносился на салфетку в количестве 0,5 г и фиксировался на подготовленном участке кожи животного гипоаллергенным фиксирующим пластырем Omnifix (П. Хартманн, Германия). В качестве контроля использовали смоченную физиологическим раствором салфетку. В качестве тест-системы в работе выступали половозрелые морские свинки-альбиносы обоего пола массой до начала эксперимента 250–300 г.

Для оценки местнораздражающего действия изучали половозрелых молодых кроликов-альбиносов, самцов, массой не менее 2500–3000 кг. Так как возникновение реакции раздражения маловероятно, то первичную оценку проводили на 3 животных. За 4–24 ч до начала исследований выстригали шерсть на участках площадью примерно 10 × 15 см по обеим сторонам спины для аппликации и наблюдения. Наносили 0,5 г гелевого материала на кожу с каждой стороны, фиксировали повязкой, время аппликации составляло 4 ч.

Эффективность ранозаживления разработанных биополимерных материалов оценивали клинически и морфологически на белых крысах по 6 особей в группах.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основой ранозаживляющей композиции, наносимой на текстильный материал, являются биополимеры (в нашем случае полисахарид альгинат натрия, соль альгиновой кислоты), которые выполняют функцию «пролекарства», «депо» и защитного коллоида для введенных в них антимикробных компонентов, биологически активных веществ (БАВ) и субстанций лекарств. Важно, что альгинат натрия дополнительно оказывает гемостатическое действие и способствует регенерации тканей. Используемая технология физической иммобилизации активных компонентов позволяет получать изделия с пролонгированным терапевтическим действием, а также применять биополимеры как биореактор для синтеза наночастиц металлов [1].

Для присоединения активных компонентов к текстильному носителю известен метод химической

иммобилизации, в основе которого лежит образование прочной ковалентной связи между функциональными группами волокнистого материала и БАВ, но для того чтобы действующее вещество поступило в очаг поражения и подействовало на субстрат, эту связь необходимо разорвать, поэтому использование сил физического взаимодействия иногда предпочтительнее. Кроме того, процесс химической иммобилизации проходит в несколько этапов, так как в начале необходима предварительная активация носителя для образования реакционноспособных групп [2].

При разработке ранозаживляющей композиции, помимо полимерной основы, необходимо было выбрать действующие компоненты для снижения количества микроорганизмов (КОЕ/мл) как путем прямого воздействия на патогенную микрофлору, так и посредством лизиса вязких гнойно-некротических масс, которые сорбирует текстильная основа [3, 4].

Учитывая резистентность микрофлоры к антибиотикам и серьезные побочные действия последних, было решено использовать в качестве антимикробного компонента азотнокислое серебро, а в качестве компонентов, влияющих на реологические свойства раневого отделяемого и улучшающих их лизис и удаление из раны, — протеолитические ферменты. Серебро обладает наиболее широким спектром действия и может присутствовать в композиции одновременно в нескольких формах: ионной и наноформе. Биополимер альгинат натрия, в который вводится соль серебра, в данном случае играет при определенных условиях роль восстановителя катионов серебра до наночастиц, т. е. становится своеобразным биореактором, а также выполняет функцию коллоидного стабилизатора нанодисперсий частиц металлов. В результате на основе биополимера-полисахарида создается вязкая композиция из антимикробного геля, которую можно наносить на текстильный материал [5–7].

Наночастицы благородных и тяжелых металлов, в отличие от традиционных антимикробных препаратов, обладают более широким спектром антимикробного действия, т. е. задерживают рост и убивают практически все виды патогенных бактерий, грибов и вирусов. Известно, что форма серебра в виде наночастиц может проявлять большую бактерицидную активность ввиду увеличенной площади активной поверхности, в т. ч. при нанесении полимерной композиции на текстильную основу, в существенно более низкой концентрации, чем катионы серебра, что предотвращает токсичность лечения. Важно отметить роль показателя pH. Создание необходимого щелочного уровня pH в присутствии восстановителя альгината натрия способствует синтезу наночастиц и тем самым усиливает антимикробный эффект материала. Кроме того, создается необходимая среда для растворения

гнойного содержимого и ускоренного очищения и регенерации раны [8, 9].

