

DOI: 10.7868/S3034574X26020068
УДК 547.458.1:[579.61+616-003.93]

Оригинальная статья

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СМЕСИ ГИДРОХЛОРИДА ХИТОЗАНА С ГЛЮКОМАННАМ, ФОРМИРУЮЩИХСЯ *in situ* НА РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ

О.Н. Малинкина^{1,*}, Д.В. Приданкина¹, А.С. Астанкова^{1,2}, А.Б. Шиповская¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского,
Саратов, Российская Федерация

²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, Российская Федерация

*E-mail: Olga-Malinkina@yandex.ru

Аннотация. Гибридные гидрогели, формирующиеся *in situ* непосредственно на раневой поверхности, считаются перспективными реконструктивно-терапевтическими материалами. В работе проведено исследование дермо- *ex vivo* и мукоадгезионных свойств *in vitro*, антибактериальной, гемостатической и ранозаживляющей активности *in vitro* и *in vivo* глицерогидрогелей на основе гидрохлорида хитозана, глюкоманнана, тетраглицеролата кремния (золь-гель предшественник) и функциональных добавок. Установлено, что после нанесения гелеобразующей композиции на интактную или раневую дермальную поверхность через 3–5 мин формируется *in situ* защитное глицерогидрогелевое покрытие (гель-пленка) с эксплицитными адгезивными и сорбционными свойствами, проявляющее бактериостатическое и гемостатическое действие, ранозаживляющую активность. Оценка ранозаживляющего действия *in vivo* показала статистически значимое снижение сроков восстановления кожного покрова по сравнению с контролем, что позволяет рекомендовать глицерогидрогелевые пленки в качестве эффективных биорезорбируемых раневых покрытий.

Ключевые слова: гидрогели, хитозан, глюкоманнан, тетраглицеролат кремния, антибактериальная активность, муко- и дермоадгезия, ранозаживляющая активность

Финансирование: Исследование не получило внешнего финансирования.

Соблюдение этических стандартов: Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и пище. Работу с животными осуществляли согласно Хельсинкской декларации 2001 г. о гуманном отношении к животным, рекомендациям комитета по этике Саратовского государственного медицинского университета № 04 от 02.04.2024 г. и «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденным приказом Минздрава РФ.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи.

Благодарности: авторы выражают благодарность Хониной Т.Г. (ГБУН ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург) за предоставленный глицеролата кремния, Бучарской А.Б. (СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов) за предоставление экспериментальных животных и содействие в реализации исследования.

© О. Н. Малинкина, Д. В. Приданкина, А.С. Астанкова, А. Б. Шиповская, 2026

Сокращения: ХТЗ-38-НС1 — гидрохлорид хитозана со средневязкостной молекулярной массой 38; ХТЗ-200 — хитозан со средневязкостной молекулярной массой 200; ГМ — глюкоманнан; АмК — ε-аминокапроновая кислота; ТБН — тетраборат натрия.

Ссылка для цитирования: Малинкина О.Н., Приданкина Д.В., Астанкова А.С., Шиповская А.Б. Биологические свойства глицероидрогелей на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном, формирующихся *in situ* на раневой поверхности. *Прикладная биохимия и микробиология / Applied biochemistry and microbiology*. 2026. Т. 62. № 2. С. 205–215. <https://doi.org/10.7868/S3034574X26020068>

DOI: 10.7868/S3034574X26020068

Original Article

BIOLOGICAL PROPERTIES OF GLYCEROHYDROGELS BASED ON A MIXTURE OF CHITOSAN HYDROCHLORIDE WITH GLUCOMANNAN, FORMED *in situ* ON THE WOUND SURFACE

O.N. Malinkina^{1,*}, D.V. Pridankina¹, A.S. Astankova^{1,2}, A.B. Shipovskaya¹

¹ *Saratov State University, Saratov, Russian Federation*

² *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Saratov, Russian Federation*

*E-mail: Olga-Malinkina@yandex.ru

Abstract. Hybrid hydrogels formed *in situ* directly on the wound surface are considered promising reconstructive and therapeutic materials. The paper studies the dermo- *ex vivo* and mucoadhesive properties *in vitro*, antibacterial, hemostatic and wound-healing activity *in vitro* and *in vivo* of glycerohydrogels based on chitosan hydrochloride, glucomannan, silicon tetraglycerolate (sol-gel precursor) and functional additives. It was found that after application of the gel-forming composition to the intact or wound dermal surface, a protective glycerohydrogel coating (gel film) with esplicate adhesive and sorption properties is formed *in situ* within 3–5 minutes, exhibiting bacteriostatic and hemostatic action and wound-healing activity. Evaluation of the wound healing effect *in vivo* showed a statistically significant reduction in the time of skin restoration compared to the control, which allows us to recommend glycerohydrogel films as effective bioresorbable wound dressings.

Keywords: hydrogels, chitosan, glucomannan, silicon tetraglycerolate, antibacterial activity, muco- and dermoadhesion, wound healing activity

Funding. The study did not receive external funding.

Ethics declarations. Animals were kept with free access to water and food. Animal work was carried out in accordance with the 2001 Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals, the recommendations of the Ethics Committee of Saratov State Medical University No. 04 of April 2, 2024, and the "Rules for Conducting Work Using Experimental Animals," approved by order of the Russian Ministry of Health.

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

Authors contribution. All authors made significant contributions to the concept development, conduct of the study, and preparation of the article.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to T.G. Khonina (I.Ya. Postovsky Institute of OS, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg) for providing silicon glycerolate, and to A.B. Bucharskaya (V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov) for providing experimental animals and assistance in implementing the study.

