

Received: 20.05.2019
Accepted: 23.10.2019
Published: 30.12.2019

Zastosowanie biomateriałów na bazie chitozanu w leczeniu trudno gojących się ran

The use of chitosan-based biomaterials for the treatment of hard-healing wounds

Marta Kędzierska, Katarzyna Miłowska

Uniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biofizyki Ogólnej, Łódź

Streszczenie

Gojenie się ran to złożony proces, w którym uczestniczą komórki skóry, krew, układ odpornościowy oraz wiele krążących w organizmie substancji. Infekcja, zanieczyszczenie rany czy rozległy obszar uszkodzenia komplikują i opóźniają naturalny proces regeneracji skóry. Trudno gojące się rany to coraz powszechniejszy problem, gdyż mogą znacznie upośledzać jakość życia pacjenta. Z tego względu niezwykle istotne jest poszukiwanie nowych czynników (leków, opatrunków czy innych substancji aktywnych), które mogłyby przyspieszyć i złagodzić proces gojenia się ran. Spośród wielu związków, będących w kręgu zainteresowania inżynierii medycznej, uwagę należy zwrócić na naturalne polisacharydy np. chitozan i alginan. Artykuł poświęcony jest biomateriałom, które odgrywają istotną rolę w leczeniu ran przewlekłych. Należą do nich: hydrożele, włókniny, błony i gąbki chitozanowe oraz kompozyty chitozanowo-alginianowe, czy kompozyty chitozanowe połączone z tlenkiem cynku i nanosrebrem. Materiał zawierający chitozan jako bazę, działa na wszystkich etapach procesu gojenia. Przeprowadzono wiele badań zarówno *in vitro*, *in vivo* oraz badań klinicznych dających podstawy do stosowania materiałów chitozanowych jako substytutu konwencjonalnych bandaży i opatrunków. Materiały te w stadium hemostazy przyspieszają agregację płytek i tworzenie skrzepu fibrynowego. W stadium zapalnym powodują proliferację neutrofilii i makrofagów, które oczyszczają ranę, uwalniając cytokiny w miejscu zranienia. W końcowym etapie mechanizmu gojenia chitozan naśladuje natywną macierz zewnątrzkomórkową, zapewniając optymalne środowisko rany.

Słowa kluczowe:

gojenie ran • rany przewlekłe • biomateriały • biokompozyty chitozanowe • biokompozyty chitozanowo-alginianowe

Summary

Wound healing is a complex process that engages skin cells, the blood, the immune system and a number of circulating substances in the body. Infections, contamination of the wound or a vast area of damage complicate and delay the natural process of skin regeneration. The incidence of hard-to-heal wounds is an increasingly common problem, because they can significantly impair the quality of life of the patient. For this reason, it is extremely important to look for factors (drugs, dressings or other substances) that could accelerate and relieve wound healing. Among many compounds in the area of medical engineering interest, attention should be paid to natural polysaccharides, e.g. chitosan and alginate. This article is devoted to biomaterials that play an important role in the treatment of chronic wounds. These include the following: hydrogels, non-wovens, membranes and chitosan sponges as well as chitosan-alginate composites or chitosan composites combined with zinc oxide and nanosilver. The

	material, which has chitosan as a base, works on all stages of the healing process. Many <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> and clinical studies that provide the basis for using chitosan materials as a substitute for conventional bandages and dressings have been carried out. At the stage of hemostasis, it accelerates platelet aggregation and the formation of a fibrin clot. In the inflamed stage, they cause the proliferation of neutrophils and macrophages that cleanse the wound, releasing cytokines at the wound site. Studies have shown that chitosan mimics the native extracellular matrix, providing the optimal microenvironment for the wound.
Keywords:	wound healing • chronic wound • biomaterials • chitosan biocomposites • chitosan-alginate biocomposites
GICID	01.3001.0013.6823
DOI:	10.5604/01.3001.0013.6823
Word count:	7720
Tables:	1
Figures:	4
References:	113

Adres autorki: dr hab. Katarzyna Miłowska, Katedra Biofizyki Ogólnej Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236, Łódź; e-mail: katarzyna.milowska@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ACF-HS** – hydrożele na bazie alginianu, chitozanu oraz fukoidyny (polisacharyd siarczanowy występujący głównie u wodorostów) (alginate, chitin/chitosan and fucoidan – hydrocolloidsheet), **CCA** – kompleks chitozan-kolagen-alginian (chitosane-collagen-alginate complex), **CD31** – klastery (białko różnicowania 31 (cluster of differentiation 31)), **CECS/PVA** – karboksymetylochitozan/alcohol poliwinylowy (carboxyethyl chitosan/poly(vinyl alcohol)), **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix), **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor), **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor), **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów I małe makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **HB-EGF** – wiążący heparynę czynnik EGF (heparin-binding EGF-like growth factor), **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor), **IL-1, IL-6, IL-12** – interleukina-1, -6, -12 (interleukin-1, -6, 12), **KGF** – czynnik wzrostu keratynocytów 6 (keratinocyte growth factor), **L929** – linia komórkowa mysich fibroblastów (mouse fibroblast cell line), **MTT** – bromek 3-(4,5-dimetylotriazo-2-yl)-2,5-difenylotetrazolu (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide), **NCz Ag** – nanoczątki srebra (silver nanoparticles), **NCz** – nanoczątki (nanoparticles), **NR** – test żywotności z czerwienią obojętną (neutral red), **PDGF** – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (platelet derived growth factor), **PEC** – kompleks polielektrolitu chitozan-alginian (chitosan-alginate polyelectrolyte complex), **PEGDA** – diakryl anglikolu polietylenowego (polyethylene glycol diacrylate), **PVA** – alcohol poliwinylowy (polyvinyl alcohol), **SDF-1** – zrębowy czynnik wzrostu (stromal cell-derived factor 1), **SEM** – skaningowy mikroskop elektronowy (scanning electron microscope), **TGF-α** – czynnik wzrostu fibroblastów-α (transforming growth factor-α), **TGF-β** – czynnik wzrostu fibroblastów-β (transforming growth factor β), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor-α), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor), **ZnO** – tlenek cynku (zinc oxide).

WSTĘP

Inżynieria biomedyczna jest zaliczana do głównych czynników decydujących o postępie i rozwoju współczesnej medycyny i nauki. Dlatego coraz więcej naukowców na całym świecie interesuje się tematyką związaną z poszczególnymi jej dziedzinami. Wiele możliwości biomedycznych pozwala na rozwiązanie problemów medycznych, z którymi borykano się od lat. Rozwój i unowocześnianie wszelkich badań, aparatury i materiałów, a także opracowanie praktycznego ich wykorzystania, pozwalają codziennie ratować życie wielu osobom. Jednym z interdyscyplinarnych problemów

współczesnej medycyny jest proces gojenia ran przewlekłych. Rany przewlekłe dotyczą najczęściej osób w podeszłym wieku. Wskaźnik częstotliwości ich występowania stale wzrasta ze względu na starzenie się społeczeństwa, a zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów [26, 28]. „Niegojące” rany dotyczą pacjentów chorujących na miażdżycę naczyń obwodowych, diabetyków ze stopą cukrzycową i osób unieruchomionych z odleżynami [79]. Inżynieria biomateriałów dotyczy wytwarzania i badania materiałów biozgodnych. Zajmuje się wytwarzaniem nowych materiałów oraz klasyfikacją istniejących, które mogą m.in. mieć zastosowanie jako opatrunki w procesie gojenia ran [57].