Для получения медицинского изделия, используемого для лечения гнойных ран, предложена технология текстильной печати. В качестве матрицы-основы выступает текстильный материал (ТМ) из гидрофильных вискозных волокон с высокой сорбционной способностью, на который через сетчатый шаблон наносится полимерная композиция с активными лечебными компонентами [10]. Для получения биополимерной композиции, наносимой на ТМ по технологии текстильной печати, в гидрогель 67 % альгината натрия предложено вводить щелочной агент 10 мл 0,1М раствора карбоната натрия и после перемешивания — нитрат серебра в количестве 0,05 % до появления характерного потемнения, подтверждающего формирование наночастиц (рис. 1). Гель содержал 0,05 %  $\text{AgNO}_3$  в среде 0,1М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

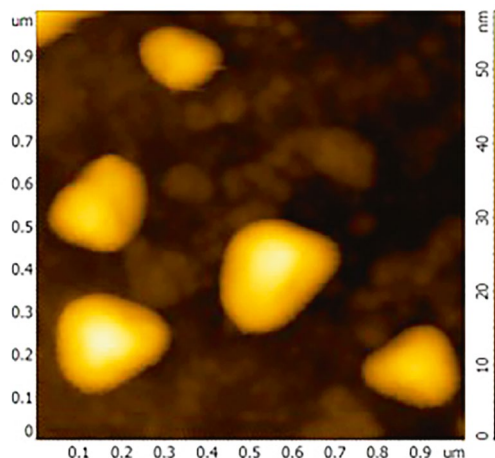


Рис. 1. Наночастицы серебра размером до 50 нм в форме тетраэдров в альгинатном геле

Fig. 1. Silver nanoparticles up to 50 nm in size in the form of tetrahedrons in the alginate gel

Эффективность заживления ран с помощью разработанных биополимерных материалов оценивали клинически и морфологически на белых крысах. Клинически на 14-е сут после операции была отмечена тенденция к эндогенному замещению дефекта аутоканью с последующим полным аутозакрытием ранее сформированного мягкотканного дефекта к 28-м сут, т. е. было доказано наличие регенерационных свойств при применении биополимерных материалов на основе альгината натрия с наночастицами серебра (рис. 2).

Выше отмечалось, что при создании медицинских изделий для использования на начальной стадии лечения длительно незаживающих ран нами рассмотрен вариант введения протеолитического фермента в композицию на основе наночастиц серебра и альгината

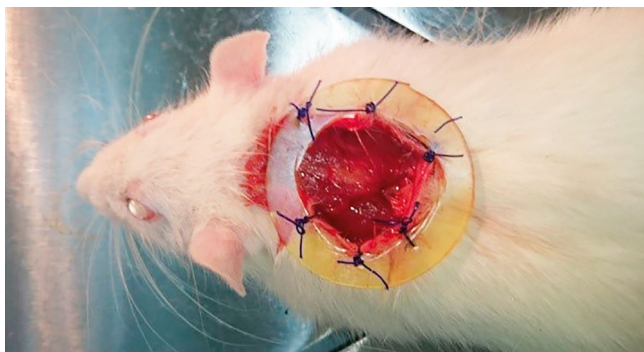


Рис. 2. Заживление раны на фоне использования биополимерного материала на 28-е сут лечения  
Fig. 2. Wound healing under the biopolymer material on day 28

натрия. Так как ферменты имеют селективный характер воздействия на белки определенной природы, то целесообразно использовать природные ферменты («зеленая химия») широкого спектра действия, когда гидролиз протекает до образования свободных аминокислот (лизис), легко удаляемых из раны [11]. В результате научного поиска и экспериментального обоснования нами в качестве ферментного препарата выбран папаин ввиду его уникального аминокислотного состава и действия в широком диапазоне pH и температуры, что очень важно технологически, а также при эксплуатации и хранении [12]. Благодаря способности папаина гидролизовать белки, во много раз превышающие его массу, он обладает большей ПА по сравнению с ферментами животного происхождения.

Ранее отмечалось, что применение в рамках представленной технологии способа физической иммобилизации фермента в среде полимера (альгината натрия) обеспечивает защиту активности препарата (рис. 3).

Происходит стабилизация активности папаина в геле альгината и пролонгация его действия, что связано со свойствами альгината натрия как защитного коллоида.

