

Abstract

Sukhodub L. F.,

¹⁾Sukhodub L. B.*,

Sumy State University,

2 Rymського-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine;

¹⁾ Mechnikov Institute of

Microbiology and Immunology

National Academy of Medical

Sciences of Ukraine,

14 Pushkinskaya St., Kharkov,

61057, Ukraine

CHITOSAN FOR MEDICAL APPLICATION (REVIEW)

The short overview describes some natural polysaccharide chitosan (CS) applications in practical medicine, in particular tissue engineering. History of chitosan discovery, its synthesis, physicochemical and spectral (IR) data are presented. We described some CS-hydroxyapatite (HA) scaffolds and more complicated systems based on two biopolymers: CS and sodium alginate (ALG), which were obtained in the Bionanocomposite laboratory of Sumy State University (Sumy, Ukraine). On the one hand, these polymers are the most perspective because they have bacteriostatic properties for a vast number of aerobic and anaerobic bacteria; high biocompatibility towards the connective tissue; low toxicity; an ability to improve regenerative processes during wounds healing; and degradation ability with the creation of chemotactic activity towards fibroblasts and osteoblasts. On the other hand, formation of nanosized (25–75 nm) calcium deficient hydroxyapatite (cdHA) particles in the polymer scaffold approaches the derived material to the biogenic bone tissue, which can provide its more effective implantation. Also, an accent was made on antibacterial CS properties, including the complexes with metal ions, biopolymer systems for control drug delivery with a prolong action. Modern direction in chitosan studies – electroformation of chitosan fiber (“Nanospider” technology) is also discussed.

Key words: chitosan, tissue engineering, scaffolds, hydroxyapatite, nanocomposites, coatings.

Corresponding author: * l_sukhodub@yahoo.com

Резюме

Суходуб Л. Ф. *, ¹⁾Суходуб Л. Б.,

Сумський державний

університет,

вул. Римського-Корсакова, 2,

Суми, 40007, Україна;

¹⁾Інститут мікробіології

та імунології ім. І. І. Мечникова

Національної академії медичних
наук України,

вул. Пушкінська, 14, Харків,

61057, Україна

ХІТОЗАН ДЛЯ МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТОВУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У короткому огляді розглянуті деякі приклади використання природного полісахариду хітозану в практичній медицині, зокрема тканинній інженерії. Наведені дані про історію відкриття, синтез, фізико-хімічні та спектральні (ІЧ) властивості хітозану. Розглянуті деякі скафолди хітозану з гідроксилапатитом (НА), а також більш складні подібні системи на основі двох комплементарних біополімерів – хітозану, альгінату і НА, у тому числі синтезованих в лабораторії «Біонанокомпозит» СумДУ. Також зроблено акцент на антибактеріальні властивості хітозану, у тому числі в комплексах з іонами металів, біополімерними системами для контрольованої доставки і пролонгованої дії лікарських препаратів. Відмічений і найсучасніший напрямок досліджень у цій сфері – електроформування нановолокон хітозану із його воднево-кислотних розчинів (технологія «Nanospider»).

Ключові слова: хітозан, тканинна інженерія, скафолди, гідроксилапатит, нанокompозити, покриття.

Резюме

Суходуб Л. Ф.*,

¹⁾Суходуб Л. Б.,

Сумський державний
університет,

ул. Римського-Корсакова, 2,

Сумы, 40007, Україна;

¹⁾Інститут мікробіології
і імунології

ім. І. І. Мечникова

Національної академії

медичинських наук України,

ул. Пушкінська, 14, Харків,

61057, Україна

ХИТОЗАН ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В кратком обзоре рассмотрены некоторые примеры использования природного полисахарида хитозана в практической медицине, в частности, тканевой инженерии. Приведены данные об истории открытия, синтезе, физико-химических и спектральных (ИК) свойствах хитозана. Рассмотрены некоторые скаффолды хитозана с гидроксилпатитом (НА), а также более сложные подобные системы на основе двух комплементарных биополимеров – хитозана, альгината и НА, в том числе синтезированных в лаборатории «Бионанокompозит» СумГУ. Также сделан акцент на антибактериальные свойства хитозана, в том числе в комплексах с ионами металлов, биополимерными системами для контролируемой доставки и пролонгированного действия лекарственных препаратов. Отмечено и современное направление исследований в этой сфере – электроформование нановолокон хитозана из его водороднокислотных растворов (технология «Nanospider»).

Ключевые слова: хитозан, тканевая инженерия, скаффолды, гидроксилпатит, нанокompозиты, покрытия.

Автор, відповідальний за листування: * l_sukhodub@yahoo.com

Із чим пов'язаний особливий інтерес до хітозану?

Упродовж останніх років в усьому світі проводяться інтенсивні дослідження у сфері створення нових біополімерних матриць (скаффолдів) для практичної медицини. Одним із таких біополімерів є хітозан (chitosan – CS) – продукт реакції деацетилювання високомолекулярного природного полісахариду хітину (chitin – CT) із такою хімічною назвою: полі-N-ацетил-D-глюкозо-2-амін [1–3]. Хітин – основний компонент екзоскелета членистоногих, наявний у клітинних стінках грибів, належить до найпоширеніших (після целюлози) у природі полісахаридів. У медицині хітин застосовується для прискорення загоєння ран: вкрите хітином волокно, хітинові мати, губки та плівки скорочують час загоєння ран до 30 %. Особливо перспективним є використання хітинових матеріалів та інструментів із хітиновим покриттям під час лікування опіків. Із хітину різного походження шляхом гідролізу можна отримати хітозан або його солі. Структурна одиниця (глікозидний залишок) полімеру хітозану включає одну аміногрупу і дві гідроксильні групи.