RANY PRZEWLEKŁE

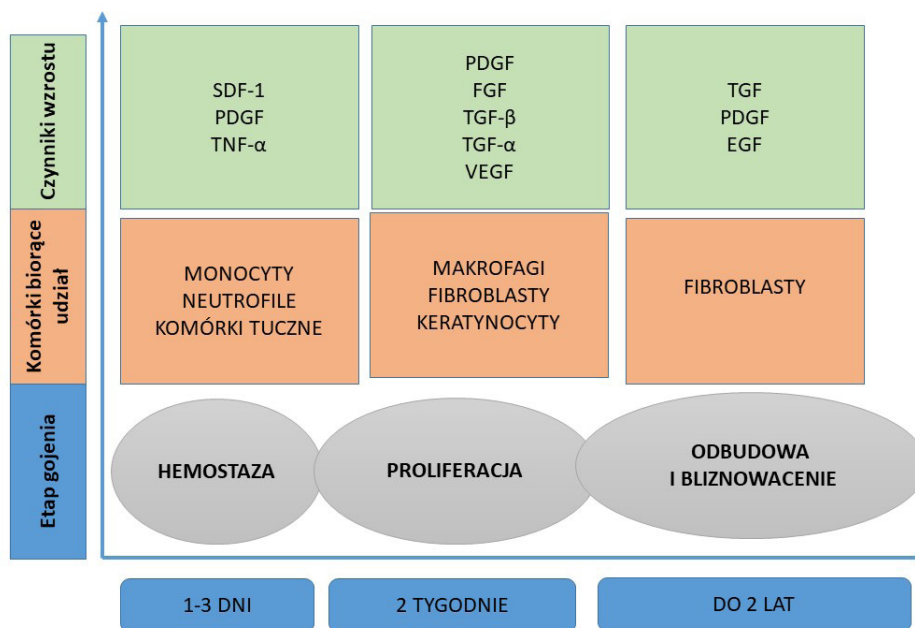
Pojęcie rany oznacza naruszenie ciągłości morfologicznej tkanki prawidłowej. Najczęściej jest związane z przerwaniem zewnętrznej powłoki ciała i krwawieniem. Raną przewlekłą nazywa się ranę utrzymującą się dłużej niż 1,5 miesiąca. Powstawanie trudno gojącego schorzenia może być skutkiem chorób i zaburzeń związanych z częściowym ograniczeniem prawidłowego przepływu krwi w naczyniach krwionośnych [46, 85]. Powikłaniem niedostatecznego zaopatrzenia tkanek w składniki odżywcze i tlen są zmiany troficzne skóry, powodujące naruszenie metabolizmu komórkowego i martwicę. Powstałe w ten sposób owrzodzenie, nieleczone bądź leczone w niewłaściwy sposób może proliferować w głąb tkanek, prowadząc do zakażenia [44].

GOJENIE RAN

W procesie gojenia ran można wyróżnić dwa systemy naprawy. Pierwszy to gojenie, w wyniku którego następuje odbudowa zranionej tkanki i powstanie blizny. Tkanka po gojeniu nie może już spełniać wszystkich funkcji jakie pełniła tkanka prawidłowa i charakteryzuje się zmienioną budową histologiczną. Taki proces gojenia zachodzi w większości ssaków, w tym człowieka. Drugim występującym tylko u nielicznych gatunków ssaków jest proces regeneracji, który – w przeciwieństwie do gojenia – pozwala odtworzyć tkankę o pełnej funkcjonalności bez wytworzenia blizny. Regeneracja jest charakterystyczna dla bezkręgowców [6, 12]. Cały proces gojenia rany jest niezwykle złożonym łańcuchem reakcji biochemicznych zachodzących w określonych warunkach. Jego prawidłowy przebieg jest możliwy dzięki obecności wielu

typów komórek, odpowiednich elementów morfotycznych, czynników molekularnych i cytokin (Ryc. 1) [16, 71]. Naruszenie ciągłości tkanek jest idealnym miejscem do wniknięcia drobnoustrojów w związku z czym proces ten powinien zachodzić szybko i dokładnie.

Mechanizm gojenia można podzielić na trzy główne fazy: oczyszczanie (hemostaza), proliferacja (migracja) komórek oraz odbudowa czyli generowanie białek i obkurczanie rany wraz z wytwarzaniem blizny [56]. Z uszkodzeniem powłoki ciała wiąże się przerwanie naczyń krwionośnych i krwawienie, będące nierozłącznym elementem zranienia. Dochodzi do hemostazy i stanu zapalnego. Hemostaza, której głównym celem jest wytworzenie czopu płytkowego, zabezpieczającego ranę przed czynnikami zewnętrznymi oraz zahamowującego krwawienie, rozpoczyna się natychmiast po zranieniu. Podczas tworzenia skrzepu generowane są następujące czynniki: SDF-1, PDGF oraz TNF- α . W tym samym czasie do miejsca tworzenia czopu dyfundują monocyty, neutrofile i mastocyty. Skrzep jest jedynie chwilową strukturą, umożliwiającą migrację biomolekuł oraz bazą składowych czynników gojenia rany [61]. Główna rola w mechanizmie gojenia przypada czynnikowi PDGF, generowanemu przez trombocyty. Istotą jego obecności jest aktywacja fibroblastów i makrofagów, wywołujących dalszy etap procesu naprawy tkanki tworząc macierz zewnątrzkomórkową (ECM) [4, 8]. Następnym etapem jest proliferacja komórkowa i odbudowa tkanki łącznej zawierającej włókna kolagenowe. Komórkami warunkującymi przejście z fazy oczyszczania do fazy namnażania komórek są makrofagi. Szczególną rolę w stymulacji powstania tkanki włóknistej odgrywają cytokiny oraz następujące czynniki wzrostu: PDGF, HGF,



Ryc. 1. Fazy gojenia rany

FGF, TGF- β , TGF- α i VEGF. Etap proliferacji polega na tworzeniu podkładu zwanego ziarniną, na którym zostanie zrekonstruowany właściwy naskórek. W ciągu 2 tygodni od zranienia dochodzi do aktywności komórek tłuszczowych, które stymulują gwałtowne namnażanie się keratynocytów i fibroblastów. Wpływ na odtworzenie naskórka mają cytokiny i białka: IL-1, IL-6, FGF, HGF, KGF, GM-CSF. Podłoże tworzące bazę do odbudowy naskórka składa się z nieściślej sieci włókien kolagenowych, glikoproteiny zawartej w macierzy pozakomórkowej (fibronektyny) oraz kwasu hialuronowego. Integralnym procesem fazy proliferacji jest angiogeneza [47, 48, 77]. W końcowej fazie mechanizmu gojenia rany następuje restrukturalizacja macierzy zewnątrzkomórkowej oraz wytwarzanie kolagenu typu I. Dochodzi do całkowitego zamknięcia rany z udziałem kurczliwych miofibroblastów [47].