Из литературы известно о нежелательном взаимодействии катионов металлов и ферментов, вследствие чего снижается активность последних, особенно протеолитических [13]. Поэтому изучалось взаимодействие антимикробного препарата серебра и фермента. Анализ взаимодействия этих компонентов в водном растворе показал, что при увеличении концентрации соли металла в экспериментальной смеси происходит снижение ПА папаина на 30 %. При физической иммобилизации папаина в среде альгината натрия снижение ПА фермента в присутствии нитрата серебра составило 9 %, что подтвердило свойства альгината натрия как защитного коллоида для папаина.

Для получения максимального эффекта каждого из компонентов и всего изделия в целом рассмотрено одновременное введение папаина в концентрации 4,0

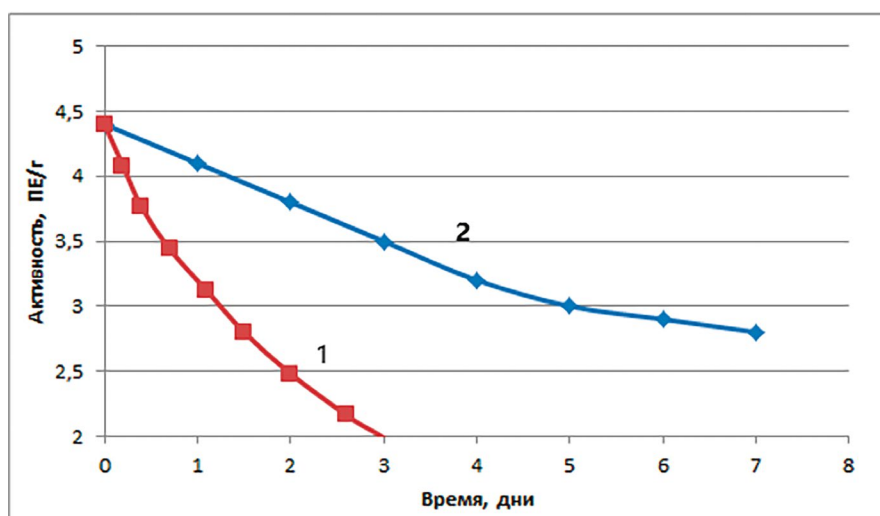
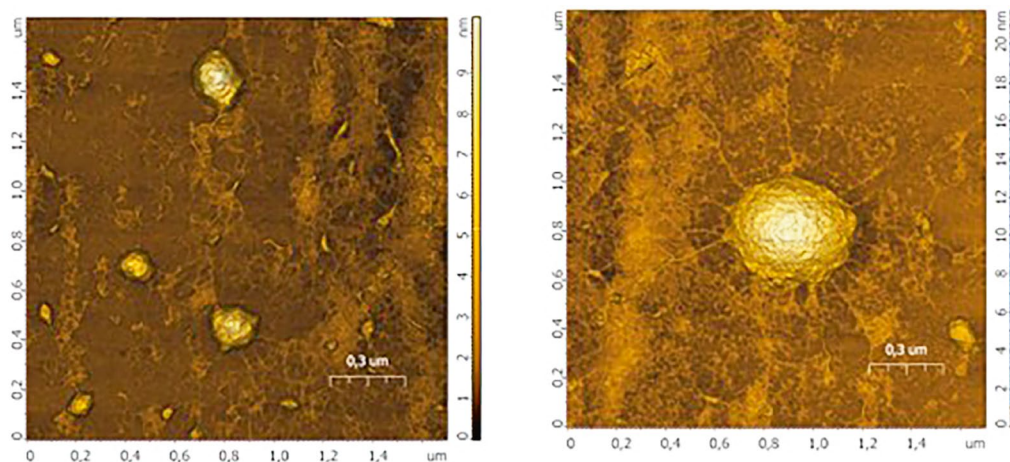


Рис. 3. Изменение активности папаина в водном растворе и в среде альгината натрия  
Fig. 3. Changes in the papain activity in aqueous solution and in sodium alginate medium



**Рис. 4.** Зондовой микроскопией установлено наличие структурированных частиц крупных агломератов с образованием тонкой сетчатой структуры, что позволяет предположить образование комплекса металлофермента в среде альгината