Таким чином, хітозан – це кополімер, що включає два типи повторюваних одиниць, N-ацетил-D-глюкозо-2-амін і D-глюкозо-2-амін, зв'язані (1 → 4) β-глікозидними зв'язками [1]. Активні аміногрупи молекули хітозану є місцями взаємодії з різним оточенням у м'яких реакційних умовах завдяки катіонним властивостям. Саме це дає можливість хітозану утворювати численні водневі зв'язки з органічними і неорганічними речовинами. Нерозчинність хітозану у воді означає, що міжмолекулярні взаємодії в макромолекулі перевищують взаємодії в системі «хітозан-молекули води».

Історія відкриття хітозану та його синтез

Вчені звернули увагу на хітин і хітозан близько 200 років тому. Хітин був уперше знайдений у крилах хруща у 1823 році, а хітозан був відкритий у 1811 р. і виділений у 1859 р. [4]. Із дослідженнями цих біополімерів пов'язані такі імена, як Е. Фішер, У. Хоуорс – лауреати Нобелівської премії. Вчений П. Каррер уперше здійснив реакцію перетворення хітину в хітозан. Після цього розпочався лавиноподібний процес дослідження цих біополімерів та їх похідних. На сьогодні існує близько 70 напрямків використання CT і CS у різних сферах

життєдіяльності людини, і тому, як вважають деякі експерти, ці біополімери впродовж найближчих 20–30 років увійдуть у наше життя, як свого часу увійшли поліетилен і йому подібні полімери [4].

Фізико-хімічні властивості хітозану

Молекулярна вага CS залежно від джерела та процесу отримання знаходиться в інтервалі від 300 до 1 000 кДа, ступінь деацетилювання (DD) (глюкозамін/N-ацетилглюкозамін) від 30 до 95 %. Чим вищий ступінь DD, тим більше в полімері протонуваних аміногруп і відповідно більша величина заряду на поверхні макромолекули. У кристалічній формі CS є нерозчинним у водних розчинах із $\text{pH} > 7$, тоді як у розбавлених кислотах ($\text{pH} < 6$) за рахунок протонування NH_2 -груп стає розчинним [2]. Саме катіонна природа CS забезпечує електростатичні взаємодії з мультивалентними аніонними лінійними полісахаридами (глікозаміноглікани (GAG), протеоглікани та ін.). Цей фактор є надзвичайно важливим, оскільки велика кількість ростових факторів та інших протеїнів зв'язана з GAG, і саме тому утворення комплексів GAG-CS сприяє утриманню і накопиченню цих необхідних біополімерів [1]. CS у клітині під впливом ензимів, перш за все лізоциму, деградує залежно від ступеня кристалічності та деацетилювання [3]. І тому при створенні імплантатів на основі CS ці властивості необхідно обов'язково ураховувати. Також необхідно зазначити здатність CS утворювати пористі структури з

використанням, скажімо, технології ліофілізації («фріз-драйнг»), причому з контрольованим розміром пор, що, у свою чергу, залежить від швидкості заморожування, тобто розміру кристалів льоду. Ступінь пористості та їх орієнтація істотно впливають на механічні властивості імплантата. Ще одна властивість CS – це його внутрішня антибактеріальна властивість, про що детальніше мова йтиме далі. Комбінація CS із різними матеріалами, наприклад гідроксилапатитом (HA), утворює матеріали, що є перспективними, перш за все, для ортопедії і травматології, про що йтиметься окремо.

Спектральні характеристики хітозану

Рисунок 1 демонструє базовий FTIR-спектр хітозану, отриманий на приладі «Thermo Nicolet Nexus 470 ESP» (Мінський технологічний університет). У подальшому саме цю марку хітозану (М.м. 500 кДа, DD 80,5 %) ми використаємо для отримання апатит-біополімерних композитів та покриттів для біомедичного використання. Зразки для отримання спектрів готували традиційним способом: незначна кількість препарату (синтезованого композитного порошку) змішувалася з KBr у співвідношенні 1:200 в агатовій ступці під час подрібнення. Із отриманих сумішей готували відповідні таблетки у прес-формах із нержавіючої сталі під гідравлічним тиском. Спектри пропускання отримували в частотному інтервалі $400\text{--}5000\text{ cm}^{-1}$ із роздільною здатністю $0,125\text{ cm}^{-1}$.