CHARAKTERYSTYKA KOMÓREK I CZYNNIKÓW WZROSTU

Proces zamykania rany jest łańcuchem następujących po sobie reakcji zależnych od swoistych komórek i czynników wzrostu. Istotnymi w omawianym procesie są komórki macierzyste naskórka, szpiku, tkanki tłuszczowej oraz komórki progenitorowe melanocytów, komórki śródbłonna czy też fibroblasty [78]. Aktywnych jest też wiele czynników wzrostu należących do odpowiednich rodzin. Pierwszą rodziną są czynniki PDGF (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-DD), mające największy wpływ na zamykanie rany [47]. Drugą rodziną są białka EGF, pełniące funkcję regulatorową w namnażaniu keratynocytów. Do najważniejszych należą: EGF, TGF- α , HB-EGF [108], następnie liczna rodzina FGF. Tworzą ją polipeptydy (od FGF-1 do FGF-22), odpowiedzialne za stymulację proliferacji keratynocytów i fibroblastów. Ostatnią rodzinę tworzą peptydy VEGF. Poznano cztery formy: VEGF (A, B, C, D), których główną funkcją jest indukcja angiogenezy i waskulogenezy. Wiadomo już, że czynniki VEGF przyczyniają się do regulacji włókien kolagenowych, a tym samym są istotne w powstawaniu blizny [47]. Ważnymi stymulatorami proliferacji fibroblastów są cytokiny prozapalne IL-6. Badania dowodzą, że IL-6 uczestniczy również w procesie bliznowacenia [96].

TWORZENIE BLIZNY

Blizną nazywa się tkankę zastępczą zabudowującą powłokę ciała po urazie. Rozpoczęcie tworzenia blizny jest możliwe wtedy, gdy podczas angiogenezy oraz odtworzenia zewnątrzkomórkowej macierzy dochodzi do zamknięcia rany. Wówczas rozpoczyna się etap utworzenia i remodelingu tkanki zastępczej związany z syntezą i migracją włókien kolagenowych. Należy wspomnieć, że szczególną funkcję w skórze odgrywa kolagen. Jest to jedno z najważniejszych białek tkanki łącznej, które nadaje skórze elastyczność i wytrzymałość. Za wytwarzanie kolagenu są odpowiedzialne fibroblasty, jednak w regulacji syntezy udział biorą TGF, PDGF oraz EGF. Białko to stanowi prawie 50% budowy blizny. Białka kolagenowe są zbudowane z trzech łańcuchów polipeptydowych przybierających konformację superhe-

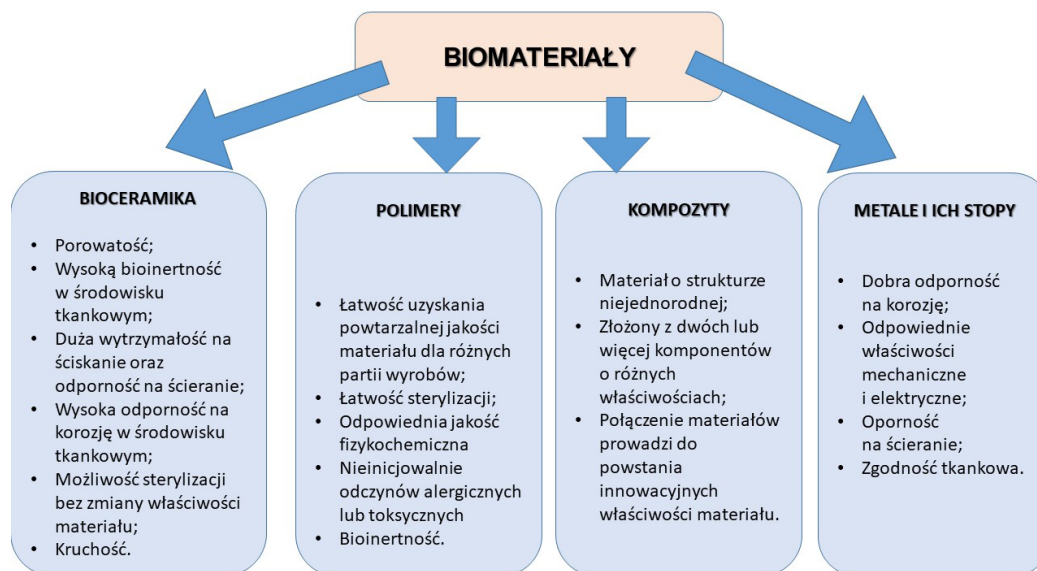
lis. Swoiste dla ich budowy aminokwasowej jest podobny skład aminokwasów zasadowych i kwaśnych [91]. Wyróżnia się wiele odmian kolagenu, klasyfikowanych na podstawie długości, kształtu i wymiaru domeny heliakalnej. W bliznowaceniu szczególną rolę odgrywa kolagen fibrylarny typu I [33]. Miejszem rozpoczęcia biosyntezy jest retikulum endoplazmatyczne, gdzie powstają łańcuchy α prokolagenu. Następnie jest on transportowany do siateczki śródplazmatycznej, gdzie ulega modyfikacjom potranslacyjnym. Następuje eksport cząsteczek prokolagenu po transformacji w kolagen zamknięty w pęcherzykach z aparatu Golgiego do przestrzeni pozakomórkowej. Dochodzi do łączenia się białek i tworzenia coraz bardziej złożonych struktur włókien kolagenowych [39, 80]. Wspomniane włókna są ściśle upakowywane w obrębie naprawianego miejsca i z czasem ulegają degradacji pod wpływem metaloproteinaz macierzy. Przebudowa blizny to etap trwający nawet do 2 lat, a ostatecznym wynikiem jest odbudowa zranionego miejsca z maksymalnie 70% wytrzymałością w stosunku do skóry prawidłowej [25].

ZAKAŻENIA

Trudnym problemem prawidłowego gojenia zaburzeń ciągłości powłoki ciała jest możliwość ich zainfekowania. Ekspozycja rany na otoczenie naraża na wniknięcie drobnoustrojów zaburzających prawidłową odbudowę tkanki, jak również patologiczne zmiany w jej obrębie. Niejałowe środowisko zaburzenia jest źródłem zakażeń drobnoustrojami, jednak główną przyczyną powikłań jest flora bakteryjna pacjenta. Do bakterii najczęściej przyczyniających się do patofizjologii urazu zalicza się gronkowca złocistego, gronkowce koagulazoujemne, enterokoki i inne bakterie. Mikroorganizmami wywołującymi zakażenia są również grzyby oportunistyczne. Ze względu na coraz większą oporność drobnoustrojów na antybiotyki, stosowanie niektórych metod leczenia nie jest wystarczające. Ryzyko wystąpienia infekcji i rozwoju jej negatywnych następstw skłania do badań nad udoskonalaniem i tworzeniem nowych metod terapeutycznych - w tym wykorzystujących nanotechnologię [22].

