

**РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА
НА ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ
С КОМПЛЕКСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН***

**DEVELOPMENT OF A POLYMER-
BASED COMPOSITE MATERIAL WITH A COMPLEX EFFECT
FOR THE WOUND TREATMENT**

*Ю.С. ФИДОРОВСКАЯ, Г.Е. КРИЧЕВСКИЙ, Е.О. МЕДУШЕВА,
Н.Д. ОЛТАРЖЕВСКАЯ, М.А. КОРОВИНА*

*YU.S. FIDOROVSKAYA, G.E. KRICHEVSKY, E.O. MEDUSHEVA,
N.D. OLTARZHEVSKAYA, M.A. KOROVINA*

**(ООО "НПО Текстильпрогресс", Москва,
ООО "Колетекс", Москва)**

**(LLC "SPO Textilprogress", Moscow,
LLC "Coltex", Moscow)**

E-mail: koletex@list.ru

Создание лечебных композиций, в том числе для лечения инфицированных ран на различных стадиях раневого процесса, с использованием в качестве носителей для лекарственных и биологически активных веществ природных полимеров является актуальной задачей. Широкое применение природных полимеров обусловлено их биосовместимостью, способностью к биодеградации, низкой токсичностью.

Данная публикация посвящена разработке раневого покрытия на биополимерной матрице на основе альгината натрия с применением протеолитических ферментов и антимикробных компонентов, в частности, AgNO₃. Освещена проблема инактивации протеаз серебром? и представлен вариант решения по сохранению активности ферментов в композиции с AgNO₃. Изучено влияние гамма-стерилизации на протеолитическую активность ферментов, физически иммобилизованных в гидрогелевой композиции, и реологические свойства композиции на основе альгината натрия. Подтверждена антимикробная активность композиции, содержащей серебро в наноформе в выбранной концентрации. Изучено влияние папаина в нативной и иммобилизованной форме на модель раны, полученной с использованием гидролизата животного и морского коллагена.

The creation of medical compositions for the treatment of infected wounds at various stages of the wound process, using natural polymers as carriers is an urgent task. The widespread use of natural polymers is due to their biocompatibility, biodegradability, and low toxicity.

This publication describes the development of wound dressing on a biopolymer matrix based on sodium alginate with proteolytic enzymes and bactericidal components, e.g AgNO₃. The problem of inactivation of proteases by heavy metals is highlighted and a solution is presented to preserve the activity of enzymes in the compo-

* Работа проводится в рамках выполнения Договора № 596ГРНТИ/63447 с ФГБУ «Фонд содействия развития малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям).

sition with AgNO₃. The effect of enzymes physically immobilized in the hydrogel composition was studied. The antimicrobial activity of a composition based on sodium alginate containing silver in nanof orm at a selected concentration was confirmed. The effect of different forms of papain on a wound model was studied using animal and marine collagen hydrolysate. gamma sterilization on the proteolytic activity of

Ключевые слова: протеолитические ферменты, папаин, серебро, раневой процесс, ферментативная активность, наночастицы.

Keywords: proteolytic enzymes, papain, silver, wound process, enzymatic activity, nanoparticle

Введение

Гнойные раны наряду с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают ведущее место среди причин, приводящих к гибели людей. В хирургической практике ежегодно до 30% пациентов получают лечение по поводу гнойных ран мягких тканей. Это лечение требует комплексного подхода и применения как хирургических методов так и лечебных средств, предполагающих системное и местное воздействие на инфицированную рану. Для решения этих вопросов требуется объединение усилий врачей, фармацевтов, химиков, технологов. При этом при создании медицинских изделий, предназначенных для местного лечения гнойных ран, необходимо учитывать специфику протекания естественного заживления ран, а именно, для какой из его стадий – очищения раны, в том числе от гнойного отделяемого (I стадия), антимикробного воздействия (II стадия) или заключительной – (III), регенерации (восстановление, заживление) тканей используется лечебный материал [1].