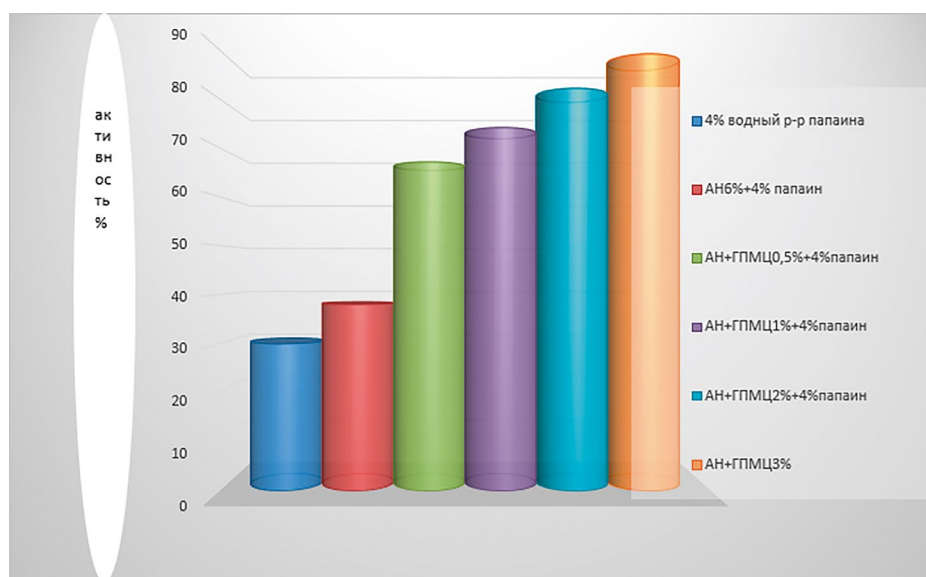
**Fig. 4.** Probe microscopy revealed the presence of structured particles of large agglomerates with the formation of a fine network structure, which suggests the formation of metalloenzyme complex in the alginate environment

% и 0,05 % нитрата серебра в щелочной среде 0,1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Анализировали синтез антимикробных наночастиц серебра в этих условиях с помощью зондовой микроскопии.

Установлено наличие структурированных частиц крупных агломератов с образованием тонкой сетчатой структуры, что позволяет предположить образование комплекса металлофермента в среде альгината (рис. 4). Эксперимент показал, что в предложенных условиях в композиции наряду с наночастицами некоторое количество серебра присутствует в форме катионов. Важно, что обе формы обладают антимикробными свойствами, которые достигаются при существенно

более низкой концентрации  $\text{AgNO}_3$ , что важно с точки зрения нивелирования токсичности.

Поскольку разрабатываемое медицинское изделие должно быть стерильным, одним из ключевых этапов производства является обязательная гамма-стерилизация в дозе 15 кГр, которая может негативно сказываться как на активности фермента, так и на вязкости разрабатываемой биополимерной композиции (происходят деструкция полимера и снижение вязкости) [10]. Если после стерилизации в водном растворе ПА папаина падает на 80–85 %, то его физическая иммобилизация в гидрогеле альгината натрия способствует стабилизации ПА на 45 %. Для повышения



**Рис. 5.** Анализ активности биополимера при разных концентрациях гидроксипропилметилцеллюлозы

**Fig. 5.** Analysis of the biopolymer activity at various concentrations of hydroxypropyl methylcellulose

стабильности было решено использовать второй полимер, анализ разрешенных в медицине полимеров (хитозан, коллаген, целлюлоза и др.) позволил отдать предпочтение гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ). ГПМЦ – универсальная гидрофильная матрица для фармакологически активных веществ, которая широко используется в фармацевтической промышленности. Хорошие гелеобразующие свойства и отсутствие токсичности позволяют выбрать ее в качестве стабилизатора и загустителя композиции.

Оценка введения разных концентраций ГПМЦ показала, что 2 % ГПМЦ дает возможность стабилизировать как вязкость композиции на основе альгината натрия, что важно для технологического процесса текстильной печати, так и ПА папаина (рис. 5). Оценка ПА композиции с папаином и нитратом серебра, нанесенной на ТМ после проведения стерилизации в дозе 15 кГр, показала, что ПА папаина в изделии составила  $3,5 \pm 0,10$  ПЕ/г при минимальной активности, необходимой для обеспечения терапевтического эффекта, равной 0,1 ПЕ/г.