GOJENIE RAN PRZEWLEKŁYCH

Rany przewlekłe z owrzodzeniami są bardzo trudne w leczeniu, podstawą jest diagnostyka i rozpoczęcie właściwego leczenia przyczynowego, które jest wieloetapowe. Opatrunek powinien charakteryzować się różnymi właściwościami w poszczególnych etapach gojenia. W fazie oczyszczania powinien wchłaniać wydzielinę z rany oraz zabezpieczać przed wniknięciem drobnoustrojów wywołujących zakażenia. Na etapie ziarninowania odpowiada za tworzenie sprzyjającego, wilgotnego środowiska namnażania komórek, generowania białek i obkurczania rany. W ostatniej fazie bliznowacenia powinien utrzymywać optymalną wilgotność i ochraniać nowo powstały naskórek. Tak szerokie zapotrzebowanie na różne właściwości opatrunków wymagałoby stosowania innych materiałów w poszczególnych fazach gojenia. Inżynieria biomedyczna podjęła działania mające na



Ryc. 2. Podział biomateriałów z uwzględnieniem ich właściwości

celu stworzenia materiału idealnego, mającego wszystkie wymagane właściwości opatrunku, które będą zapewniały ochronę i skuteczniejsze leczenie ran w różnych stopniach ich zaawansowania, a jednocześnie spełnią rolę nośnika substancji leczniczej [86, 93, 97].

BIOBATERIAŁY

Biomateriałem nazywa się naturalny materiał biogodny, czyli mogący podlegać długotrwałemu kontaktowi z żywymi tkankami oraz płynami ustrojowymi bez szkodenia organizmowi. Funkcją biomateriału jest częściowe lub całkowite zastępowanie tkanki lub organu i pełnienie ich funkcji w organizmie [27]. Biomateriały są specyficzną grupą materiałów o różnym składzie, budowie i właściwościach. Biomateriał to substancja inna niż lek, która może być użyta na stałe bądź czasowo jako część lub całość systemu.

Biomateriały znalazły zastosowanie w medycynie m.in. jako: implanty kostne, implanty w dentystryce (implanty zębów, mostki, korony) i jako podstawowy dodatek do modyfikacji i ulepszenia istniejących materiałów dentystrycznych, stabilizatory złamanych kości, kręgosłupa i sztuczne protezy moczopłciowe, stawów i naczyń krwionośnych, soczewki kontaktowe, materiały wykorzystywane w laryngologii oraz materiały w chirurgii twarzowo-szczękowej [1, 10, 32, 60, 82]. Ze względu na szerokie zastosowania materiałów naukowcy ciągle pracują nad ich unowocześnieniem i opracowaniem nowych biomateriałów. Na Ryc. 2 przedstawiono podział istniejących dotychczas biomateriałów [59, 72].

Ważną grupą biomateriałów są także te, które wspomagają proces gojenia ran. Opatrunki z biomateriałów powinny być wykonane ze specjalnych biodegradowalnych polimerów, będących dobrymi promotorami wchłaniania substan-

cji czynnej (Ryc. 3) [17, 76, 99]. Różnorodność rodzajów ran spowodowała opracowanie wielu opatrunków z nowymi produktami, często wprowadzanymi w celu ukierunkowania procesu gojenia. Idealny opatrunek powinien doprowadzić do szybkiego gojenia przy możliwie niskich kosztach i najmniejszych niedogodnościach dla pacjenta. W artykule przedstawiono przegląd powszechnych materiałów stosowanych do ran oraz nowych technologii w celu przyspieszenia procesu gojenia [14, 50, 55, 76].

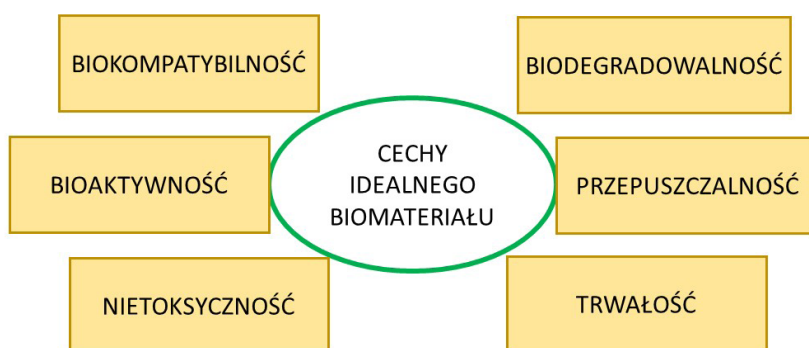
BIOBATERIAŁY CHITOZANOWE

Chityna i chitozan są najczęściej występującymi naturalnie polimerami, zajmującymi drugie miejsce po celulozie. Chityna jest zwykle pozyskiwana ze źródeł naturalnych, takich jak: zewnętrzne pancerze skorupiaków morskich, zewnętrzne szkielety insektów czy ściany komórkowe grzybów. Chitozan to polisacharyd zbudowany z części deacetylowanej (β -[1,4]-d-glukozamina) i części acetylowanej (N-acetylo-d-glukozamina), uzyskiwany w wyniku częściowej deacetylacji chityny (Ryc. 4) [88, 105].

Związek jest nietoksyczny, biokompatybilny oraz biodegradowalny. Stosunkowo łatwo poddaje się obróbce z możliwością tworzenia różnych form, a także jest modyfikowalny chemicznie i enzymatycznie. Te podstawowe właściwości sprawiają, że chitozan znajduje zastosowanie w medycynie oraz różnych gałęziach przemysłu. Jednym z kierunków badań jest wykorzystanie tego wielocukru jako składowej materiałów opatrunkowych.

WŁÓKNINY CHITOZANOWE

Ze względu na łatwość, szybkość i wydajność produkcji nanowłókien w wyniku elektroprzędzenia wodnego, polegającego na przykładaniu wysokiego napięcia do elektrycznie naładowanej cieczy wyprodukowano bio-



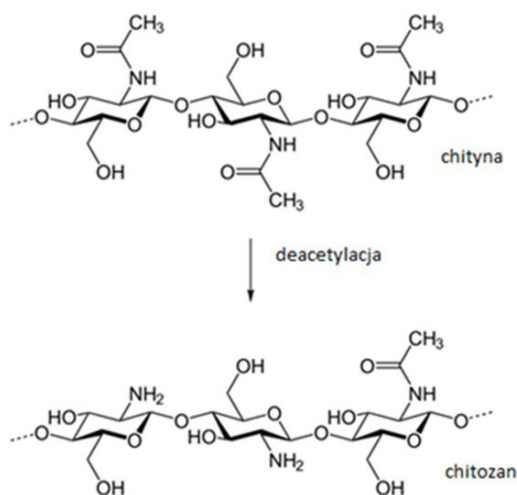
Ryc. 3. Właściwości idealnego biomateriału

kompatybilne włókna karboksymetylochitozan/(alkohol poliwinylowy) CECS/PVA. Powstałe włókniste maty potencjalnie mają być zastosowane jako rusztowanie w procesie regeneracji skóry. Przeprowadzono badania *in vitro* na fibroblastach mysich, linia komórkowa L929, w celu oceny cytotoksyczności [112]. Dane literaturowe wskazują, że badane włókna nie powodowały zmian w żywotności fibroblastów, stając się innowacyjnym materiałem opatrunkowym. Wykazano również, że pochodne chitozanu z czterema grupami amonowymi mają dużą aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, działając docelowo na błonę cytoplazmatyczną komórek bakteryjnych [96]. Działanie bakteriobójcze stwierdzono przeciw bakteriom Gram-dodatnim *Staphylococcus aureus* oraz Gram-ujemnym *Escherichia coli* [34].