For Citation: Malinkina O.N., Pridankina D.V., Astankova A.S., Shipovskaya A.B. Biological properties of glycerohydrogels based on a mixture of chitosan hydrochloride with glucomannan, formed *in situ* on the wound surface. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya / Applied biochemistry and microbiology*. 2026;62(2):205–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S3034574X26020068>

ВВЕДЕНИЕ

Гидрогели из синтетических полимеров медико-биологического назначения представляют собой мягкие лекарственные формы с гидрофильной биоподобной структурой. Их отличительной особенностью является заполнение и структурная поддержка поврежденных тканей, сорбция раневого экссудата, сохранение влажного состояния раны и создание оптимального микроклимата для ее заживления, а также выполнение функции барьерной защиты от инфицирования [20]. Для придания лечебного эффекта в гидрогель вводят фармакологически активные ингредиенты разного функционального назначения: кровоостанавливающего, антибактериального, противовоспалительного и др. Вместе с тем, использование биосовместимого и фармакологически активного полисахаридного матрикса в разработке гидрогелевых композиций позволяет создавать высокоэффективную лечебную форму без добавления лекарств [5, 20]. В частности, перспективно применение ионогенного хитозана, проявляющего бактериостатическое, иммуностимулирующее, ранозаживляющее и др. действие [3, 7, 8, 12, 19, 22], и нейтрального глюкоманнана с влагоудерживающей способностью и коллагенстимулирующей активностью [2, 14, 18, 21], а также их сочетаний [13]. При этом крайне актуально создание биологически активных гидрогелевых систем, способных к быстрому формированию *in situ* трехмерной пространственной структуры в зоне запланированной локализации.

Ранее в мягких условиях были получены глицерогидрогели—монолиты и глицерогидрогелевые пластины на основе гидрохлорида или аскорбата хитозана, проявляющие широкий спектр биологического действия [1, 4, 11, 17]. Для их формирования впервые был использован фармакологически активный золь-гель прекурсор — тетраглицеролат кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, содержащий эссенциальный микроэлемент Si, обладающий транскутанной активностью [15]. Пространственная сетка кремний-содержащих глицерогидрогелей наполнена водно-глицериновой средой, выполняет роль поддерживающей матрицы для пролиферации остео- и фибробластов, проявляет ангиогенную активность [10, 16, 23]. Для формирования эластичных тонкопленочных покрытий с использованием золь-гель прекурсора $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$, конденсация силанольных групп которого происходит на гидрокси-группах, в гелеобразующую композицию добавляют гидрофильный структурообразователь, например, поливиниловый спирт [1, 11, 17]. Для повышения резорбируемости раневого покрытия в физиологических условиях в качестве альтернативы синтетическому полимеру можно использовать биологически активный экстракт Алоэ Вера [17] или, как предложено в настоящей работе, природный полисахарид глюкоманнан. Предварительно

нами были определены оптимальные соотношения компонентов в гелеобразующей композиции для ее быстрого гелирования и формирования *in situ* гель-пленочного покрытия.

Цель работы — оценка биологических свойств гелирующих *in situ* гель-пленок на основе смеси гидрохлорида хитозана и глюкоманнана.

МЕТОДИКА

Использовали образцы хитозана со средне-вязкостной молекулярной массой 38 в форме гидрохлорида ($\text{ХТЗ-38}\cdot\text{HCl}$), 200 кДа (ХТЗ-200) и близкой степенью деацетилирования $80 \pm \pm 2$ мольн. % («Биопрогресс», Россия); глюкоманнан со средневязкостной молекулярной массой 1400 кДа (ГМ, «Успех», Россия), 0,1 N соляную кислоту (HCl, «НПО ЭКРОС», Россия); ϵ -аминокапроновую кислоту (АМК, «Химреактив», Россия); 58,7%-ный глицериновый раствор тетраглицеролата кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, полученный в лаборатории органических материалов Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, (Екатеринбург, Россия); 20%-ный глицериновый раствор тетрабората натрия $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 9 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (ТБН, «Ивановская фармацевтическая фабрика», Россия); глицерин ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, «База химреактивов № 1», РФ); 96 % этиловый спирт (ЗАО «РФК», Россия) и дистиллированную воду. Навески полимеров предварительно стерилизовали в ламинарном боксе NuAire Biological Safety Cabinets (NuAire, Франция) в течение 15 мин.

Растворы $\text{ХТЗ-38}\cdot\text{HCl}$ и ХТЗ-200 готовили растворением расчетной навески порошка полимера в дистиллированной воде на магнитной мешалке при 20 ± 2 °С с последующим добавлением порошка АМК. В случае ХТЗ-200 дополнительно вводили эквимольное аминокруппам количество 0,1 N HCl для получения гидрохлорида ($\text{ХТЗ-200}\cdot\text{HCl}$). Растворы ГМ готовили введением дистиллированной воды в спиртовую суспензию полимера при периодическом нагревании до 80 °С под воздействием СВЧ-излучения в течение 3–4 мин при мощности 800 Вт. Полисахаридную основу получали смешиванием раствора $\text{ХТЗ-38}\cdot\text{HCl}$ или ХТЗ-200 с раствором ГМ и хранили при 4 ± 1 °С. Для получения гелеобразующей композиции непосредственно перед применением полисахаридную основу смешивали с $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и дополнительно вводили 10%-ный глицериновый раствор ТБН. Состав исследуемых композиций представлен в табл. 1.

Таблица 1. Компонентный состав глицерогидрогелей на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном
Table 1. Composition of glycerohydrogels based on a mixture of chitosan hydrochloride and glucomanan

Образец	Содержание компонентов, мас. %							
	ХТЗ-38·НСl	ХТЗ-200·НСl	ГМ	Si(C ₃ H ₇ O ₃) ₄	АмК	ТБН	C ₃ H ₈ O ₃	H ₂ O
ХТЗ-38·НСl + ГМ	1,3	–	0,16	19,3	1,3	0,16	15,0	62,8
ХТЗ-200·НСl + ГМ	–	1,3	0,07					62,9

Полученную смесь гомогенизировали 1 мин, заливали в чашки Петри или на интактную дермальную поверхность или резаную рану и оставляли для гелеобразования до получения формоустойчивого гидрогелевого покрытия. Твердую фазу глицеро-гидрогелей получали экстракцией водно-глицериновой составляющей 96%-ным этанолом в течение 7 сут.