В токсикологическом эксперименте на базе ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова» ФМБА России изучали общетоксическое, раздражающее и sensibiliziruyushcheye действие разработанных медицинских изделий. Помимо изучения острой токсичности, исследование проходило в подостром эксперименте при повторных кожных аппликациях образцов на раневую поверхность с предварительной внутрикожной sensibilizatsiey и с использованием провокационной внутрикожной пробы. Контролем служили интактные животные, раневая поверхность которых не обрабатывалась. В результате исследования отмечены безопасность применения разработанного изделия и наличие выраженного ранозаживляющего эффекта изучаемых материалов.

В результате клинических испытаний в форме анализа и оценки данных, проведенных в ФБГУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад.а Н. Н. Бурденко» Минобороны России, были подтверждены безопасность и эффективность разработанного

медицинского изделия. Преимуществом папаина перед другими протеолитическими ферментами является деликатное воздействие на ткани, менее выраженный болевой синдром, гипоаллергенность и доступность. Инкорпорирование в альгинат натрия нитрата серебра снижает уровень инфицирования раны и активизирует репаративный процесс.

Об этом можно судить и по результатам клинического наблюдения пациента с хроническим приобретенным мягкотканым дефектом в 1–2-й фазах течения раневого процесса с применением гидрогелевого лечебного депо-материала на текстильной основе «Колетекс-АСП». Клинический диагноз: ятрогенные последствия хирургического лечения абсцесса в области средней трети правого бедра. Хроническая инфицированная рана в области средней трети правого бедра. Динамика течения раневого процесса представлена на рис. 6.

Наблюдается полное очищение раневой поверхности и сокращение площади раны за счет активизации репаративных процессов (отчетливая краевая эпителизация). Применение гидрогелевого поликомпозиционного лечебного депо-материала на текстильной основе за счет комплексного воздействия компонентов на поврежденные ткани в соответствии с патогенезом и индивидуальной динамикой раневого процесса позволило атравматично выполнить очищение хронической раны, способствуя стимуляции репаративной регенерации тканей и закрытию мягкотканного дефекта без применения хирургического лечения.

### Заключение

Одновременное введение фермента и биоцида в гидрогелевый композиционный депо-материал позволяет создать в ране условия для воздействия на разные патогенетические звенья раневого процесса для очищения раны, ликвидации гнойно-воспалительного очага и стимуляции репаративной регенерации.

Преимущественным компонентом ферментативного лизиса гнойно-некротических масс является механическое очищение раны путем эффективной сорбции,

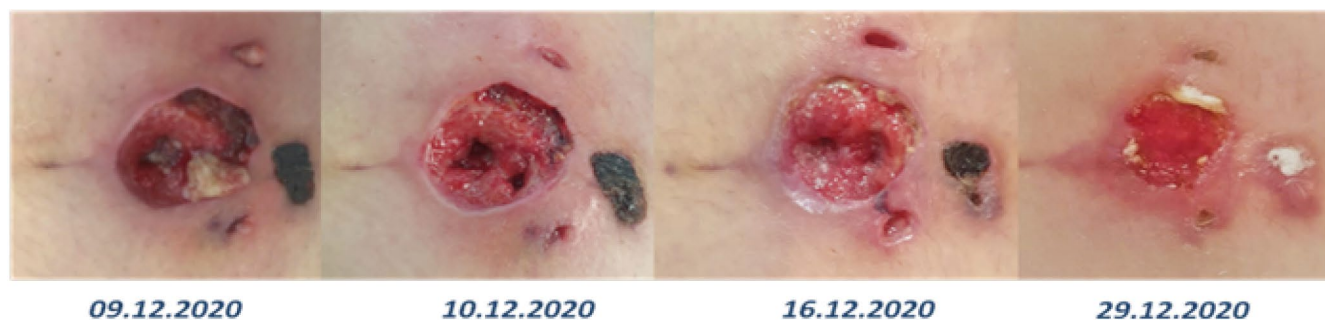


Рис. 6. Динамика течения раневого процесса при клиническом использовании нового биополимерного раневого покрытия  
Fig. 6. Dynamics of the wound process under the new biopolymer wound coating

осуществляемой текстильной основой. Качество и скорость эвакуации лизированных тканей и раневого экссудата определяют структура и функциональные возможности материала, используемого в качестве

матрицы. Преимуществом непосредственно текстильной салфетки с нанесенным гидрогелем следует считать повышенную сорбцию раневого экссудата за счет текстильной основы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта № 596ГРНТИ/63447.