Ponadto tą samą metodą wyprodukowano nanowłókna chitozanolowo-alginianowe. Stwierdzono, że postać kompozytowa włókien zwiększa podatność na lizozym, co

również jest ważne w procesie gojenia. Enzymatyczny rozkład przez lizozym i N-acetyloglukozaminidazę kompozytów alginianowo-wapniowych z włóknami chitozanowymi powoduje uwalnianie N-acetylo-glukozaminy i glukozaminy. Powstałe produkty degradacji, będące chitoooligomerami, mogą stymulować makrofagi i korzystnie działają na odkładanie kolagenu, przyspieszając tym samym proces gojenia ran [80].

Chen i wsp. opracowali nanokompozytową (chitozanolowo-kolagenową) membranę włóknistą. Wykazano, że włóknina wspomaga gojenie ran, wywołując migrację i proliferację komórek. Z badań na zwierzętach wynika, że membrany nanowłókniste są skuteczniejsze niż powszechnie stosowane gazy i gąbki kolagenowe [19]. Kossovich i wsp. skupili się nad nanowłóknami chitozanowymi, które mają mieć zastosowanie jako opatrunki na rozległe rany oparzeniowe. Opatrunki z nanowłókien chitozanu zostały stworzone i przetestowane jako opa-



Ryc. 4. Schemat deacetyljacji chityny do chitozanu

trunki na rany oparzeń trzeciego stopnia. Wyniki wskazały, że opatrunki te zapewniają skuteczną absorpcję wysięku, wentylację rany, ochronę przed zakażeniem i stymulację procesu regeneracji skóry. Natomiast usuwanie włóknistych opatrunków z rany nie powoduje dodatkowych uszkodzeń rany [43].

HYDROŻELE CHITOZANOWE

Hydrożele to trójwymiarowe (3D) sieci polimerowe utworzone przez sieciowanie hydrofilowych homopolimerów (lub kopolimerów), które mogą absorbować duże ilości wody i/lub płynów biologicznych [66]. Wiele materiałów, zarówno naturalnych, jak i syntetycznych lub ich mieszanina, odpowiada definicji hydrożeli. Hydrożele są jednymi z najbardziej obiecujących materiałów na opatrunki z powodu ich podobieństwa i fizycznych właściwości chemicznych do macierzy pozakomórkowej, co umożliwia dyfuzję i proliferację komórek [76]. Procesem gojenia i odbudową skóry, jako ważnymi i trudnymi problemami, zajmuje się inżynieria tkankowa, zwłaszcza w przypadku rozległych oparzeń trzeciego stopnia. W związku z tym opracowano dwuwarstwowe hydrożele, które składają się z chitozanu i wody, poddano je obróbce i zastosowano do urazów oparzeniowych o różnej grubości [15, 54]. Pierwsza warstwa składała się ze sztywnego żelu ochronnego, który nadaje odpowiednie właściwości mechaniczne i umożliwia przepływ powietrza do rany. Druga warstwa jest miękka i elastyczna zapewniając idealne przyleganie do miejsca zranienia. Badania hydrożelu na modelu zwierzęcym wykazały, że materiały chitozanu były dobrze tolerowane i sprzyjały szybszej regeneracji skóry. Wywoływały migrację komórek zapalnych i aktywność angiogenetyczną, sprzyjając dobremu unaczynieniu nowych tkanek [1]. Już w 22. dniu stosowania hydrożelu chitozanowego pod tkanką ziarninową obserwowano syntezę kolagenu typu I i IV, tworząc połączenia skórno-naskórkowe. W innym badaniu oceniano cytotoksyczność hydrożelu na fibroblastach wyizolowanych ze skóry szczura. Wykazano, że hydrożel chitozanu promował adhezję i proliferację komórek. Dodatni ładunek polisacharydu pozwala na interakcje elektrostatyczne z glikozaminoglikanami, które przyciągają czynniki wzrostu, przyspieszając proliferację komórek [49]. Badania żywotności komórek potwierdziły hipotezę, że hydrożel i produkty uboczne jego degradacji nie są cytotoksyczne. Analiza histologiczna wykazała brak reakcji zapalnej w zmianach skórnych z zastosowanym chitozanem [1, 84]. Ponadto przeprowadzono doświadczenie, w którym sprawdzono zastosowanie napromieniowania światłem ultrafioletowym wodnego roztworu chitozanu zdolnego do sieciowania [36, 37]. W celu oceny jego przyspieszającego wpływu na gojenie ran, wykonano nacięcia skóry na całej grubości skóry na grzbietach myszy, a następnie do rany dodano wodny roztwór chitozanu zdolnego do sieciowania i poddano działaniu UV w czasie 90 sekund. Zastosowanie hydrożelu chitozanowego znacząco indukowało obkurczenie rany, powodując jej zamknięcie oraz przyspieszało gojenie w porównaniu z nietraktowanymi kontrolami. Wyniki badań histolo-

gicznych wykazały, zaawansowany stopień obkurczenia w pierwszych 2 dniach i wysoki stopień wypełnienia tkanek w 2-4 dniach od czasu dodania hydrożelu. Ponadto w badaniach *in vitro* stwierdzono, że pożywka hodowlana z hydrożelu chitozanowego suplementowana 5% płodową surowicą bydlęcą jest przyciągaczem chemicznym dla ludzkich fibroblastów skóry, przyspieszając migrację komórek. Ze względu na zdolność do przyspieszania kurczenia się i gojenia rany, hydrożel chitozanowy może się stać analogiem opatrunku okluzyjnego do leczenia ran.

Innym rodzajem były hydrożele na bazie PVA (alkoholu poliwinylowego) i chitozanu rozpuszczonego w wodzie i glicerolu. Wytworzono je przez napromienianie małymi dawkami promieniowania gamma, prowadzącymi do usieciowania PVA, a następnie przygotowane materiały zamrażano w temperaturze -20°C przez 2 godziny i rozmrażano w temperaturze 4°C przez godzinę. Cykl zamrażania i rozmrażania powtarzano wiele razy, aby otrzymać hydrożele o różnych właściwościach mechanicznych. Sprawdzone ich cytotoksyczność na mysich fibroblastach L929. Wyniki testu MTT sugerują, że ekstrakt hydrożelu był nietoksyczny w porównaniu z jałową gazą. Hydrożel PVA/chitozan/glicerol może przyspieszać proces gojenia ran o pełnej grubości w modelu szczurzym. Już w 11. dniu po operacji stosowanie hydrożelu przyniosło oczekiwane skutki gojenia, zaobserwowano powstanie dojrzałej warstwy naskórka [110].