Конечно, деление раневого процесса на указанные выше стадии весьма условно и в естественных условиях одна из них перетекает в другую, или они протекают последовательно-параллельно. Поэтому для их лечения в зависимости от преобладающей стадии и ситуации используются различные приемы, как хирургические (очищение раны), так и с применением лекарственных препаратов, в том числе в виде медицинских изделий направленного местного действия (гели, мази, лечебные салфетки или пластыри, содержащие субстанции ле-

карств). Будучи конкретизированы для использования на определенной стадии лечения, они требуют частой замены, что травмирует и рану, и пациента, и не всегда могут влиять на комплекс проблем, характерных для текущей стадии и требующих комплексного решения [1], [2]. Например, на I стадии необходимо очистить рану от гнойного отделяемого, однако такая рана в реальной ситуации всегда инфицирована, на начальном этапе лечения может наблюдаться кровоточивость. Врачу может быть не известна точная характеристика инфекции, поэтому желательно, чтобы одновременно с очищением раны и гемостатическим действием проводилась ее антисептическая обработка.

В предлагаемом исследовании была поставлена цель – разработать медицинское изделие для комплексной терапии гнойных ран, предполагающее одновременное очищение от гнойного отделяемого, снижение кровоточивости и антисептическое воздействие, что необходимо на I-II стадии раневого процесса.

Для решения подобной комплексной задачи требуется использовать композиционный лечебный материал, состоящий из биополимерной матрицы и наполнителей (лекарства, вспомогательные вещества и др.).

Известно, что для лизиса гнойного отделяемого на I стадии раневого процесса успешно применяются протеолитические ферменты: коллагеназа, трипсин, химопсин, лизоамидаза и др. [2]. В данном исследовании предпочтение отдано ферментам растительного происхождения, а именно папаину и бромелаину. Эти ферменты имеют ряд преимуществ: папаин,

расщепляя пептидные связи белков, обладает одновременно болеутоляющим действием, причем его действие (как и бромелаина) проявляется в широком интервале рН. Это важно в лечении ран, как и способность фермента нейтрализовать токсины. В отличие от протеаз животного происхождения у этих ферментов фибринолитическое действие более мягкое, папаин более термостабилен (сохранение специфической активности при t от 5 до 70°C); отсутствие передачи инфекции от животного к человеку делает его приемлемым для всех профессий [3].

Материалы и методы

В работе использовали:

- альгинат натрия – природный полимер-полисахарид, – папаин – комплекс протеолитических ферментов растительного происхождения, добываемый из очищенного млечного сока папайи, бромелаин – протеолитический фермент растительного происхождения, выделяемый из стебля или сока зеленых плодов ананаса, серебра нитрат, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

Ферментативную активность определяли, используя в качестве субстрата казеин по Гаммерстену [4] в 1/15М фосфатном буфере рН 8,0 (метод Кунитца), а в присутствии $AgNO_3$ методом Ансона, используя в качестве субстрата гемоглобин бычьей крови (абсолютные количественные значения, получаемые по двум указанным методам, могут различаться, однако позволяют сравнивать и оценивать влияние различных факторов на этот показатель).

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

Изучение антимикробной активности композиции с включением соли $AgNO_3$ проведено с использованием тест-систем RIDA COUNT. Образцы гелей на тест-подложках помещали в портативный инкубатор Cultura при 35°C, инкубировали в течение 24 часов, затем фиксировали рост микроорганизмов или его отсутствие.