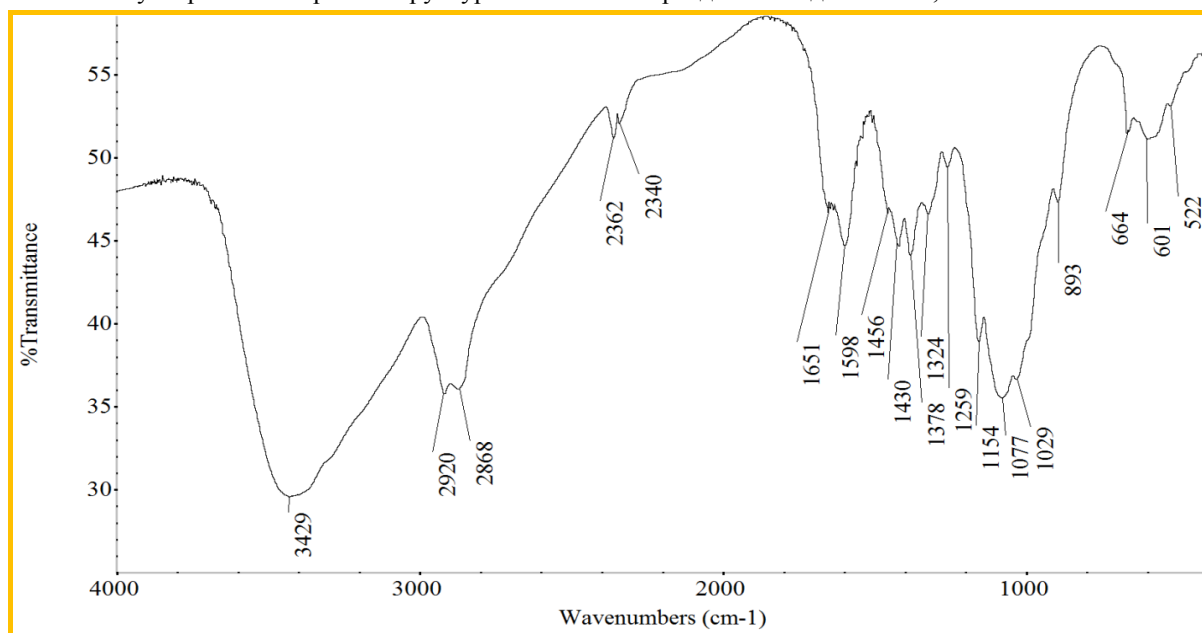


Рис. 1. FTIR-спектр хітозану

У FTIR-спектрі хітозану широка смуга (3429 cm^{-1}) обумовлена амінними (NH) і гідроксильними (OH) групами, пік (2868 cm^{-1}) обумовлений валентними коливаннями OH-груп, слабка смуга поглинання карбонільної (C = O) групи (1651 cm^{-1}) відповідає смузі амід I, а смуга 1598 cm^{-1} – амід II. Піки 1430 і 1378 cm^{-1} обумовлені N-H-валентними коливаннями (амід III).

Хітозан у кістковій тканинній інженерії

Тканинна інженерія (ТИ) – міждисциплінарна сфера, що вміщує як базові знання наук про життя, так і інженерію з метою створення біологічно сумісних, біодеградуючих скафолдів (матриць) у різних формах (порошки, мікрокапсули, гелі, плівки тощо) для широкого використання в наномедицині. До цього ряду відносять і системи для контрольованої доставки лікарських засобів на основі використання хітозану та його похідних [1]. Хітозан активно використовується у кістковій тканинній інженерії, оскільки сприяє росту клітин та утворенню мінеральних матриць остеобластами [5]. Біосумісність хітозану мінімізує локальне запалення, а переведення його в пористу структуру сприяє остеокондуктивності [6]. Для цього створюють хітозан-СаР (CS-CP)-композити, що інтенсивно досліджуються у світі [7–10]. Також ми дослідили композити на основі хітозану і трикальційфосфату (TCP) із використанням «фріз-драйнг»-технології для отримання макропористих структур, що відрізнялися покращеними механічними характеристиками: напруження стиску досягало рівня 11 МПа.

Хітозан-CP-композити

Композиційні CS-CP-матеріали порівняно з іншими подібними структурами мають певні переваги. Так, під час резорбції продукти деградації хітозану та кальцію фосфату (іони кальцію, фосфати, глікозаміни тощо) природно метаболізуються і не індукують підвищення рівня кальцію і фосфору в сечі, сироватці крові чи внутрішніх органах. Матеріал містить як макро-, так і мікропори, нанорозмірні кристали НА, що сприяє збільшенню реактивної поверхні та остеоіндукуючої активності матеріалу. Подібна 3D-макропориста кераміка, пронизана хітозаною сіткою, має кращі механічні властивості [11, 12] і тому перспективна для практичної медицини. Серед синтетичних біоматеріалів на сьогодні в основному

використовуються такі: «Остім» – гідроксилапатит ультрависокої дисперсності у вигляді пасти (Німеччина), «Хронос» – гранули β -трикальційфосфатної кераміки (Швеція), «Церасорб» – гранули трикальційфосфатної кераміки (Німеччина), «Коллапан» – колаген-апатитний композит (Росія). Усі ці біоматеріали є біосумісними, здатними до резорбції з різними ступенями вираженості остокондуктивних властивостей. Багато клініцистів вважають, що «Коллапан» має порівняно з іншими матеріалами кращі властивості, що виявляється в більш активному заміщенні кісткового дефекту новою кістковою тканиною. Проте колаген як білок тваринного походження може викликати імунну реакцію, потребує ретельного очищення, що відображається на ціні препарату (> 150 грн за 1 г). Основні переваги хітозан-CP-біоматеріалів такі: структурна організація наближена до структури природної кістки (2-й рівень ієрархічної структури), біосумісність, біодеградація, макро- і мікропористість, регуляція швидкості резорбції, іммобілізація лікарських засобів, антибактеріальна дія, простота технологічної схеми синтезу, низька ціна (на рівні 50 грн за 1 г). Зовнішній вигляд хітозан-гідроксилапатитного композита, отриманого в лабораторії «Біонаноккомпозит» СумДУ, та електронно-мікроскопічний знімок поверхні наведені на рис. 2.