Zespół Sunga opracował opatrunek z minocykliną o wzmocnionym działaniu leczniczym. Usieciowane folie hydrożelowe przygotowano z PVA i chitozanu metodą liofilizacji. Następnie oceniono ich właściwości żelowe, adsorpcję *in vitro* oraz histologię. Chitozan zmniejszał frakcję żelu, wytrzymałość i stabilność termiczną hydrożelu PVA, jednocześnie zwiększając zdolność pęcznienia, szybkość przepuszczania pary wodnej, elastyczność i porowatość. Włączenie minocykliny nie wpłynęło na właściwości żelu. W teście gojenia ran hydrożel PVA/chitozan z minocykliną przyspieszał gojenie się rany na grzbiecie szczura w porównaniu z produktem konwencjonalnym lub kontrolnym (sterylna gazą). Szybsze gojenie zapewniła antygrzybicza aktywność chitozanu oraz potencjalne działanie lecznicze minocykliny – aktywność antybakteryjna [93].

Udowodniono także, że hydrożele oparte na nanocząstkach chitozanu i Ag regenerują odkładanie się nabłonka i kolagenu, skutecznie przyspieszając gojenie się ran. W tym przypadku nanocząstki Ag działały jako oba wypełniacze w celu poprawy właściwości mechanicznych hydrożelu i środka przeciwdrobnoustrojowego. Mechanizm działania bakteriobójczego polegał na połączeniu rozerwania błony komórkowej i wiązania DNA, zapobiegając replikacji bakterii [67]. Podsumowując, w kilku pracach wykazano, że hydrożele oparte na chitozanie modyfikowane lub niemodyfikowane (środki bakteriobójcze, czynniki wzrostu itp.) odegrały ważną rolę w ranie przez bezpośrednie działanie w różnych fazach procesu gojenia [42, 76].

BŁONY CHITOZANOWE

Wielu naukowców opracowuje innowacyjne opatrunki na bazie chitozanu. Dotychczasowe badania pozwalają stwierdzić, że błony chitozanowe hydrolizowane do chitoooligomerów stymulują prawidłowe odkładanie, składanie i orientację włókien kolagenowych, co odgrywa ważną rolę w bliznowaceniu [43]. Ponadto wyniki histologiczne wskazują, że membrany chitozanowe stymulują migrację komórek zapalnych i decydują o organizacji komórkowej podczas gojenia [11, 65]. Biomateriały chitozanowe mają postać cienkich, przezroczystych i bezbarwnych błon [20]. Dane kliniczne dowodzą, że błony chitozanowe przylegają jednolicie do świeżo zranionej powierzchni skóry. Jest to podstawowa właściwość, którą powinien spełniać materiał opatrunkowy. W przypadku niecałkowitego przylegania powstają wolne przestrzenie wypełnione powietrzem, w których gromadzi się płyn wysiękowy i mogą się namnażać bakterie, powodując infekcję. Muzzarelli odkrył również, że biomacierze chitozanowe wykazują aktywność hemostatyczną, wpływając na kaskadowe reakcje krzepnięcia. W badaniach skrzep krwi powstał między błoną chitozanową a regenerującą się tkanką nabłonkową [68, 84]. Zmniejszają towarzyszące ranom świąd i ból oraz przyspieszają bliznowacenie. Po 10 dniach usuwano membrany z chitozanem, a miejsce zranienia było zagojone, obszar czysty i zdrowy w porównaniu do powszechnie stosowanego impregnowanego bandażu tiulowego Bactigras [7, 31]. Badanie histologiczne, potwierdziło, że epitelizacja została przyspieszona, a odkładanie kolagenu w skórze właściwej pokryło obszar rany [64].

KOMPOZYTY CHITOZANOWE I CHITOZANOWO-ALGINIANOWE

Innym zastosowaniem chitozanu są innowacyjne opatrunki na rany, będące kompozytem błony chitozanowej i chlorowodoru minocydynowego przygotowanego z użyciem komercyjnych folii poliuretanowych (Tegaderm) [5]. Badania prowadzono na ciężkich ranach oparzeniowych szczurów. Sprawdzano wpływ kompozytów na stan i zmianę powierzchni rany. Po dobraniu odpowiednich ilości chlorowodoru miocykliny (2 mg) i stopnia deacetylacji (optymalny 83%) potwierdzono bardzo dobry wpływ kompozytów na proces gojenia, głównie w fazie migracji komórek (fibroblastów i keratynocytów) [18]. Ponadto oceniano wpływ kompozytów chitozanowych z diakrylanem glikolu polietylenowego (PEGDA) na cytotoksyczność fibroblastów mysich. Wykazano, że materiał nie wykazywał cytotoksyczności w kierunku wzrostu linii L929 w warunkach *in vitro*. Przeprowadzono również obserwację skaningową mikroskopią elektronową SEM i potwierdzono, że mikroporowata struktura powierzchni kompozytów chitozan/PEGDA nie powodowała zmian w morfologii, proliferacji i różnicowaniu mysich fibroblastów linii L929. Kompozyty te mogą mieć zastosowanie jako substytut materiału opatrunkowego [111].

Opatrunki na ranę zawierające alginian są dobrze znane, także jako produkty komercyjne [75]. Większość opatrunków na bazie alginianu, zawiera alginian wapnia. Związek ten jest naturalnym hemostatem, który jest przede wszystkim wykorzystywany w krwawiących ranach. Właściwości alginianu do tworzenia żelu wspomagają usuwanie z łatwością opatrunku, nie powodując dodatkowych urazów i niwelują ból pacjenta przy ich zmianie [13]. Alginian zapewnia wilgotność środowiska gojenia, przyspieszając granulację i reepitalizację. Badania kliniczne pacjentów wykazały, że opatrunki z alginianem wapnia przyspieszały gojenie już w ciągu 10 dni w porównaniu do pacjentów z opatrunkiem z gazy parafinowej [30]. Ponadto inne badania z udziałem pacjentów oparzeniowych wykazują, że opatrunki z alginianem wapnia zmniejszały nasilenie bólu oraz były chętniej stosowane przez personel medyczny ze względu na łatwość opieki. Zastosowanie opatrunków okluzyjnych z alginianem wapnia w leczeniu miejsc dawcy przeszczepu skóry eliminowało ból, problem powstawania i wyciekania płynu surowiczego w porównaniu do zwykłego opatrunku okluzyjnego [24].

Ważne było skupienie się wokół hydrożeli chitozanowo-alginianowych stosowanych m.in. w leczeniu oparzeń lub odleżyn. Szczególną ich cechą jest duża zdolność sorpcyjna. Ponadto wykazują odpowiednią elastyczność i wytrzymałość na rozciąganie. Istotne jest również to, że wykazują właściwości bakteriostatyczne przeciw *Escherichia coli*, gdy w kompozycji znajduje się siarczan cynku [38, 104]. Badania przeprowadzone przez japońskich naukowców wykazują skuteczność kompozytu chitozanowo-alginianowego w przyspieszaniu procesu gojenia [107]. Wilgotne środowisko w obrębie rany zostało zapewnione przez hydrokoloidową warstwę opatrunku, utworzoną na bazie alginianu, chitozanu oraz fukoidyny (polisacharydu siarczanowego występującego głównie w wodorostach – ACF-HS). Grupą badaną były myszy z wywołaną cukrzycą, u których na tylnej powierzchni grzbietu utworzono pełnościenne uszkodzenie skóry o średnicy 12 mm. Z rany, na którą nałożono ACF-HS, co kilka dni pobierano materiał do analiz histologicznych. Wyniki badania mikroskopowego pokazały znacznie zaawansowany proces granulacji w ranie i wzmożenie tworzenia kapilar naczyńowych w 4, 9 oraz 14 dniu od nałożenia opatrunku ACF-HS, w porównaniu z ranami zwierząt leczonych opatrunkami hydrokoloidowymi. Wyniki tego eksperymentu wykazują, że opatrunek ACF-HS działał skutecznie w leczeniu ran [81].