Навески полимеров взвешивали на аналитических весах Ohaus Adventurer AR 1530 (Ohaus, США) с точностью $\pm 0,002$ г. Водородный показатель определяли на рН-метре Sartorius Basic Meter PB-11 (Sartorius, Германия). Вязкость (η , кПа·с) измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T (Brookfield Engineering Laboratories, США) с ячейкой 64 LV при скорости вращения 0,3 об./мин и 20 ± 2 °С. Время гелеобразования (t_g , мин) определяли по зависимости $\eta=f(t)$. Степень сорбции (C_c , мас.%) и время резорбции (t_p , ч) *in vitro* оценивали иммерсионным методом при $37 \pm 0,1$ °С влаклатном буфере Lac-SBF с pH 7,4, имитирующем плазму крови человека [22]. Микрофотографии поверхности получали на сканирующем электронном микроскопе MIRA\LMU (Tescan, Чехия) при напряжении 7 кВ и токе проводимости 400 пА. На каждый образец наносили слой золота толщиной 5 нм на K450X Carbon Coater (Quorum Technologies, Германия). Потенциал поверхности (ζ , мВ) измеряли датчиком NIMA KSV (Biolin Scientific, Финляндия).

Муко- и дермоадгезионные свойства глицеро-гидрогелей оценивали на разрывной машине TiniusOlsen H1KS (Tinius Olsen, Германия) методом отрыва в условиях преодоления сил адгезии гидрогелевого материала от модельного муцин-содержащего субстрата (*in vitro*) или дермальной поверхности кожи крыс (*ex vivo*). Для формирования адгезионного соединения вдоль межфазной границы поверхность образца приводили в контакт с субстратом (иссеченный лоскут кожи крыс из эксперимента *in vivo*) с усилием 1,3 Н в течение 2 мин. Для определения прочности адгезионного соединения прикладывали отрывающую силу с постоянной скоростью 0,1 мм/с до полного отрыва поверхности гидрогеля от субстрата. За работу муко- и дермоадгезии принимали силу, необходимую для разрушения адгезионного соединения,

отнесенную к площади межфазной границы. Полученные значения работы муко- (W_m , кПа) и дермоадгезии (W_d , кПа) сравнивали с таковыми для фармацевтического гидрогелевого препарата «Метрогил Дента» (Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия). Проводили не менее 6 параллельных опытов.

Исследование антибактериальной активности *in vitro* полученных глицеро-гидрогелей проводили методом диффузии в агар в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (B-8172) и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25923 (B-6643). В предварительно расплавленную и охлажденную агаризованную среду (состав, г/л: триптон — 10, дрожжевой экстракт — 5 и NaCl — 5) вносили дисперсии тестовых культур микроорганизмов в концентрации 10^9 кл./см³, разливали в стерильные чашки Петри диаметром 9 см и оставляли при комнатной температуре для застывания. В застывшей среде делали 6 лунок диаметром 4 мм, в одну лунку вносили 25 мкл контрольного препарата — 0,05%-ного раствора хлорексидина биглюконата («Южфарм», Россия), в пять других — 25 мкл гелеобразующей композиции и составляющих ее компонентов (ХТЗ + ГМ, Si(C₃H₇O₃)₄ + ТБН) и культивировали 24 ч. Антибактериальную активность (A_c) определяли по диаметру зоны ингибирования роста микроорганизмов (D , мм), отнесенную к контрольному значению. Для получения статистически значимого результата проводили три параллельных эксперимента.

Оценку гемостатической и ранозаживляющей активности *in vivo* гидрогелей проводили с использованием половозрелых нелинейных альбиносов крыс-самок. Животные (весом 350 ± 50 г) были выращены в питомнике вивария Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (Россия) и содержались по одной особи в клетке в стандартных условиях и рационе. При работе с экспериментальными животными руководствовались «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (2001) и требованиями Европейской конвенции по защите лабораторных животных. Все болезненные для крыс манипуляции выполняли под наркозом после внутримышечной инъекции раствора Zoletil (Virbac, Франция) в дозе 0,07 мг/100 г веса в условиях асептики. Эвтаназия животных не осуществлялась.

Резаные раны со средней площадью 470 ± 10 мм² моделировали иссечением кожного покрова хирургическим лезвием по трафарету в дорсальной области без повреждения подкожно-мышечного слоя. Животных случайным образом распределяли на 3 экспериментальные группы по 6 особей в каждой. В контрольной группе раны ежедневно обрабатывались препаратом «Левомеколь» («Нижфарм», Россия). В экспериментальных группах однократно заливали дно раны гелеобразующей композицией и фиксировали время гелеобразования *in situ* и время остановки кровотечения ($t_{ок}$, мин). Наблюдение за состоянием раны проводили до выздоровления животных. Среднюю линейную скорость заживления раны (V , мм/сут) вычисляли по формуле [6]:

$$V = \frac{2 \cdot (S_0 - S_t)}{t \cdot (P_0 + P_t)}, \quad (6)$$

где S_0 и S_t — площадь раневой поверхности при предшествующем измерении и через промежуток

времени t , соответственно; P_0 и P_t — периметр раневой поверхности при предшествующем измерении и через промежуток времени t соответственно. Периметр и площадь раневой поверхности определяли использованием программного обеспечения QCAD 3.15. Статистическую значимость различий измеряемых показателей оценивали с помощью непараметрического критерия для малых групп Манна-Уитни с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Russia). Количественные показатели представлены в виде $x\bar{x} \pm x$, где $x\bar{x}$ — среднееарифметическое значение, а x — отклонение от среднееарифметического значения. Критический уровень значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью исследуемых в настоящей работе глицерогидрогелей на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном является их быстрое гелирование в мягких условиях (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика глицерогидрогелей на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном
Table 2. Characteristics of glycerohydrogels based on a mixture of chitosan hydrochloride and glucomannan