Хітозан-альгінат-гідроксилапатитні композити

Хітозан-альгінатні (CS-AG)-скафолди виявляють кращі механічну міцність і термостабільність порівняно з AG (CS)-скафолдом, який має поперечні Ca^{2+} -зшивання [13]. Їх отримують шляхом утворення поліелектролітного комплексу (PEC) із використанням «фріз-драйнг»-технології. AG-скафолд відіграє роль 3D-сітки із системою рівномірно розподілених і з'єднаних між собою пор, в які імплантується CS- або CS/HA- розчин для формування PEC-скафолду. Розглядаючи PEC за участі хітозану, необхідно відзначити серію досліджень подібних комплексів хітозану з ДНК, глікозаміногліканами, хондроїтин-сульфатом, гіалуроновою кислотою, гепарином, карбоксиметилцелюлозою, пектином і білками, такими, як желатин, альбумін, кератин і колаген [14–20]. Стабільність таких комплексів залежить від зарядової щільності, розчинника, іонної сили, рН і температури [21].

Повертаючись до скафолдів на основі хітозану, альгінату і гідроксилапатиту, зазначимо, що подібні структури у співвідношенні 1:1:1 були недавно синтезовані і в нашій лабораторії за іншою технологічною схемою (рис. 3). Для синтезу були використані такі прекурсори: хітозан (М.м. 500 кДа, DD 80 %, “Bioprogress”, Москва), альгінат натрію (E401), аналітичні гідрофосфат натрію (Na_2HPO_4) і ацетат кальцію ($(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Китай). Катіон-аніонна взаємодія між макромолекулами CS і ALG – головна рушійна сила у створенні біополімерного скафолду. Для його отримання готували хітозановий розчин (2 г/л в 1 % оцтовій кислоті), до якого додавали 1 г порошку альгінату і перемішували впродовж 3 годин. Для нуклеації НА до отриманої суспензії додавали

0,1 М гідрофосфат натрію (60 мл) і 0,1 М ацетат кальцію (100 мл) при рН 11. Розчин нагрівали до 80 °С для визрівання впродовж 48 годин. Отриманий продукт промивали тричі деіонізованою водою до рН 7–7,4 із подальшим вакуумним сушінням («фріз-драйнг» при – 50 °С) упродовж 6 годин. У результаті отримували пористий CS/ALG/HA-скафолд зі співвідношенням компонентів 1:1:1. Отриманий FTIR-спектр композита має характерну смугу амід II (1580 cm^{-1}) із високочастотним зсувом ($\Delta = 18 \text{ cm}^{-1}$), а також малоінтенсивний пік аміногрупи (1157 cm^{-1}). Ці особливості свідчать про міжмолекулярні взаємодії в скафолді між CS, Ca^{2+} HA з карбонільними групами ALG [10].

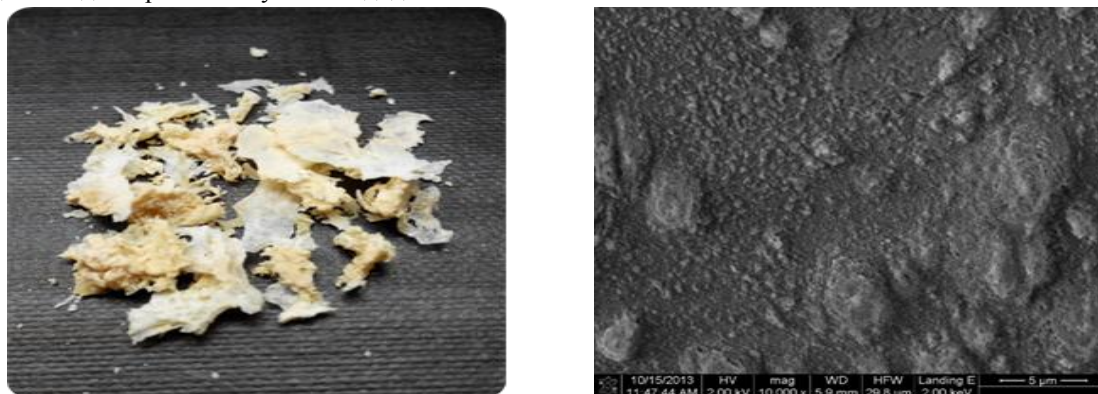


Рис. 2. Зовнішній вигляд (А) та електронно-мікроскопічний знімок (В) поверхні CS/HA-композита, отриманого в лабораторії «Біонанокомпозит» СумДУ [10]