W badaniach zespołu Wanga sprawdzano nowe membrany kompleksu polielektrolitu chitozan-alginian (PEC). Testy MTT i NR sugerowały, że błony PEC chitozan-alginian były nietoksyczne na mysich i ludzkich fibroblastach. W porównaniu do konwencjonalnego opatrunku z gazy membrany PEC spowodowały przyspieszenie gojenia ran ciętych szczura, a badania histologiczne wykazały prawidłową i pełną odbudowę naskórka o zrogowaciałej powierzchni, bez stanu zapalnego w skórze właściwej. Na podstawie biokompatybilności i skuteczności gojenia ran, membrany PEC z chitozanem i alginianem można polecić jako substytut stosowany w leczeniu ran [101].

Opatrunek z optymalną kombinacją alginianu i glikolu polietylenowego zawierający synergistyczną kombinację antybiotyku i środka przeciwbólowego badano u ludzi z przewlekłymi niegojącymi się owrzodzeniami. Zaobserwowano, że materiał ten spowodował, że wrzód został oczyszczony i korzystnie wpływał na zmniejszenie zakażenia. Stwierdzono również, że chitozan stopniowo ulega depolimeryzacji uwalniając N-acetylo-D-glukozaminę, która powoduje proliferację fibroblastów, pomaga w uporządkowanym odkładaniu kolagenu i stymuluje podwyższenie poziomu naturalnej syntezy kwasu hialuronowego w miejscu rany. Pomaga w szybszym gojeniu ran i zapobiega bliznom. Jednym z najnowszych materiałów badanych jako potencjalny opatrunek na rany przewlekłe był opatrunek kompozytowy CCA, złożony z chitozanu, alginianu i kolagenu. Badania wykazały, że opatrunek CCA miał dużą porowatość i doskonałą zdolność pęcznienia, co umożliwia wchłanianie wysięku z rany przy jednoczesnym utrzymaniu wilgotnego środowiska gojenia. Sugeruje to, że opatrunek kompozytowy powinien ułatwić agregację płytek i tworzenie skrzepu fibrynowego, a także migrację fibroblastów czy komórek śródbłonka. Wilgotne mikrośrodowisko umożliwia łatwą i bezbolesną zmianę opatrunku bez uszkodzenia nowo powstałej tkanki oraz chroni ranę przed bakteriami [91]. Biomateriał wzmacniał ekspresję EGF, bFGF, TGF- β i CD31 we wczesnym stadium gojenia się ran [106].

FOLIE CHITOZANOWE Z NANOCZĄSTKAMI SREBRA I TLENKIEM CYNKU (ZNO) JAKO OPATRUNKI O WŁAŚCIWOŚCIACH PRZECIWBAKTERYJNYCH

Antybiotykooporność drobnoustrojów jest jednym z głównych problemów w leczeniu ran i postępowaniu z nimi, co prowadzi do powikłań i opóźnionego gojenia. Z tego względu wiele badań koncentruje się na modyfikacji różnych materiałów i surowców nanocząstkami srebra (NCz Ag) [81]. Polegać to może na osadzeniu NCz Ag w nośnikach lub opłaszczaniu nimi innych powierzchni. Dzięki takim modyfikacjom nowo powstałe materiały nabiorą właściwości przeciwwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych, wirusobójczych oraz antystatycznych i impregnujących [109]. W budowie nanocząstki srebra obserwuje się 20–15 000 atomów pierwiastka. Działanie biobójcze możliwe jest dzięki wpływowi srebra na uszkodzenie błon komórkowych, denaturację białek, generowanie reaktywnych form tlenu, hamowanie replikacji DNA i zakłócenie syntezy niektórych białek [94, 107]. Działanie bakteriobójcze NCz Ag zależne jest od składu ściany komórkowej bakterii. Obecność w ścianie komórkowej peptydoglikanu zmniejsza wrażliwość bakterii na działanie srebra, tak więc bakterie Gram-ujemne są bardziej podatne na toksyczne działanie NCz Ag niż Gram-dodatnie [41, 69]. Ponadto prowadzono badania, które wykazały, że tworzenie połączeń NCz Ag z lekami przeciwbakteryjnymi, takimi jak amoksycylina, penicylina G czy kindamycyna wzmacniają ich działanie [90].

W ostatnich latach, w celu ulepszenia działań przeciwdrobnoustrojowych, naukowcy skupili się na osadzeniu nanocząstek srebra w warstwie chitozanu, przez syntezę *in situ* nanocząstek z prekursora lub przez bezpośrednie dodanie nanocząstek i homogenizację [3, 58]. Asymetryczne membrany chitozanowe o przedłużonej zdolności przeciwdrobnoustrojowej z nanosrebrem zaprojektowano tak, aby spełniały wymagania dobrego opatrunku, tj. przepuszczalność tlenu, kontrolowane odparowywanie pary wodnej i drenaż wysięków rany. Zbadano, że asymetryczna błona chitozanowa działa jako opatrunek kontrolujący stan rany i uwalniający jony srebra w przedłużony sposób [64]. Chociaż opatrunki chitozanowe zostały opracowane w celu rozwiązania problemu gojenia ran przewlekłych, nie zawsze są skuteczne w kontrolowaniu krwawienia i działania bakteriobójczego. Ong i wsp. przeprowadzili badania, które miały na celu udoskonalenie opatrunku chitozanowego przez suplementację prokoagulantem. Syntetyzowano chitozan zawierający różne typy i ilości polifosforanów, a ich właściwości hemostaticzne oceniono *in vitro*. Optymalny preparat polifosforanu chitozanu ze srebrem przyspieszał krzepnięcie krwi, zwiększał adhezję płytek i bardziej działał prokoagulatoryjnie w porównaniu do samego chitozanu [69, 74].

Na podstawie danych literaturowych wiadomo, że tlenek cynku ZnO budzi ogromne zainteresowanie ze względu na dużą aktywność fotokatalityczną, stabilność oraz właściwości antybakteryjne i znikomą toksyczność [21, 103]. W związku z tymi cechami naukowcy opracowali folie chitozanowe z nanosrebrem i tlenkiem cynku metodą transformacji zlewowej. Badania wykazały, że produkt miał bardzo dobrą aktywność przeciwbakteryjną przeciwko szczepom: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* oraz aktywność przeciwwgrzybiczą działającą na: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhizopus* i drożdże [52]. Badania Vicentiego i wsp. również potwierdziły, że folie chitozanowe z ZnO wykazują lepszą aktywność antybakteryjną, a to pozwala stwierdzać, że materiały te mogą być stosowane jako opatrunki hydrofilowe i oparzeniowe [70].