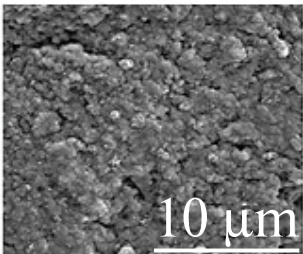
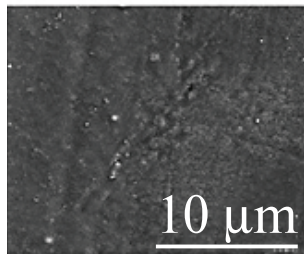
Параметр	Образец		
	ХТЗ-38·НСl + ГМ	ХТЗ-200·НСl + ГМ	
<i>физико-структурные свойства</i>			
<i>in vitro</i>	рН	$5,3 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$
	η , кПа·с	$0,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$
	$t_{Г}^{20^{\circ}\text{C}}$, мин *	8 ± 1	5 ± 1
<i>in situ</i>	$t_{Г}^{37^{\circ}\text{C}}$, мин **	5 ± 1	3 ± 1
<i>in vivo</i>	$t_{Г}^{37^{\circ}\text{C}}$, мин ***	5 ± 1	4 ± 1
<i>in vitro</i>	C_c , мас. %	$18,5 \pm 0,3$	$15,3 \pm 0,3$
	t_p , ч	45 ± 5	55 ± 5
	W_M , кПа	$11,7 \pm 0,6$	$16,2 \pm 0,8$
<i>ex vivo</i>	W_d , кПа	$25,3 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,6$
<i>in vitro</i>	ζ , мВ	$+ 0,148$	$- 0,233$
	СЭМ-изображения поверхности твердой фазы		

Таблица 2. Продолжение
Table 2. (Contd.)

биологические свойства				
<i>in vitro</i>	<i>Ai</i>	<i>S. aureus</i>	$0,50 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,04$
		<i>P. aeruginosa</i>	$0,30 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$
<i>in vivo</i>		$t_{ок}$, МИН	$8,0 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,4$
		V , мм/сут	$9,9 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,4$

* По данным ротационной вискозиметрии; ** на интактной дермальной поверхности; *** на резаной ране лабораторных животных (крыс).
* According to rotational viscometry; ** on an intact dermal surface; *** on a cut wound of laboratory animals (rats).

Так, после нанесения гелеобразующей композиции на дермальную поверхность, через 3–5 мин ($t_r^{37^\circ C}$) наблюдалось формирование формоустойчивой гель-пленки, которая принимала форму поверхности и повторяла ее контуры. Значение рН такого покрытия близко к физиологическому значению дермальной ткани 5,6. Гель-пленка оптически прозрачна, что позволяло контролировать состояние раневой поверхности с четкой визуализацией дна раны. Причем исходная система на основе высокомолекулярного хитозана (ХТЗ-200·НСI + ГМ) характеризовалась более высоким значением вязкости, и ее переход в нетекучее состояние ($t_r^{20^\circ C}$) происходил быстрее композиции на основе низкомолекулярного хитозана (ХТЗ-38·НСI + ГМ).

Сравнение сорбционной емкости (C_s) и способности к биорезорбции (t_p) тестируемых образцов в условиях, близких к физиологическим, выявило слабое влияние молекулярной массы гидрохлорида хитозана в составе глицерогидрогеля на данные свойства (табл. 2). Глицерогидрогели на основе

ХТЗ-38·НСI + ГМ начинали разрушаться после 1,5 сут пребывания в среде, имитирующей плазму крови человека, на основе ХТЗ-200·НСI + ГМ — после 2 сут. При этом сравнение поверхностно-морфологических свойств геле-пленок показало значимые отличия как в степени шероховатости поверхности, так и в знаке потенциала поверхности (ζ) для композиций на основе низко- и высокомолекулярного гидрохлорида хитозана. Полимерный матрикс глицерогидрогеля ХТЗ-38·НСI + ГМ имел менее однородную структуру и обладал суммарным положительным поверхностным зарядом. Различие в ζ -потенциале обусловлено, вероятно, меньшим количеством ГМ в глицерогидрогеле ХТЗ-200·НСI + ГМ. Данные характеристики согласуются с существенными различиями в работе муко- ($Им$) и дермоадгезии ($Ид$) глицерогидрогелей ХТЗ разной молекулярной массы, полученных в эксперименте *ex vivo* с лоскутом кожи крыс. Для коммерческого гидрогеля «Метрогил Дента» в аналогичных условиях проведения эксперимента $Им = 21,9$ кПа, $Ид = 13,2$ кПа.

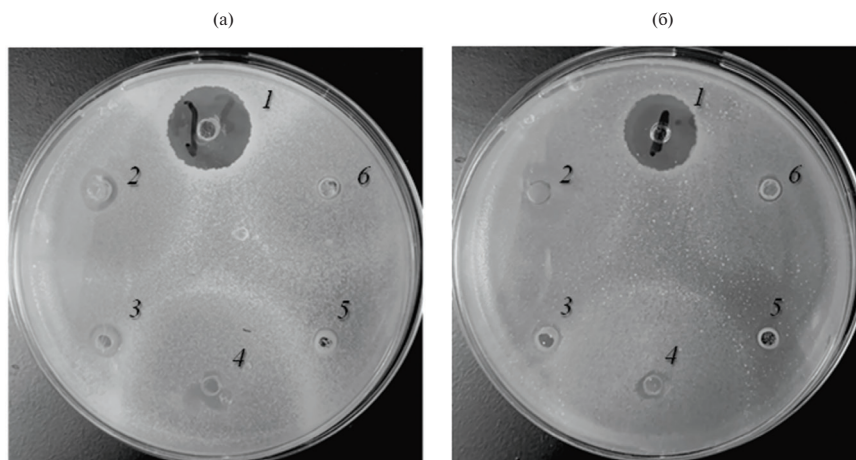


Рис. 1. Фото чашек Петри с культивированными при $37^\circ C$ в течение 24 ч *S. aureus* (а) и *P. aeruginosa* (б) в присутствии: 1 — стандартного антисептического средства (раствор хлоргексидина биглюконата, контроль); 2, 6 — гелеобразующих композиций ХТЗ-38·НСI + ГМ + $Si(C_3H_7O_3)_4$ + ТБН и ХТЗ-200·НСI + ГМ + $Si(C_3H_7O_3)_4$ + ТБН; 3–5 — составляющих компонентов гелеобразующих композиций ХТЗ-38·НСI + ГМ (3), $Si(C_3H_7O_3)_4$ + ТБН (4) и ХТЗ-200·НСI + ГМ (5)
Fig. 1. Photo of Petri dishes with *S. aureus* (a) and *P. aeruginosa* (b) cultured at $37^\circ C$ for 24 h in the presence of standard antiseptic (chlorhexidine bigluconate solution, control) (1); gel-forming compositions [CTS-38·HCl + GM + $Si(C_3H_7O_3)_4$ + STB] and [CTS-200·HCl + GM + $Si(C_3H_7O_3)_4$ + STB] (2 and 6); the constituent components of the gel-forming compositions CTS-38·HCl + GM (3); $Si(C_3H_7O_3)_4$ + STB (4); and CTS-200·HCl + GM (5)

Антибактериальное действие *in vitro*. При исследовании ингибирующего действия гелеобразующих композиций на основе ХТЗ-38·НСl + ГМ и ХТЗ-200·НСl + ГМ и их компонентов в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa* установлена умеренная бактериостатическая активность препаратов, наиболее выраженная для составов с низкомолекулярным гидрохлоридом хитозаном (рис. 1, табл. 3).