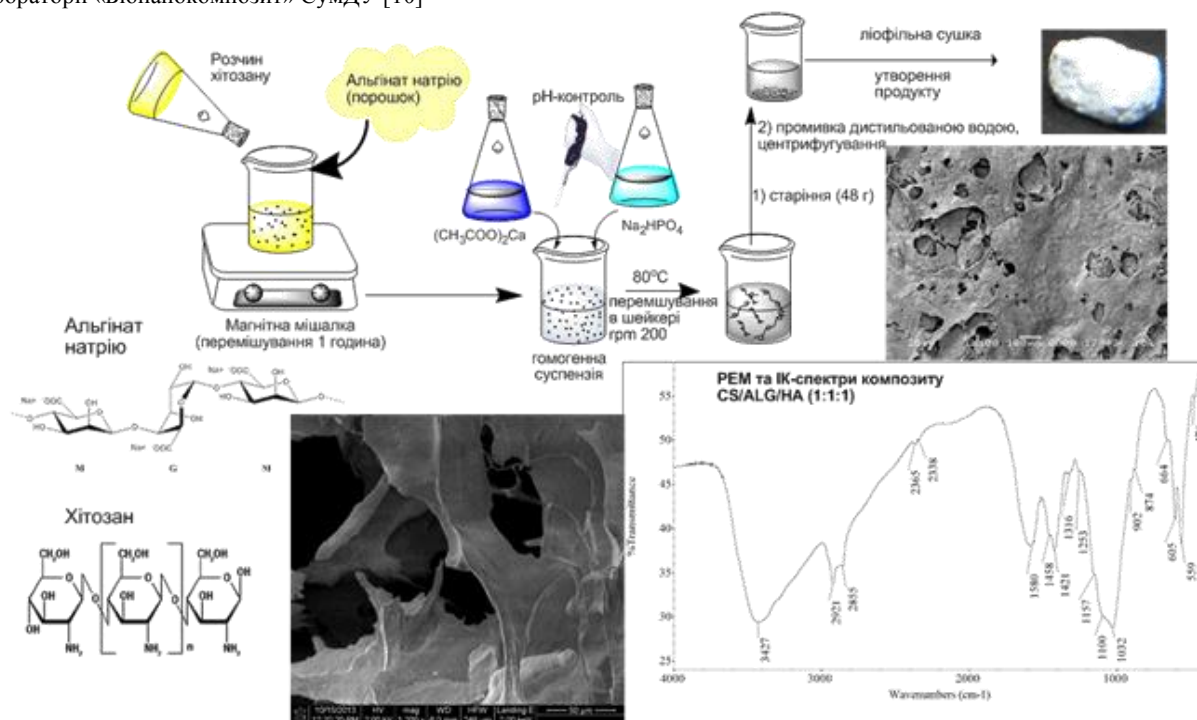


Рис. 3. Технологічна схема синтезу пористого біоматеріалу на основі біополімерів хітозану, альгінату натрію і гідроксилапатиту, розроблена в лабораторії «Біонанокомпозит» Сумського державного університету [10]



Антибактеріальні властивості CS-НА-Ag-композитів

Проблема бактеріальних інфекцій у біоматеріалах є однією із болючих для сучасної імплантології. Утворення запалення в оточенні імплантата призводить із часом до його втрати. Запобігти подібним інфекціям можна шляхом застосування антибактеріальних плівок або покриттів. Хітозан є одним із природних полісахаридів, здатним утворювати плівки з антибактеріальними властивостями. Існує декілька механізмів антибактеріальної властивості хітозану [22]. По-перше, хітозан як полікатион утворює електростатичні зв'язки з аніонними молекулами на поверхні клітини і тим самим впливає на їх проникну здатність [23, 24]. По-друге, хітозан зв'язується з негативно зарядженими групами ДНК і тим самим інгібує синтез РНК [22, 25]. І нарешті, антибактеріальна дія хітозану може включати обидва механізми залежно від густини зарядів у взаємодіючих компонентах [22, 26]. Хітозан завдяки великій кількості OH- і NH₂-груп легко утворює хелатні комплекси з металами [27, 28]. Срібло має антибактеріальні властивості, затримуючи ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій [29]. Плівки на основі хітозану і срібла проявляють відмінну антибактеріальну дію проти *Escherichia coli* [28]. Тому в нещодавній роботі [30] наша група використала технологію термодепозиції [10] для отримання антибактеріальних покриттів на основі CS, НА, Ag у фізіологічних умовах із різними концентраціями срібла і відповідно різною антибактеріальною активністю. Акцент був зроблений на формуванні композитних НА-Ag- і CS-НА-Ag- покриттів на поверхні як

модифікованої, так і не модифікованої хітозаном Ti-6Al-4V/субстрату.

Антибактеріальну властивість вивчали шляхом вимірювання оптичної густини клітинного розчину *E.coli*. Виявлено, що включення Ag у покриття істотно зменшує кількість бактерій у зразку. Ще більший ефект мав місце для НА-Ag-покриттів, утворених на поверхні субстрату із шаром CS (рис. 4). Таким чином, запропонований у [30] підхід можна прийняти як перспективний шлях для створення антибактеріальних покриттів на титанових імплантатах.