**Funding.** The work was done under Grant No 596ГРНТИ/63447 for conducting the scientific research.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бледнов А. В. Имобилизованные ферменты и антисептики в комплексном лечении гнойных ран: дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2007. 175 с. [Blednov A. V. Immobilized enzymes and antiseptics in the complex treatment of purulent wounds = Blednov A. V. Immobilizovannyye fermenty i antiseptiki v kompleksnom lechenii gnoynykh ran: diss. ... kand. med. nauk. Minsk, 2007. 175 s. (In Russ.)]
2. Толстых М. П., Луцевич О. Э., Медусева Е. О. Теоретические и практические аспекты заживления ран. М.: Дипак, 2007. 96 с. [Tolstykh M. P., Lutsevich O. E., Medusheva E. O. Theoretical and practical aspects of wound healing = Tolstykh M. P., Lutsevich O. E., Medusheva E. O. Teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty zazhivleniya ran. M.: Dipak, 2007. 96 s. (In Russ.)]
3. Белов А. А., Ванюшенкова А. А., Досадина Э. Э. и др. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2018; 5 (1): 16–27. [Belov A. A., Vanyushenkova A. A., Dosadina E. E., et al. New textile dressings based on biodegradable polymers containing proteinases for the treatment of wounds and burns = Belov A. A., Vanyushenkova A. A., Dosadina E. E. i dr. Novyye tekstil'nyye perev'yazochnyye materialy na osnove biodegradiruyemykh polimerov, soderzhashchikh proteinazy, dlya lecheniya ran i ozhogov. Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchenka. 2018; 5 (1): 16–27. (In Russ.)]
4. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Шишацкая Е. И. и др. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Фундаментальные исследования. 2015; (1-5): 1061–1064. [Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Shishatskaya E. I., et al. Modern wound coverings in the treatment of purulent wounds = Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Shishatskaya E. I. i dr. Sovremennyye ranevyye pokrytiya v lechenii gnoynykh ran. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015; (1-5): 1061–1064. (In Russ.)]
5. Кричевский Г. Е. Зеленые и природоподобные технологии — основа устойчивого развития цивилизации. М., 2020. Т. 3. 524 с. [Krichevsky G. E. Green and nature-like technologies — the basis of sustainable development of civilization = Krichevskiy G. E. Zelenyye i prirodopodobnyye tekhnologii — osnova ustoychivogo razvitiya tsivilizatsii. M., 2020. T. 3. 524 s. (In Russ.)]
6. Chernousova S., Eppe M. Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal. Angew Chem Int Ed Engl. 2013; 52 (6): 1636–1653.
7. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparacles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli. Nanomedicine. 2007; 3 (2): 168–171.
8. Фаттахов В. Л., Винник Ю. С., Теплякова О. В., Блескина А. В. Влияние кислотно-основного состояния среды на течение раневого процесса при сахарном диабете. Сибирское медицинское обозрение. 2009; (6): 35–38. [Fattakhov V. L., Vinnik Yu. S., Teplyakova O. V., Bleskina A. V. Influence of the acid-base state of the environment on the course of the wound process in diabetes mellitus = Fattakhov V. L., Vinnik Yu. S., Teplyakova O. V., Bleskina A. V. Vliyaniye kislotno-osnovnogo sostoyaniya sredy na techeniye ranevogo protsessa pri sakharном diabete. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2009; (6): 35–38. (In Russ.)]
9. Морозов А. М., Армасов А. Р., Сергеев А. Н. и др. Влияние pH на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, врач и здоровье. 2021; (2): 87–91. [Morozov A. M., Armasov A. R., Sergeev A. N., et al. The influence of pH on the dynamics of the wound process in the postoperative period = Morozov A. M., Armasov A. R., Sergeyev A. N. i dr. Vliyaniye pH na dinamiku techeniya ranevogo protsessa v posleoperatsionnom periode. Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz". Reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye. 2021; (2): 87–91. (In Russ.)]
10. Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Кричевский Г. Е. и др. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2019; 6 (2): 24–31. [Oltarzhevskaya N. D., Korovina M. A., Krichevsky G. E., et al. Possibilities of using polysaccharides in the treatment of wounds = Oltarzhevskaya N. D., Korovina M. A., Krichevskiy G. Ye., i dr. Vozmozhnosti primeneniya polisakharidov pri lechenii ran. Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchonka. 2019; 6 (2): 24–31. (In Russ.)]
11. Ефименко Н. А., Лысенко М. В., Стернин Ю. И. Протеолитические энзимы в хирургии: исторические аспекты и современные представления о применении. Русский медицинский журнал. 2011; (5): 368–369. [Efimenko N. A., Lysenko M. V., Sternin Yu. I. Proteolytic enzymes in surgery: historical aspects and modern ideas about application = Efimenko N. A., Lysenko M. V., Sternin Yu. I. Proteoliticheskiye enzimy v khirurgii: istoricheskiye aspekty i sovremennyye predstavleniya o primenenii. Russkiy