Установлено, что в отношении *S. aureus* тестируемые субстанции проявляли большую активность, чем в отношении *P. aeruginosa*. Стоит отметить, что вокруг лунок, имеющих в составе глицеролат кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$, наблюдалось образование значительных по размеру диффузионных кругов (рис. 1, лунки 2, 4 и 6), подтверждающих его высокую проникающую способность [15].

Таблица 3. Диаметр зоны ингибирования и антибактериальная активность глицерогидрогелей на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном и составляющих их компонентов

Table 3. Diameter of the inhibition zone and antibacterial activity of glycerohydrogels based on a mixture of chitosan hydrochloride with glucomannan and their components

№ лунки	Тестируемая композиция	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		<i>D</i> , мм	<i>A_i</i>	<i>D</i> , мм	<i>A_i</i>
1	Контроль	15,0±0,2	1,00±0,01	14,8±0,2	1,00±0,01
2	ХТЗ-38·НСl + ГМ + $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ + ТБН	7,5±0,2	0,50±0,04	5,1±0,2	0,30±0,02
3	ХТЗ-38·НСl + ГМ	6,0±0,2	0,40±0,03	6,3±0,2	0,42±0,03
4	$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ + ТБН	7,6±0,1	0,30±0,02	6,6±0,1	0,36±0,03
5	ХТЗ-200·НСl + ГМ	5,0±0,2	0,30±0,02	4,5±0,2	0,30±0,02
6	ХТЗ-200·НСl + ГМ + $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ + ТБН	5,0±0,2	0,51±0,04	5,5±0,2	0,44±0,03

Ранозаживляющее действие *in vivo*. Исследование на животной модели показало, что время формирования гель-пленки ($t_{\Gamma}^{37^\circ\text{C}}$) на резаной ране лабораторных крыс после нанесения исследуемых композиций не превышает 4–5 мин (табл. 2). Среднее время остановки кровотечения ($t_{\text{ок}}$) при закрытии резаной раны композицией на основе ХТЗ-38·НСl + ГМ составляло $8,0 \pm 0,5$, ХТЗ-200·НСl + ГМ — $6,0 \pm 0,4$ мин, а при использовании коммерческого препарата «Левомеколь» — $20,0 \pm 1,2$ мин (рис. 2 а, б).

Установлено, что разовая обработка раневой поверхности, включающая заливку гелеобразующей композиции непосредственно на дно раны, снижала сроки заживления по сравнению с контролем при ежедневной обработке препаратом «Левомеколь» (рис. 3, табл. 2).

Например, на 3 сут в экспериментальных группах наблюдали значительную контракцию раны и практически полную резорбцию гель-пленок. На 9 сут на ранах, первоначально закрытых гель-пленкой, наблюдалось самостоятельное отхождение струпа, на 12 — практически полное заживление

раны. В контроле на 12 сут отмечалось лишь начало отхождения струпа, а площадь регенерированной поверхности была значительно меньше, чем в группе сравнения. Средняя линейная скорость ранозаживления антибактериального комбинированного препарата «Левомеколь» составила $2,4 \pm 0,1$ мм/сут. Интенсивность регенерации в экспериментальной группе с использованием глицерогидрогеля ХТЗ-38·НСl + ГМ составила $9,9 \pm 0,5$ мм/сут, ХТЗ-200·НСl + ГМ — $7,6 \pm 0,4$ мм/сут, то есть значительно выше, чем в контрольной группе. Таким образом, заживление резаной раны у крыс протекало более высокими темпами на фоне применения исследуемых композиций по сравнению с группой контроля.

Присутствие на ране глицерогидрогелевых пленочных покрытий не доставляло дискомфорта и не вызывало побочных эффектов у экспериментальных животных, а также не влияло на их двигательную активность и аппетит. За весь период наблюдения в экспериментальных группах не было отмечено ни одного случая нагноения раны или осложненного течения раневого процесса.