Хітозан-біополімерні композити для доставки ліків

Регенеративна медицина істотно підвищує ефективність боротьби із захворюваннями та відновлення *in vivo* пошкоджених органів людини за участі стимулювальних факторів самого організму. Однією із переваг хітозану є здатність контролювати вивільнення активних сполук без використання токсичних органічних розчинів, оскільки він сам є розчинним у слабких кислотних розчинах. Ці обставини зумовили використання CS у створенні систем доставки ліків. Так, наприклад, CS був застосований у синтезі сумішей: мукоадгезивних, для розчину важкорозчинних фармпрепаратів [31–33], а також для підвищення абсорбції пептидів [34–36]. На сьогодні використовуються різні типи систем (таблетки, капсули, мікросфери, наночастинки, плівки, гелі), які створюються за допомогою різних методів (покриття матриці, створення капсульної оболонки, емульсійний крос-лінкінг, осаджування коацервація («coacervation/precipitation»)),

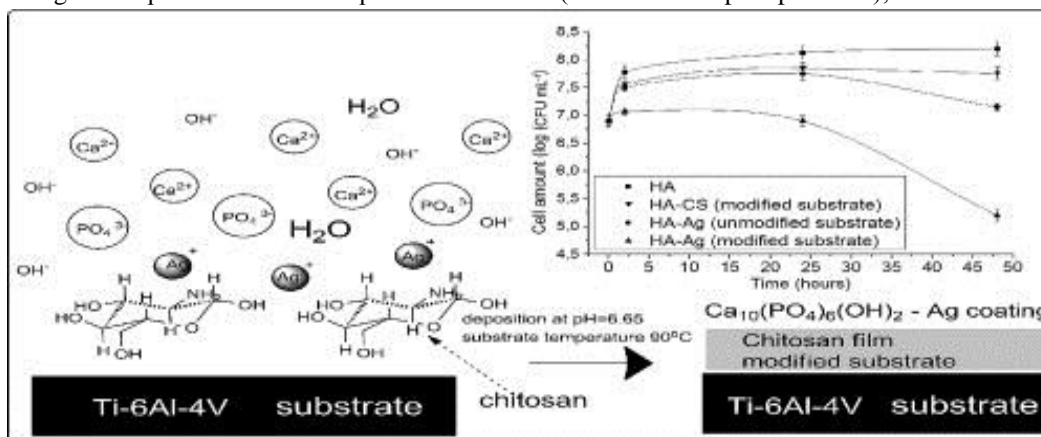


Рис. 4. Схема створення НА-Ag-покриття на Ti-6Al-4V-субстраті з шаром хітозану. На вставці – залежність росту *E.coli* від стану поверхні субстрату [30]

розпилювальне висихання, іонне гелеутворення, ситовий аналіз («sieving method»), метод зшивання («cross linking») [1]. Вибір методу визначається тим, які фактори є визначальними (розмір частинок, термічна і хімічна властивість активних агентів, стабільність кінцевого продукту тощо). Головна проблема в терапії доставки ліків – забезпечення необхідної концентрації даного лікарського препарату в місці призначення [37]. Одним із сучасних підходів щодо цієї проблеми є використання СаР-біополімерних скафолдів, зокрема полісахаридів хітозану і альгілату в комбінації з гідроксилапатитом різної кристалічності і кількості, про які йшла мова раніше. Також, як показано в [13], хітозанові покриття на альгілатних скафолдах підвищують адгезію і проліферацію остеобластів. Крім того, скафолди, що містять обидва полімери, відрізняються істотно покращеними механічними характеристиками порівняно з окремими полісахаридами [38]. На прикладі лідокаїну ($C_{14}H_{22}N_2O$) – місцевоанестезувального препарату – в роботі [37] показана ефективність полімерних полісахаридів хітозану і альгілату для його більш пролонгованого контрольованого вивільнення у фізіологічний розчин із фосфатним буфером (PBS). Якихось хімічних реакцій між гідроксилапатитом, хітозаном, альгілатом і лідокаїном, за даними ІЧ-спектроскопії, не було зареєстровано. Натомість показано, що кожний із полісахаридів впливає на кристалічну морфологію даного препарату: голкоподібні кристали лідокаїну мали місце при використанні як покриття хітозану, тоді як при використанні альгілату за покриття кристали набирали прямокутної форми [37].

Хітозан-металеві комплекси

Як зазначалося раніше, однією із важливих властивостей хітозану є утворення хелатних комплексів з іонами металів. Подібні комплекси отримують двома етапами. Спочатку отримують наночастинки хітозану методом іонного гелеутворення між хітозаном і триполіфосфатом натрію ($Na_5P_3O_{10}$), після чого отримані наночастинки з'єднуються («завантажуються») з іонами металів (Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+}) [39]. Антибактеріальні властивості подібних наноструктур були істотно покращені, за винятком Fe^{2+} . Так, наприклад, для $Cs-Cu^{2+}$ -

наночастинок такі показники, як мінімальна інгібіторна концентрація (MIC) і мінімальна бактерицидна концентрація (MBC), проти *E.coli* 25922, *S.choleraesuis* ATCC 50020 і *S. aureus* 25923 були в 21–42 рази нижчими, ніж для Cu^{2+} [39]. У цій роботі доведено, що антибактеріальна активність була прямо пропорційна величині дзета-потенціалу. Також зазначено, що грамнегативні бактерії більш чутливі до хітозан-металевих наночастинок, що пов'язано, з одного боку, з підвищеним негативним зарядом на поверхні відповідних клітин, а з іншого – з підсиленням позитивним зарядом аміногруп макромолекули в результаті взаємодії з іонами металів. Але цю гіпотезу підсилення необхідно ще підтвердити як новими експериментальними, так і теоретичними квантово-хімічними дослідженнями.