Влияние соли серебра (катионы, наночастицы) на протеолитическое действие па-

паина изучали в модельных опытах, когда в качестве модели раны применяли белковый субстрат – гидролизат животного коллагена и морского коллагена с добавлением электролитов – минеральных солей с целью приближения состава к белковому содержанию ран, рН композиции 6,1. Отливались после желирования формы с равнозначными размерами и весом, на которые воздействовали нативным папаином, папаином, иммобилизованным в альгинате, а также альгинатным гелем, содержащим папаин и $AgNO_3$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время протеолитические ферменты часто применяются в лечении ран в нативной форме, однако, учитывая недостатки нативных ферментов, такие как автолиз, кратковременность действия в связи с быстрой инактивацией ингибиторами крови и тканей, что требует увеличения числа перевязок и других манипуляций, было решено иммобилизовать используемые растительные протеазы в полимерной матрице. Предпочтение при выборе способа иммобилизации было отдано физической (адсорбция) иммобилизации как наиболее простому методу, легче осуществляемому технологически по сравнению с ковалентным связыванием. Кроме того, возникновение ковалентных связей в системе фермент - полимерная матрица может привести к необратимым трансформациям фермента, при этом пролонгация его действия как необходимый результат иммобилизации может быть достигнута, по нашему мнению, и в предлагаемом способе. Химическая, ковалентная фиксация фермента биополимерной матрицей приводит к устойчивости фермента, но одновременно требует при использовании дополнительной стадии гидролиза связи биополимер-фермент, что, безусловно, снижает кинетическую активность фермента [5].

Как было отмечено выше, мы остановили свой выбор на протеолитических ферментах растительного происхождения – папаине и бромелаине. Нами определено, что активность нативной формы папаина в стандартном водном растворе составляет 0,33 ПЕ/мг, бромелаина 0,21 ПЕ/мг (по

казеину). Эти данные помогли решить, какую концентрацию ферментов использовать при иммобилизации. Папаин и бромелаин, отличающиеся невысокими значениями активности в нативной форме, были иммобилизованы в 4%-ной концентрации, то есть в более высокой концентрации по отношению к значениям, используемым при иммобилизации протеолитических ферментов животного происхождения [6].

Различие в активности изучаемых ферментов в нативной форме может быть связано с тем, что в данном исследовании использовался протеолитический комплекс из латекса папайи уникального состава, в котором идентифицировано несколько белков, таких как папаин, химопапаин, карикаин, лизоцим и др., в то время как бромелаин использовался в качестве монопрепарата.

Важный вопрос – выбор биополимерной матрицы для физической иммобилизации растительных ферментов. Желательно, чтобы используемый полимер не только обеспечивал физическую иммобилизацию и пролонгацию действия фермента, но и сам выполнял максимально возможные лечебные функции при создании медицинских изделий. Опираясь на наш длительный опыт создания лечебных материалов Колетекс® и Колегель® и литературные данные, был выбран биополимер альгинат натрия, соль альгиновой кислоты, получаемый из бурых морских водорослей [7]. Такие ценные свойства этого биополимера как биосовместимость, антиаллергенность, положительное влияние на регенерацию тканей и остановку кровотечений обосновали целесообразность его применения при создании изделий для медицины. Реологические свойства, способность альгината к набуханию и гелеобразованию определяют возможность создания атравматичных материалов как в форме гидрогелей, так и лечебных салфеток. В последнем случае композиция с лекарствами в виде гидрогеля наносится на текстильную основу по технологии текстильной печати по аналогии с получением салфеток "Колетекс®". Биополимер, контактируя с жидкой раневой средой,

набухает и по мере этого фермент, физически иммобилизованный в его структуре, переходит в рану (как и другие иммобилизованные в гидрогеле лекарства), то есть композит выступает в роли депо-материала, из которого в рану диффундируют лекарства.

Разрабатывая лечебный материал с протеолитическим ферментом, принимая во внимание многостадийность технологического процесса, важно было оценить изменение во времени его активности в воде и в альгинатном геле. На рис. 1 (изменение ПА папаина в воде и альгинатном геле: 1 - изменение ПА папаина в воде, 2 - изменение ПА папаина в альгинатном геле (6%)) представлены данные, характеризующие кинетику изменения протеолитической активности (ПА) папаина в водной среде и в гидрогеле альгината натрия (АН).