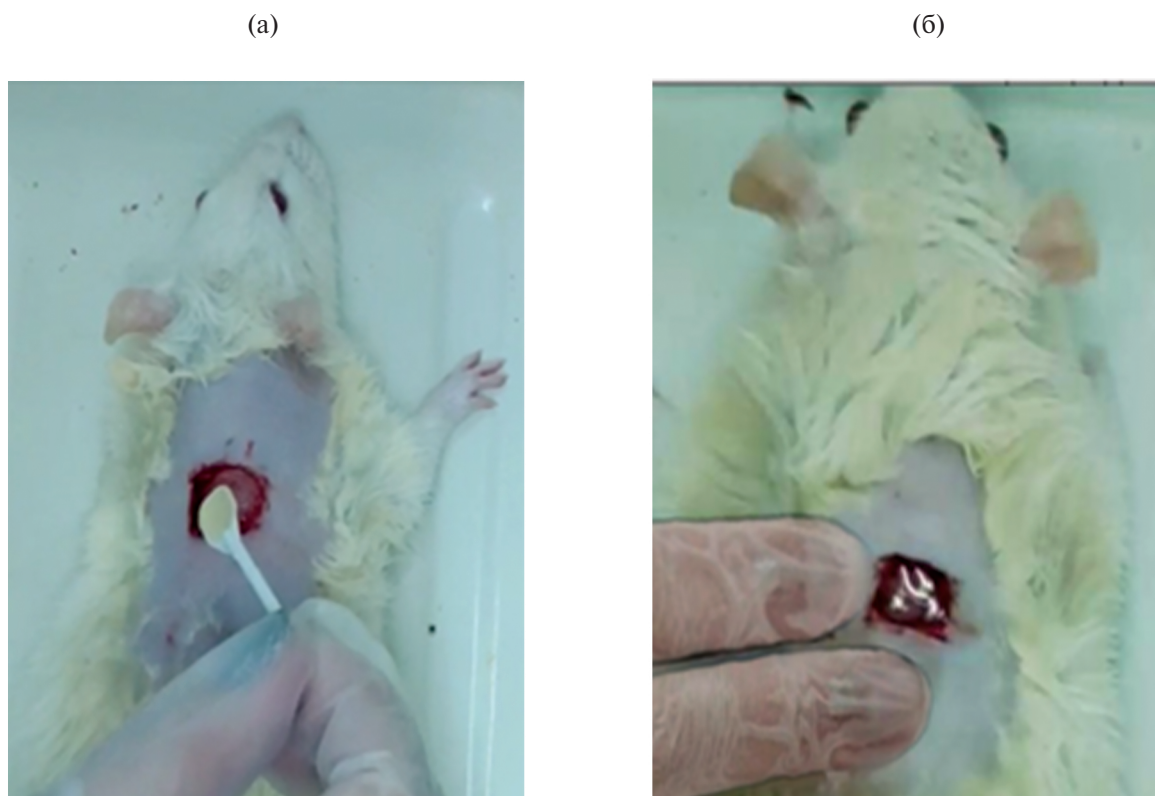


Рис. 2. Наложение жидкой гелеобразующей композиции на резаную рану при помощи лопатки (а) и сформированная *in situ* гель-пленка через 5 мин после нанесения (б)

Fig. 2. Application of a liquid gel-forming composition to a cut wound using a spatula (a) and an *in situ* gel film formed 5 min after application (b)

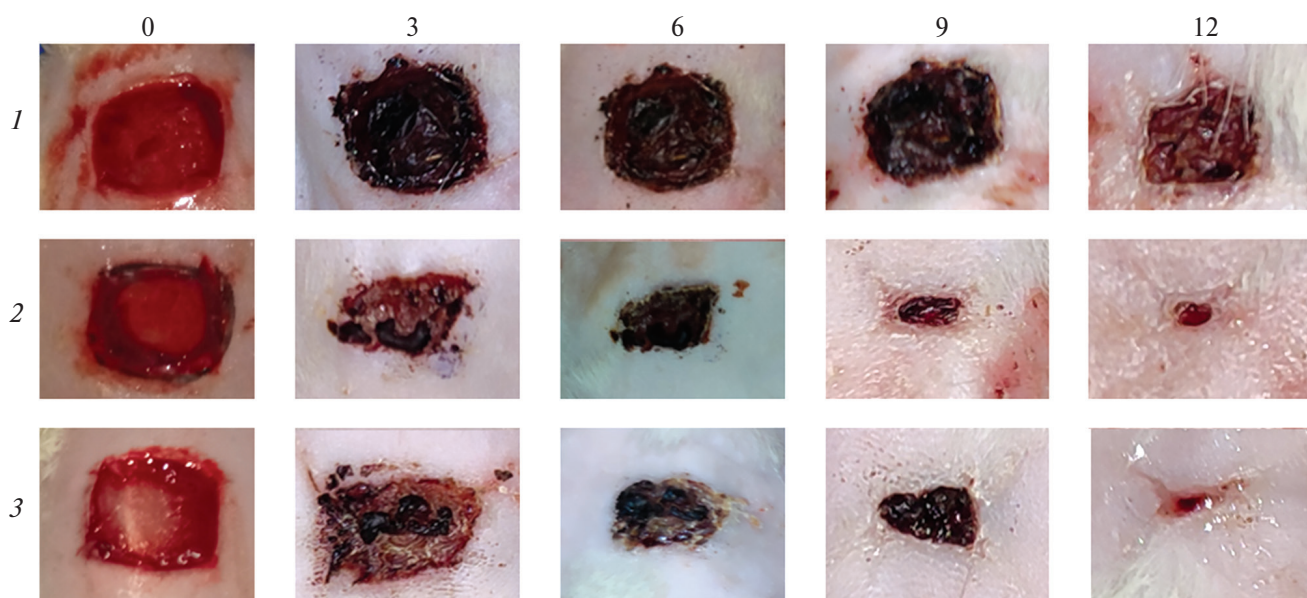


Рис. 3. Динамика состояния резаной раны *in vivo* при ежедневной обработке препаратом «Левомеколь» (1) и разовым наложением гель-пленки на основе ХТЗ-38·НСl + ГМ (2) и ХТЗ-200·НСl + ГМ (3)

Fig. 3. Dynamics of the condition of the cut wound *in vivo* with daily treatment with Levomekol (1) and a single application of a gel film based on CTS-38·HCl + GM (2) and CTS-200·HCl + GM (3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гелеобразующая композиция на основе смеси гидрохлорида хитозана с глюкоманнаном, тетраглицеролата кремния и функциональных добавок формирует *in situ* защитное глицерогидрогелевое покрытие через 2–6 мин после ее нанесения на дермальную поверхность. Проведенные биологические исследования по-