Хітозанові нановолокна

Одним із новітніх застосувань хітозану в лікувальній медицині є розроблення фізичних методик отримання хітозанових нановолокон [40]. Подібні структури отримують із використанням складного фізичного обладнання шляхом електроформування нановолокон із розчинів хітозану (технологія «Nanospider»). Детальніше процес відбувається таким чином. У спеціальній камері між катодом та анодом установлюється напруга 60 кВ. У результаті з поверхні катода, покритій тонкою плівкою розчину хітозану, формується спіралеподібний потік полімерних молекул (конус Тейлора). Із рухом до негативно зарядженого анода швидкість частинок зростає, а діаметр окремих потоків зменшується до нанорозмірів. При цьому молекули розчину випаровуються, а макромолекули зближуються, тобто має місце фазовий перехід із рідкого у твердий стан. Утворені нановолокна адсорбуються на негативно зарядженому підкладковому матеріалі (будь-яка тканина, металевий субстрат тощо). Існує багато фізико-хімічних (тип розчинника, ступінь DD-хітозану та його молекулярна маса, гомогенізація розчину без утворення макромолекулярних клубків, в'язкість та електропровідність формувального розчину на катоді) і технологічних (вологість повітря у камері на рівні 30–50 %, відстань між електродами 150–180 мм) особливостей цієї технології для отримання нановолокон хітозану з розмірами 70–200 нм. Перші кроки щодо

застосування даної технології в медицині, а саме нанесення отриманих наноструктур на бинт, демонструють нову перспективу ефективного лікування опіків та інших подібних травм у сучасній медицині [40].

Висновки та перспективи

Розглянуті в короткому огляді характеристики хітозану свідчать про значний потенціал цієї макромолекули для використання її як біоматеріалу з необхідними властивостями (пористістю, ступенем біодеградації) в практичній медицині, зокрема для кісткової регенерації. Але при цьому необхідні певні додаткові зусилля для підвищення механічних характеристик біоматеріалів на основі хітозану для подібних застосувань. Інша дуже істотна особливість хітозану – це здатність взаємодіяти з аніонними молекулами, такими, як ростові фактори, глікозаміноглікани і ДНК. Здатність зв'язуватися з молекулами ДНК дає можливість отримувати матеріал, придатний для застосування в генній терапії. Тобто фактично комбінації властивостей хітозану (біосумісність, внутрішня антибактеріальна властивість, здатність комплексоутворення з ростовими факторами, ДНК, існування в різних формах) приводять до висновку, що хітозан – це дуже перспективний кандидат для скафолдів тканинної інженерії. Проте вплив деяких параметрів, таких, як молекулярна маса, в'язкість, повинен бути додатково розглянутий для повного використання потенціалу цього природного полісахариду в наномедицині.

Подяка

Автори висловлюють подяку канд. техн. наук Лугіну В. Г. (Державний технологічний університет, м. Мінськ, Білорусія) за можливість проведення FTIR-досліджень, а також Кузнецову В. М., Яновській Г. О. і Чорній І. В. за технічну допомогу при підготовці рукопису.

References (список літератури)

1. Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RM, Chiellini E. Chitosan – a versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*. 2011;36(8):981–1014.
2. Martino AD, Sitting V, Risbud MV. Chitosan: a versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials*. 2005;26(30):5983–5990.
3. Mao JS, Cui YL, Wang XH, Sun Y, Yin YJ, Zhao HM, De Yao K. A preliminary study on chitosan and gelatin polyelectrolyte complex cytocompatibility by cell cycle and apoptosis analysis. *Biomaterials*. 2004;25(18):3973–3981.
4. Nikitenko P, Khrustitskaya L. [Chitosan – a polymer of the future] *The Science and Innovations*. 2013;127(9):14–17.
5. Seol YJ, Lee JY, Park YJ, Lee YM, Young K, Rhyu IC, Lee SJ, Han SB, Chung CP. Chitosan sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation. *Biotechnology Letters*. 2004;26(13):1037–1041.
6. Seeherman H, Li R, Wozney J. A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2003;85-A(3):96–108.
7. Zhang Y, Zhang M. Synthesis and characterization of macroporous chitosan/calcium phosphate composite scaffolds for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001;55(3):304–312.
8. Zhang Y, Zhang M. Calcium phosphate/chitosan composite scaffolds for controlled in vitro antibiotic drug release. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2002;62(3):378–386.
9. Lian Q, Li D, Jin Z, Wang J, Li A, Wang Z, Jin Z. Fabrication and in vitro evaluation of calcium phosphate combined with chitosan fibers for scaffold structures. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2009;24(1):113–124.
10. Sukhodub LF, Yanovska GO, Sukhodub LB, Kuznetsov VM, Stanislavov OS. Nanocomposite apatite-biopolymer materials and coatings for biomedical applications. *Journal of Nano- and Electronic Physics*. 2014;6(1):id01001.
11. Zhang Y, Zhang M. Three-dimensional macroporous calcium phosphate bioceramics with nested chitosan sponges for load-bearing bone implants. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2002;61(1):1–8.
12. Zhang Y, Ni M, Zhang M, Ratner B. Calcium phosphate-chitosan composite scaffolds for bone tissue engineering. *Tissue Engineering*. 2003;9(2):337–345.