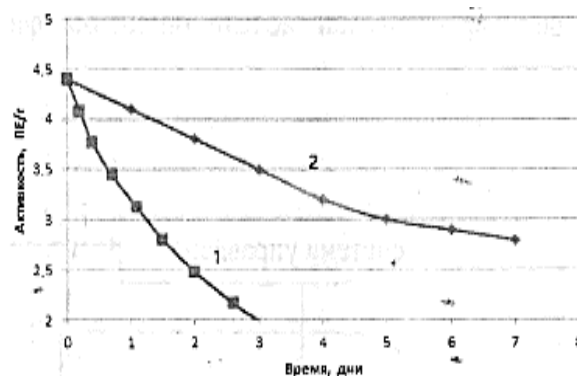


Рис. 1

Падение ПА папаина в воде происходит в течение трех дней, в то время как ПА в гидрогеле, снижаясь на 50%, сохраняется в течение недели. В альгинатном геле происходит взаимодействие между карбоксильными группами альгината натрия и аминогруппами папаина, вероятно, это позволяет сохранить активный центр фермента и обеспечить постепенное высвобождение активного вещества из гидрогелевой вязкой композиции в рану и пролонгировать лечебный эффект. Высокая вязкость гидрогеля и меньшее количество воды в системе приводит к его защите и меньшей потере активности, то есть пролонгации действия [8].

Ранее указывалось, что разрабатываемый лечебный материал пролонгированного действия (депо) должен обладать ком-

плексом свойств, таких как протеолитические и антисептические. Если для лизиса белкового раневого отделяемого предполагалось сделать выбор из растительных ферментов (папаин, бромелаин), то для достижения антибактериальных свойств – изучить возможность применения солей серебра, в частности $AgNO_3$ (азотнокислое серебро). Механизм действия этого антисептика заключается в воздействии на клетку: катионы серебра и наночастицы серебра, образуемые путем реакции восстановления, разрушают мембрану патогенных микроорганизмов и деструктурируют аппарат репликации клетки. Клетки перестают размножаться и погибают [9].

Выбор нами этого антисептика обусловлен следующими основными соображениями: наночастицы серебра имеют широкий спектр антимикробного действия, что важно для I стадии, и кроме того в литературе и на основании данных, полученных ООО "Колетекс", показано, что катионы серебра в виде соли способны образовывать наноформу под действием восстановителей, к которым относится и АН [9], [10]. Использование серебра в наноформе должно обеспечить существенный антимикробный эффект при его более низкой и менее токсичной концентрации. Таким образом, выбрав в качестве полимерной матрицы для иммобилизации фермента растительного происхождения и соли серебра, биополимер альгинат натрия, мы используем комплекс из положительных свойств каждого

компонента, способствующих эффективному заживлению гнойных ран.

Создавая новый композиционный лечебный материал, применяемый в виде гидрогеля или текстильной аппликации, необходимо оценить влияние на компоненты технологической операции гамма-стерилизации, обязательной для лечебных материалов, накладываемых на рану. Известно, что физическая иммобилизация ферментов в полимере снижает потерю ими активности, что также необходимо оценить в данном исследовании на используемом составе [11].

В табл. 1 приведены данные по потере ПА ферментов при их иммобилизации в АН при гамма-стерилизации дозой 6 кГр, которые однозначно показывают защитную функцию АН и наряду с ним другого полисахарида – гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Введение второго полимера проводилось как с целью защиты фермента от потери ПА, так и для стабилизации реологических параметров композиции. ГПМЦ, являясь индифферентным веществом, ограничивает подвижность фермента, что способствует сохранению его ПА. ГПМЦ широко применяется в медицине, и было решено дальнейшее исследование проводить с этим полимером в оптимальной концентрации. Увеличение вязкости композиции и снижение в ней количества воды способствует защите фермента от гидролиза и радиолиза и меньшему падению ПА.

Т а б л и ц а 1

№	Состав композиции	ПА до стерилизации ПЕ/г	ПА после стерилизации ПЕ/г
1	6% АН+ 4% папаин	3,81± 0,15	1,94± 0,15
2	6%АН, 2% ГПМЦ, 4% папаин	3,93 ± 0,18	2,64 ± 0,18
3	6% АН +4% бромелаин	2,03 ±0,12	0,81± 0,12
4	6%АН, 2% ГПМЦ, 4% бромелаин	2,95 ± 0,18	1,30 ± 0,18
5	6%АН, 4% папаин + 4% бромелаин	3,01± 0,18	1,10± 0,18
6	6%АН, 2 % ГПМЦ, 4% папаин + 4% бромелаин	3,22 ± 0,11	1,8 ± 0,11

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, физически иммобилизованный папаин более устойчив к гамма-облучению по сравнению с бромелаином, особенно в присутствии ГПМЦ. Сочетание в одной полимерной композиции папаина и бромелаина не привело к желаемому результату и показало значительное уменьшение активности после гамма-облучения (46,0%). Использование только бромелаина для включения в гель нецелесообразно из-за низкой активности фермента в нативной и иммобилизованной форме.