казали, что глицерогидрогели в форме тонкопленочных субстратов биорезорбируемы, проявляют хорошие муко- и дермоадгезионные свойства, бактериостатическое, гемостатическое и ранозаживляющее действие. Существенным преимуществом гелевых пленок является их прозрачность, что дает возможность визуального контроля *in vivo* за состоянием раны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гегель Н.О., Зудина И.В., Малинкина О.Н., Шиповская А.Б. Влияние изомерной формы аскорбиновой кислоты на антибактериальную активность ее солей с хитозаном // Микробиология. 2018. Т. 87. № 5. С. 618–623. <https://doi.org/10.1134/S0026261718050107>
2. Кильдеева Н.Р., Касаткина М.А., Дроздова М.Г. и др. Биодegradуемые матрицы на основе хитозана: получение, свойства, использование для культивирования животных клеток // Прикл. биохимия и микробиология. 2016. Т. 52. № 5. С. 504–512. <https://doi.org/10.1134/S0003683816050094>
3. Луньков А.П., Ильина А.В., Варламов В.П. Антиоксидантные, антибактериальные и фунгицидные свойства пленок на основе хитозана (обзор) // Прикл. биохимия и микробиология. 2018. Т. 54. № 5. С. 444–454. <https://doi.org/10.1134/S0003683818050125>
4. Малинкина О.Н., Журавлева Ю.Ю., Шиповская А.Б. Ранозаживляющая активность *in vivo* глицерогидрогелевых пластин на основе аскорбата хитозана, алоэ вера и полиолата кремния // Прикл. биохимия и микробиология. 2022. Т. 58. № 2. С. 179–184. <https://doi.org/10.1134/S0003683822020144>
5. Местечкина Н.М., Безбородова О.А., Ильина А.В. и др. Влияние полисахаридов на биологическую активность лактоферрина человека // Прикл. биохимия и микробиология. 2011. Т. 47. № 6. С. 699–706. <https://doi.org/10.1134/S0003683811060081>
6. Патент РФ. 1998. № 2102755.
7. Чернова В.В., Шуришина А.С., Кулиш Е.И. Влияние антибиотиков цефтриаксона и цефтазидима на ферментативный гидролиз пленочных материалов на основе хитозана // Прикл. биохимия и микробиология. 2018. Т. 54. № 5. С. 491–495. <https://doi.org/10.1134/S000368381805006X>
8. Devaraj R.D., Reddy C.K., Xu B. Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review // Int. J. Biol. Macromol. 2019. V. 126. P. 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.203>
9. European Patent. 2013. № 2296718. B1.
10. Fan C., Xu Q., Hao R. et al. Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials // Biomaterials. 2022. V. 287. P. 121652. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121652>
11. Gegel N.O., Zhuravleva Yu. Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // Polymers. 2018. V. 10. № 3. P. 259–272. <https://doi.org/10.3390/polym10030259>
12. Guo L., Guan Y., Liu P. et al. Chitosan hydrogel, as a biological macromolecule-based drug delivery system for exosomes and microvesicles in regenerative medicine: a mini review // Cellulose. 2022. V. 29. № 3. P. 1315–1330. <https://doi.org/10.1007/s10570-021-04330-7>
13. Jiang Y., Huang J., Wu X. et al. Controlled release of silver ions from AgNPs using a hydrogel based on konjac glucomannan and chitosan for infected wounds // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 149. P. 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.221>
14. Khan A., Alamry K.A. Recent advances of emerging green chitosan-based biomaterials with potential biomedical applications: A review // Carbohydr. Res. 2021. V. 506. P. 108–368. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108368>
15. Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V. et al. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates // J. Sol-Gel Sci. Technol. 2020. V. 95. P. 682–692. <https://doi.org/10.1007/s10971-020-05328-6>
16. Mesa M., Becerra N.Y. Silica/protein and silica/polysaccharide interactions and their contributions to the functional properties of derived hybrid wound dressing hydrogels // Int. J. Biomater. 2021. V. 2021. P. 6857204. <https://doi.org/10.1155/2021/6857204>
17. Shipovskaya A.B., Zhuravleva Yu. Yu., Khonina T.G., Malinkina O.N., Gegel N.O. Influence of the ascorbic acid isoform on the sol–gel synthesis kinetics and properties of silicon–chitosan-containing glycerohydrogel plates // J. Sol-Gel Sci. Technol. 2019. V. 92. № 2. P. 349–358. <https://doi.org/10.1007/s10971-019-04963-y>
18. Song C., Lv Y., Qian K., Chen Y., Qian X. Preparation of konjac glucomannan–borax hydrogels with good self-healing property and pH-responsive behavior // J. Polym. Res. 2019. V. 26. P. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1702-z>

19. Thirupathi K., Raorane C.J., Ramkumar V. et al. Update on chitosan-based hydrogels: preparation, characterization, and its antimicrobial and antibiofilm applications // *Gels*. 2022. V. 9. № 1. P. 35–61. <https://doi.org/10.3390/gels9010035>
20. Yang J., Wang S. Polysaccharide-based multifunctional hydrogel bio-adhesives for wound healing: a review // *Gels*. 2023. V. 9. № 2. P. 138–162. <https://doi.org/10.3390/gels9020138>
21. Yuan Z., Cheng J., Lan G., Lu F. A cellulose/konjac glucomannan-based macroporous antibacterial wound dressing with synergistic and complementary effects for accelerated wound healing // *Cellulose*. 2021. V. 28. P. 5591–5609. <https://doi.org/10.1007/s10570-021-03821-x>
22. Zhou N., Zheng S., Xie W. et al. Konjac glucomannan: a review of structure, physicochemical properties, and wound dressing applications // *J. Appl. Polym. Sci.* 2022. V. 139. № 11. P. 51780–51796. <https://doi.org/10.1002/app.51780>
23. Zulkiiflee I., Masri S., Zawani M. et al. Silicon-based scaffold for wound healing skin regeneration applications: A concise review // *Polymers*. 2022. V. 14. № 19. P. 4219–4232. <https://doi.org/10.3390/polym14194219>