13. Han J, Zhou Z, Yin R, Yang D, Nie J. Alginate-chitosan/hydroxyapatite polyelectrolyte complex porous scaffolds: preparation and characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2010;46(2):199–205.
14. Boddohi S, Moore N, Johnson PA, Kipper MJ. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromolecules*. 2009;10(6):1402–1409.
15. Ilina AV, Varlamov VP. Chitosan-based polyelectrolyte complexes: a review. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2005;41(1):10–16.
16. Denuziere A, Ferrier D, Damour O, Domard A. Chitosan-chondroitin sulfate and chitosan-hyaluronate polyelectrolyte complexes: biological properties. *Biomaterials*. 1998;19(14):1275–1285.
17. Yin YJ, Yao KD, Cheng GX, Ma JB. Properties of polyelectrolyte complex films of chitosan and gelatin. *Polymer International*. 1999;48(6):429–432.
18. Mao JS, Cui YL, Wang XH, Sun Y, Yin YJ, Zhao HM, De Yao K. A preliminary study on chitosan and gelatin polyelectrolyte complex cytocompatibility by cell cycle and apoptosis analysis. *Biomaterials*. 2004;25(18):3973–3981.
19. Jiang T, Zhang Z, Zhou Y, Liu Y, Wang Z, Tong H, Shen X, Wang Y. Surface functionalization of titanium with chitosan/gelatin via electrophoretic deposition: characterization and cell behavior. *Biomacromolecules*. 2010;11(5):1254–1260.
20. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;62(1):83–99.
21. Tsuchida E, Abe K. Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes. *Advances of Polymer Science*. 1982;45:1–119.
22. Chung YC, Chen CY. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan. *Bioresource Technology*. 2008;99(8):2806–2814.
23. Je JY, Kim SK. Chitosan derivatives killed bacteria by disrupting the outer and inner membrane. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006;54(18):6629–6633.
24. Liu H, Du Y, Wang X, Sun L. Chitosan kills bacteria through cell membrane damage. *International Journal of Food Microbiology*. 2004;95(2):147–155.
25. Moussa SH, Tayel AA, Al-Turki AI. Evaluation of fungal chitosan as a biocontrol and antibacterial agent using fluorescence-labeling. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013;54:204–208.
26. Chung YC, Su YP, Chen CC, Jia G, Wang HL, Wu JC, Lin JG. Relationship between antibacterial activity of chitosan and surface characteristics of cell wall. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2004;25(7):932–936.
27. Guibal E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. *J. Sep. Purif. Technol*. 2004;38(1):43–74.
28. Thomas V, Yallapu M, Mohan SB, Bajpai SK. Fabrication, characterization of chitosan/nanosilver film and its potential antibacterial application. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*. 2009;20(14):2129–2144.
29. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*. 2009;27(1):76–83.
30. Yanovska AA, Stanislavov AS, Sukhodub LB, Kuznetsov VN, Illiashenko VYu, Danilchenko SN, Sukhodub LF. Silver-doped hydroxyapatite coatings formed on Ti-6Al-4V substrates and their characterization. *Materials Science and Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2014;36:215–220.
31. Miyazaki S, Ishii K, Nadai T. The use of chitin and chitosan as drug carriers. *Chemical and Pharmacological Bulletin*. 1981;29(10):3067–3069.
32. Genta I, Pavanetto F, Conti B, Giunchedi P, Conte U. Spray drying for the preparation of chitosan microspheres. *Proc. Int. Symp. Control Release Bioact. Mater*. 1994;21:616–617.
33. Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Dissolution properties and bioavailability of phenytoin from ground mixtures with chitin or chitosan. *Chemical and Pharmacological Bulletin*. 1983;31(6):2064–2068.
34. Illum L, Farraj NF, Davis SS. Chitosan as a novel nasal delivery system for peptide drugs. *Pharmaceutical Research*. 1994;11(8):1186–1189.
35. Luessen HL, Lehr CM, Rentel CO, Noach ABJ, de Boer AG, Verhoef JC, Junginger HE.



- Bioadhesive polymers for the peroral delivery of peptide drugs. *Journal of Controlled Release*. 1994;29(3):329–338.
36. Artursson P, Lindmark T, Davis SS, Illum L. Effect of chitosan on the permeability of monolayers of intestinal epithelial cells (Caco-2). *Pharmaceutical Research*. 1994;11(9):1358–1361.
37. Dubnika A, Loca D, Berzina-Cimdina L. Functionalized hydroxyapatite scaffolds coated with sodium alginate and chitosan for controlled drug delivery. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*. 2012;61(3):193–199.
doi: 10.3176/proc.2012.3.08
38. Li Z., Ramay HR. Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2005;26(18):3919–3928.
39. Du WL, Niu SS, Xu YL, Xu ZR, Fan CL. Antibacterial activity of chitosan tripolyphosphate nanoparticles loaded with various metal ions. *Carbohydrate Polymers*. 2009;75(3):385–389.
40. Muliarchik V, Danishevskii V, Melamed V. [Chitosan nanofibers: preparation, properties and application]. *The Science and Innovations*. 2013;127(9):18–20.

(received 05.04.2014, published online 05.07.2014)

(отримано 05.04.2014, опубліковано 05.07.2014)