Дальнейшие исследования было решено проводить с использованием папаина в связи с приведенными выше его преимуществами.

Известно из литературы и соответствует нашим результатам, что при γ -стерилизации за счет радиолиза меняются реологические параметры гидрогелевой композиции, ее вязкость [8]. Для снижения этого нежелательного эффекта дополнительно в альгинатный гель вводили как второй полимер – гипромелозу, так и ингибирующий радиолиз многоатомный спирт глицерин. Таким образом, разрабатываемая композиция может использоваться для выпуска стерильных медицинских изделий.

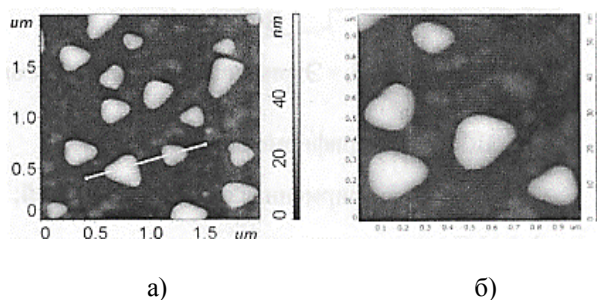


Рис. 2

Существенный вопрос – влияние pH на сохранение ферментативной активности папаина. Это важно, исходя из достигаемого в ране значения pH и положительного влияния изменения этого показателя с характерных для гнойных ран значений pH ~5,0 до показателя pH 6,0-7,0, более способствующих заживлению ран [12]. Также необходимо учитывать факт образования наночастиц серебра из катионов соли при условии использования слабощелочной

среды. Выше отмечалось, что в качестве антибактериального агента нами предполагалось использовать азотнокислую соль серебра. Факт образования наночастиц серебра при введении в гидрогель альгината натрия (рис. 2 – скан электронной микроскопии поверхности пленки образца на основе альгината натрия и соли серебра) описан в литературе и доказан исследованиями, проведенными ООО "Колетекс" [9], [10].

Положительным является то, что наночастицы серебра обладают высокой антимикробной активностью в отношении более 500 патогенных микроорганизмов [13]. Однако нежелательным фактом при применении соли серебра является возможное снижение в ее присутствии активности протеолитических ферментов, характерное и для влияния других тяжелых металлов. Наши исследования показали, что чем выше концентрация вводимого в воду и альгинатный гель AgNO_3 , тем ниже в тех же условиях активность папаина (рис. 3 – влияние увеличения концентрации ионов серебра на ПА папаина (ПЕ/г) в водном растворе).

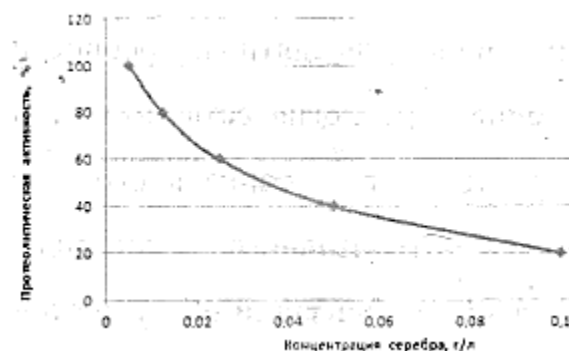


Рис. 3

Отметим, что в ходе определения ПА в присутствии солей металлов возникает сложность в использовании метода Кунитца М с применением в качестве субстрата казеина по Гаммерстену ввиду взаимодействия казеина и серебра. По этой причине нами использовался метод Ансона, предусматривающий применение в качестве субстрата гемоглобина бычьей крови.