RERERENCES

1. Gegel N.O., Zudina I.V., Malinkina O.N., Shipovskaya A.B. Effect of Ascorbic Acid Isomeric Forms on Antibacterial Activity of Its Chitosan Salts. *Microbiology*. 2018. V. 87. № 5. P. 732–737. <https://doi.org/10.1134/S0026261718050107>
2. Kildeeva N.R., Kasatkina M.A., Drozdova M.G. et al. Biodegradable scaffolds based on chitosan: Preparation, properties, and use for the cultivation of animal cells. *Appl. biochemistry and microbiology*. 2016. V. 52. № 5. P. 515–524. <https://doi.org/10.1134/S0003683816050094>
3. Lunkov A.P., Ilyina A.V., Varlamov V.P. Antioxidant, antimicrobial, and fungicidal properties of chitosan based films. *Appl. biochemistry and microbiology*. 2018. V. 54. № 5. P. 449–458. <https://doi.org/10.1134/S0003683818050125>
4. Malinkina O.N., Zhuravleva Y.Y., Shipovskaya A.B. In Vivo Wound-Healing Activity of Glycerohydrogel Plates Based on Ascorbate Chitosan, Aloe vera, and Silicon Polyolate. *Appl. biochemistry and microbiology*. 2022. V. 58. № 2. P. 161–165. <https://doi.org/10.1134/S0003683822020144>
5. Mestechkina N.M. Bezborodova O.A., Ilina A.V. et al. Effect of polysaccharides on biological activity of human lactoferrin. *Appl. biochemistry and microbiology*. 2011. V. 47. № 6. P. 640–647. <https://doi.org/10.1134/S0003683811060081>
6. Patent of the Russian Federation. 1998. № 2102755.
7. Chernova V. V., Shurshina A. S., Kulish E. I. Effect of Cephtriaxone and Cephtasidim Antibiotics on Enzymatic Hydrolysis of Chitosan-Based Pellicular Materials. *Appl. biochemistry and microbiology*. 2018. V. 54. № 5. P. 491–495. <https://doi.org/10.1134/S000368381805006X>
8. Devaraj R.D., Reddy C.K., Xu B. Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 126. P. 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.203>
9. European Patent. 2013. № 2296718. B1.
10. Fan C., Xu Q., Hao R. et al. Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials. *Biomaterials*. 2022. V. 287. P. 121652. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121652>
11. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels. *Polymers*. 2018. V. 10. № 3. P. 259–272. <https://doi.org/10.3390/polym10030259>
12. Guo L., Guan Y., Liu P. et al. Chitosan hydrogel, as a biological macromolecule-based drug delivery system for exosomes and microvesicles in regenerative medicine: a mini review. *Cellulose*. 2022. V. 29. № 3. P. 1315–1330. <https://doi.org/10.1007/s10570-021-04330-7>
13. Jiang Y., Huang J., Wu X. et al. Controlled release of silver ions from AgNPs using a hydrogel based on konjac glucomannan and chitosan for infected wounds. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 149. P. 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.221>
14. Khan A., Alamry K.A. Recent advances of emerging green chitosan-based biomaterials with potential biomedical applications: A review. *Carbohydr. Res.* 2021. V. 506. P. 108–368. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108368>
15. Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V. et al. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2020. V. 95. P. 682–692. <https://doi.org/10.1007/s10971-020-05328-6>
16. Mesa M., Becerra N.Y. Silica/protein and silica/polysaccharide interactions and their contributions to the functional properties of derived hybrid wound dressing hydrogels. *Int. J. Biomater.* 2021. V. 2021. P. 6857204. <https://doi.org/10.1155/2021/6857204>
17. Shipovskaya A.B., Zhuravleva Yu.Yu., Khonina T.G., Malinkina O.N., Gegel N.O. Influence of the ascorbic acid isoform on the sol–gel synthesis kinetics and properties of silicon–chitosan-containing glycerohydrogel plates. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2019. V. 92. № 2. P. 349–358. <https://doi.org/10.1007/s10971-019-04963-y>

18. Song C., Lv Y., Qian K., Chen Y., Qian X. Preparation of konjac glucomannan–borax hydrogels with good self-healing property and pH-responsive behavior. *J. Polym. Res.* 2019. V. 26. P. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1702-z>
19. Thirupathi K., Raorane C.J., Ramkumar V. et al. Update on chitosan-based hydrogels: preparation, characterization, and its antimicrobial and antibiofilm applications. *Gels.* 2022. V. 9. № 1. P. 35–61. <https://doi.org/10.3390/gels9010035>
20. Yang J., Wang S. Polysaccharide-based multifunctional hydrogel bio-adhesives for wound healing: a review. *Gels.* 2023. V. 9. № 2. P. 138–162. <https://doi.org/10.3390/gels9020138>
21. Yuan Z., Cheng J., Lan G., Lu F. A cellulose/konjac glucomannan–based macroporous antibacterial wound dressing with synergistic and complementary effects for accelerated wound healing. *Cellulose.* 2021. V. 28. P. 5591–5609. <https://doi.org/10.1007/s10570-021-03821-x>
22. Zhou N., Zheng S., Xie W. et al. Konjac glucomannan: a review of structure, physicochemical properties, and wound dressing applications. *J. Appl. Polym. Sci.* 2022. V. 139. № 11. P. 51780–51796. <https://doi.org/10.1002/app.51780>
23. Zulkiflee I., Masri S., Zawani M. et al. Silicon-based scaffold for wound healing skin regeneration applications: A concise review. *Polymers.* 2022. V. 14. № 19. P. 4219–4232. <https://doi.org/10.3390/polym14194219>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малинкина Ольга Николаевна — старший преподаватель кафедры полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» института химии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Российская Федерация
 E-mail: Olga-Malinkina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4912-1036>

Приданкина Дарья Владимировна — студент магистратуры 2 курса, инженер кафедры полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» института химии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Российская Федерация
 E-mail: pridasha26@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-9774-4309>

Астанкова Анастасия Сергеевна — студент магистратуры 2 курса института химии, инженер ИБФРМ РАН, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», ФГБНУ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (ИБФРМ РАН), Саратов, Российская Федерация
 E-mail: asastankova@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-7112-5589>

Шиповская Анна Борисовна — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» Института химии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Российская Федерация
 E-mail: ShipovskayaAB@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1916-4067>

ABOUT THE AUTHORS

Malinkina, Olga N. — Senior Lecturer at the Polymer Department at the AKRIPOL Institute of Chemistry, Saratov State University, Saratov, Russian Federation
 E-mail: Olga-Malinkina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4912-1036>

Pridankina, Darya V. — 2nd year Master’s degree student, Engineer of the Polymer Department at the AKRIPOL Institute of Chemistry, Saratov State University, Saratov, Russian Federation
 E-mail: pridasha26@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-9774-4309>

Astankova, Anastasia S. — 2nd year Master’s degree student at the Institute of Chemistry, Engineer at the IBFRM RAS, Saratov State University, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences (IBFRM RAS), Saratov, Russian Federation
 E-mail: asastankova@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-7112-5589>

Shipovskaya, Anna B. — Dr. Sci. in Chemistry, Professor, Head of the Polymer Department at the AKRIPOL Institute of Chemistry, Saratov State University, Saratov, Russian Federation
 E-mail: ShipovskayaAB@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1916-4067>

Поступила в редакцию 03.06.2025
 После доработки 21.09.2025
 Принята к публикации 17.12.2025

Received June 03, 2025
 Revised September 21, 2025
 Accepted December 17, 2025