*meditsinskiy zhurnal. 2011; (5): 368–369. (In Russ.)]*

12. Пенджиев А. М., Абдуллаев А. Эффективность использования протеолитических ферментов папайи в медицинской практике. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; (1): 57–72. [*Pendzhiev A. M., Abdullaev A. Efficiency of using papaya proteolytic enzymes in medical*

*practice = Pendzhiev A. M., Abdullaev A. Effektivnost' ispol'zovaniya proteoliticheskikh fermentov papayi v meditsinskoj praktike. Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki. 2017; (1): 57–72. (In Russ.)]*

13. Улахович Н. А., Медянцева Э. П., Бабкина С. С., Кутырева М. П. Основы бионеорганической химии: учебное пособие для лекционного

курса. Казань, 2012. 102 с. [*Ulakhovich N. A., Medyantseva E. P., Babkina S. S., Kutyreva M. P. Fundamentals of bioinorganic chemistry: a textbook for a lecture course = Ulakhovich N. A., Medyantseva E. P., Babkina S. S., Kutyreva M. P. Osnovy bioneorganicheskoy khimii: uchebnoye posobiye dlya leksi-onnogo kursa. Kazan', 2012. 102 s. (In Russ.)]*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Медушева Елена Олеговна** — доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по инновациям ООО «Колетекс», Москва, Россия  
ORCID: 0000-0003-2216-1131

*Elena O. Medusheva* — MD, Dr. Sc. (med), Deputy Director-General for innovations in LLC “Coletex”, Moscow, Russian Federation

**Фидоровская Юлия Сергеевна** — кандидат технических наук, научный сотрудник ООО «Колетекс», Москва, Россия  
ORCID: 0000-0001-6091-2878

*Yulia S. Fidorovskaya* — Cand. Sc. (tech), researcher in LLC “Coletex”, Moscow, Russian Federation

**Щедрина Марина Анатольевна** — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (с виварием) отдела (научно-исследовательский) Центра (научно-исследовательский

испытательный) ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

ORCID: 0000-0002-4265-012X

*Marina A. Shchedrina* — MD, Cand. Sc. (med), senior researcher in the research laboratory (with vivarium), Research Center in FSBI “Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko” of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russian Federation

**Олтаржевская Наталия Дмитриевна** — доктор технических наук, профессор, генеральный директор ООО «Колетекс», Москва, Россия  
ORCID: 0000-0002-8690-3782

*Natalia D. Oltarzhevskaya* — Dr. Sc. (tech), professor, Director General of LLC “Coletex”, Moscow, Russian Federation

### Авторы:

Е. О. Медушева,  
Ю. С. Фидоровская, М. А. Щедрина,  
Н. Д. Олтаржевская

### Authors:

*E. O. Medusheva, Yu. S. Fidorovskaya,  
M. A. Shchedrina, N. D. Oltarzhevskaya*

### Участие авторов:

Концепция и дизайн —  
Н. Д. Олтаржевская, Ю. С. Фидоровская,  
Е. О. Медушева  
Сбор и обработка материала —  
М. А. Щедрина  
Написание текста — М. А. Щедрина  
Редактирование — Н. Д. Олтаржевская

### Author contribution:

*Concept and design — N. D. Oltarzhevskaya,  
Yu. S. Fidorovskaya, E. O. Medusheva  
Material collection and processing —  
M. A. Shchedrina  
Text writing — M. A. Shchedrina  
Editing — N. D. Oltarzhevskaya*