Эксперимент показал целесообразность введения AgNO_3 и папаина первоначально в различные полимерные матрицы: AgNO_3

– в АН, а папаин в ГПМЦ и только потом соединять их в одну композицию.

Разделение в технологическом процессе протеолитического фермента и соли серебра, их "изоляция" друг от друга с помощью разных полимеров позволит обеспечить защиту фермента и сохранение его ПА, а также создаст условия для перехода серебра из формы катиона (диссоциация соли) в наноформу и усилит антимикробный эффект при меньшей концентрации и токсичности используемой соли.

Антимикробная активность альгинатной композиции, содержащей серебро в выбранной концентрации, а именно 0,05%, подтверждалась отсутствием роста патогенных микроорганизмов на тест-подложках.

При изучении влияния серебра на ферментативную активность папаина на модели раны на основе гидролизата животного коллагена и, наиболее близкого по составу к человеческому, морского коллагена, была отмечена деструкция коллагеновой формы, что связано с гидролизом белка (рис. 4 – гидролитическое воздействие разных форм папаина на модель раны: а) контроль, б) нативный папаин, в) иммобилизованный папаин, г) папаин, иммобилизованный совместно с $AgNO_3$).

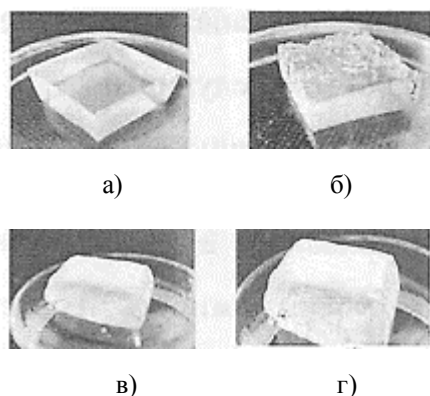


Рис. 4

Во всех случаях происходит протеолитическая деструкция коллагена, в наибольшей степени под действием нативной формы папаина (б). При введении фермента в альгинатный гель также наблюдается деструкция, но медленнее, очевидно, альгинат пролонгирует его действие (рис. 4), что являлось целью данной разработки. Деструкция коллагенового образца (г) подтверждает комплексность воздействия:

проявление протеолитической активности папаина в присутствии $AgNO_3$ и, как сказано выше, достижение антисептического эффекта.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработана гидрогелевая биополимерная композиция – ранозаживляющий композитный депо-материал для применения на I-II стадиях раневого процесса, содержащая физически иммобилизованные в АН протеолитический растительный фермент папаин и азотнокислую соль серебра, обеспечивающая комплексное очищающее и антимикробное действие на рану. Введение в основу композиции второго полимера – гидроксипропилметилцеллюлозы позволило защитить фермент от инактивирующего воздействия соли серебра и снизить нежелательное воздействие гамма-стерилизации.

Созданный композитный депо-материал обеспечивает эффективное заживление инфицированных ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Дубатов Г.А., Жуков С.В. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различных этиологий // Современные проблемы науки и образования. – 2020, № 2. С. 43.
2. Толстых П.И., Дербенев В.А., Филатов В.Н., Рыльцев В.В., Медушева Е.О. и др. Лечение гнойных ран и язв различного генеза с использованием терапевтических систем иммобилизованного трипсина. – М. Дипак.: 2013. С. 56.
3. Пенджиев А.М., Абдуллаев А. Фармакологические особенности млечного сока дынного дерева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017, № 1. С. 36...56.
4. Kunitz M. Crystalline soybean trypsin inhibitor // J. Gen. Physiol. – V.30, №1, 1947. P. 291...310.
5. Досадина Э.Э., Бркич Л.Л., Пятигорская Н.В., Бикинеева М.А., Медушева Е.О., Белов А.А. Использование хитозана в качестве носителя протеиназ и мирамистина для получения ферментсодержащего геля // Бултеровские сообщения №10, том 48. – 2016. С.49.
6. Кильдеева Н.Р., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С. Волокнистые и пленочные материалы для медицины и биотехнологии. – Часть I. – М., 2014. С.108.
7. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности

применения полисахаридов при лечении ран // Раны и раневые инфекции. – 2019. Т. 6. С.25.

8. *Валуева М.И.* Технология получения текстильных и гидрогелевых депо-материалов с радиопротекторными свойствами: Дис.... канд. техн. наук. – 2014.

9. *Кричевский Г.Е.* Зеленые и природоподобные технологии – основа устойчивого развития цивилизации. – В 3-х томах, Т.3. – М., 2020. С.524.

10. *Быркина Т.С., Гафурова Д.Р., Олтаржевская Н.Д., Кричевский Г.Е.* Исследование возможности снижения микробной обсемененности композиции на основе альгината натрия // Изв вузов. Технология текстильной промышленности. – 2018, № 1. С.341...345.

11. *Филатов В.Н., Рыльцев В.В.* Биологически активные текстильные материалы. – М., 2002. С.248.

12. *Глухов А.А., Андреев А.А., Карапатьян А.Р., Чуюн А.О.* Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях // Вестник Воронежского института. – 2016. С.10.

13. *Игнатов И.И., Мосин О.В.* Методы получения мелкодисперсных наночастиц коллоидного серебра // Интернет-журнал "Науковедение". – 2014, вып. 3. С.16.

REFERENCES

1. Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A., Dubatolov G.A., Zhukov S.V., The use of modern wound dressings in the local treatment of wounds of various etiologies // Modern problems of science and education. – 2020, No. 2. P.43

2. Tolstykh PI, Derbenev VA, Filatov VN, Ryltsev VV, Medusheva EO. and other Treatment of purulent wounds and ulcers of various origins using therapeutic systems of immobilized trypsin. Manual for doctors of the Ministry of Health of the Russian Federation // M. Deepak. - 2013. - p.56

3. Pendzhiev AM, Abdullaev A. Pharmacological features of the milky sap of the melon tree // Scientific Review. Medical sciences. - 2017. - No. 1. - p. 36-56.

4. Kunitz M. Crystalline soybean trypsin inhibitor // J. Gen. Physiol. - 1947.-V.30 .- # 1.-P. 291-310.

5. Dosadina E.E., Brkich L.L., Pyatigorskaya N.V., Bikineeva M.A., Medusheva E.O., Belov A.A., Use of chitosan as a carrier of proteinases and miramistin to obtain an enzyme-containing gel // Butlerov Communications No. 10 volume 48. - 2016. - p.49.

6. Kildeeva N.R., Vikhoreva G.A., Galbraikh L.S. Fibrous and film materials for medicine and biotechnology. Part I. M. - 2014. - p.108

7. Oltarzhenskaya ND, Korovina MA, Krichevsky GE, Shchedrina MA, Egorova EA Possibilities of using polysaccharides in the treatment of wounds // Wounds and wound infections. Т. 6. - 2019. - p. 25.

8. Valueva M.I. Technology of obtaining textile and hydrogel depot materials with radioprotective properties // Author's abstract. diss. Cand. tech. sciences. 2014.

9. Krichevsky G.E. Green and nature-like technologies - the basis for sustainable development of civilization in 3 volumes, v.3. - М. 2020. - p.524 .

10. Byrkina T.S., Gafurova D.R., Oltarzhenskaya N.D., Krichevsky G.E. Investigation of the possibility of reducing the microbial contamination of the composition based on sodium alginate // Izvestiya vuzov, vol. 1, 2018 .-- p. 341-345.

11. Filatov V.N., Ryltsev V.V. biologically active textile materials // М., 2002. - 248 p.

12. Glukhov A.A., Andreev A.A., Karapityan A.R., Chuyan A.O. The influence of acidity on the dynamics of reparative processes in soft tissues // Bulletin of the Voronezh Institute. - 2016 .- p. 10.

13. Ignatov I.I., Mosin O.V. Methods for obtaining finely dispersed nanoparticles of colloidal silver // Internet journal "Science", vol. 3, 2014 .- p. 16.

Рекомендована заседанием НТС Общества с ограниченной ответственностью "НПО Текстиль-прогресс Инженерной Академии". Поступила 20.10.21.