GĄBKICHITOZANOWE

Gąbki są miękkimi i elastycznymi materiałami o dobrze połączonej strukturze mikroporów. Ze względu na unikalne cechy strukturalne, bardzo dobrze wchłaniają płyny oraz oddziałują z komórkami dzięki hydrofilowości. Jednak takie materiały są niewystarczająco trwałe mechanicznie w ciągu trwania całego procesu gojenia [89]. Z powodu tych właściwości gąbki mogą być skutecznie stosowane jako materiał leczniczy do ran oparzeniowych. W oparzeniach III stopnia zniszczeniu ulega cała grubość struktury skóry. Jednym ze sposobów leczniczych jest zabieg przeszczepienia cienkiej warstwy zdrowej skóry z własnego ciała pacjenta w miejscu rany. Aby chronić ubytek skóry przed infekcjami i odwodnieniem w okresie między hospitalizacją a przeszczepieniem, rana musi być odseparowana od środowiska zewnętrznego [62]. Inwazja bakteryjna może sprawić, że rana nie będzie się nadać do przeszczepu ze względu na rozwój zakażenia.

Opatrunek na ranę, który ma w jednej z warstw strukturę podobną do gąbki, może spełniać takie warunki jak: wymiana gazowa, ochrona rany przed infekcją i odwodnieniem [29]. Zalety stosowania gąbek to utrzymywanie wilgotnego środowiska rany oraz duża zdolność pęcznienia. Materiał w postaci gąbki można wzbogacić o środki przeciwdrobnoustrojowe. Zastosowanie sulfodiazyny srebra zapobiegało infekcjom bakteryjnym w ranie. Badania histologiczne potwierdziły wpływ materiałów na proliferację fibroblastów i wyraźną redukcję komórek zakaźnych [49]. Denkabs i wsp. opracowali gąbki chitozanowe z zamkniętym w środku modelowym antybiotykiem (norfloksacyną). Przygotowane gąbki miały strukturę włóknistą. Sprawdzano ich zdolność pęcznienia, właściwości uwalniania antybiotyku w warunkach *in vivo* oraz aktywność przeciwbakteryjną. Zaobserwowano, że współczynnik pęcznienia zmniejszał się wraz ze wzrostem gęstości sieciowania. Stwierdzono, że uwalnianie norfloksacyny jest zapoczątkowane przez pęcznienie, a uwalnianie leku zachodzi na zasadzie kontrolowanej dyfuzji. Ponadto udowodniono, że aktywność przeciwbakteryjna była wprost proporcjonalna do szybkości uwalniania leku. Powyższe badania pozwalają twierdzić, że opatrunki w postaci gąbek można stosować jako materiał opatrunkowy [23].

OPATRUNKI NA BAZIE CHITYNY I CHITOZANU STOSOWANE W GOJENIU RAN

Pierwszym komercyjnym opatrunkiem na bazie chityny był Beschitin[®], który wprowadzono w 1982 r. na rynek japoński. Miał postać włókniny pobudzającej proces ziarninowania. Mimo udowodnionego działania na przyspieszanie procesu gojenia, chityny i jej pochodnych, wysoki koszt związany z certyfikacją wyrobów opartych na ich bazie i realna możliwość niepowodzenia mogą decydować o małej popularności tego typu wyrobów w Europie [35].

Stosunkowo dużo badań naukowych dotyczących chityny przeprowadzanych jest w Polsce. Obecnie prowadzi się liczne badania naukowe, projekty badawczo-rozwojowe, czego dowodem są zarówno liczne polskie zgłoszenia patentowe, publikacje naukowe, jak i pierwsze wyroby oparte na chitynie i jej pochodnych wprowadzone na rynek. Pierwszym opatrunkiem na bazie chitozanu w Polsce był opracowany przez łódzką firmę Tricomed S.A. Tromboguard[®]. Został nagrodzony złotym medalem na Międzynarodowych Targach Poznańskich w 2011 r. Tromboguard[®] to opatrunek hemostatyczny służący do udzielania pierwszej pomocy i opatrywania ran urazowych. Wyrób składa się z trzech warstw: kontaktowej – stanowiącej unikalną kombinację składników aktywnych, które znacznie skracają czas krwawienia. Warstwa ta zawiera chitozan i alginiany. Chitozan przez reakcję na powierzchni rany z erytro- i trombocytami znacznie zmniejsza czas krwawienia. Alginian wapnia przyspiesza naturalny proces tworzenia skrzepu, a alginian sodu – chłonec wydzielinę z rany – tworzy na powierzchni opatrunku warstwę żelu, który zapobiega jego przywieraniu do rany. Druga warstwa, tzw. chłonna jest wykonana z wysokochłonnej pianki poliuretanowej, która trwale pochłania i magazynuje w swoich strukturach krew, nawet w warunkach ucisku oraz z warstwy zabezpieczającej – wykonanej z wodoodpornej membrany poliuretanowej, która zabezpiecza zewnętrzną stronę opatrunku przed czynnikami zewnętrznymi, a jednocześnie chroni personel medyczny przed kontaktem [45]. W Tabeli 1 przedstawiono stosowane w ostatnich latach opatrunki komercyjne na bazie chityny i chitozanu.

PODSUMOWANIE

Gojenie ran skórnych jest skomplikowanym procesem, który obejmuje kilka etapów: hemostazy, proliferacji i przebudowy. Artykuł poświęcony jest biomateriałom chitozanowym, które odgrywają istotną rolę w leczeniu

Tabela 1. Zestawienie wybranych opatrunków komercyjnych na bazie chityny i chitozanu [35, 45, 53, 63, 70, 73, 102]

Nazwa opatrunku	Twórca i kraj pochodzenia	Skład	Charakterystyka
Beschitin [®]	Unitika, Japonia	Chityna	Stosowany w leczeniu ran urazowych; pobudza do ziarninowania i zapobiega tworzeniu blizny. Używany jest na rynku japońskim od ponad 20 lat
CELOX RAPID [®]	Opatrunki 112, Polska	Zgranulowany chitozan	Gaza w postaci opatrunku składanego powleczona preparatem hemostatycznym CELOX z aktywnymi granulkami chitozanowymi Chito-R. Chito-R tworzy przyklepny żel, który uszczelnia ranę i w ten sposób hamuje krwawienie, jednocześnie skracając czas ucisku
ChitiPack S [®]	Eisai Co, Japonia	Chityna	Stosowany w ranach pourazowych z dużymi ubytkami tkanek, ma postać gąbki, pobudzającej proces ziarninowania
Chitodine [®]	IMS, Polska	Sproszkowany chitozan z dodatkiem jodyny	Opatrunek wtórny – działanie dezynfekujące i oczyszczające

Nazwa opatrunku	Twórca i kraj pochodzenia	Skład	Charakterystyka
ChitoSeal™	Luna Innovations Inc., Stany Zjednoczone	Chitozan	Postać żelu, składająca się z dodatnio naładowanych cząsteczek chitozanu, który przyciąga ujemnie naładowane krwinki, przyspieszając tworzenie skrzepu
Excel Arrest®	Hemostasis LLC Co, Stany Zjednoczone	Modyfikowany chitozan	Opatrunki KytoCel są bardzo chłonne, dopasowujące się i hemostatyczne; składają się z naturalnych, biodegradowalnych włókien chitozanu
HemCon Dental Dressing PRO®	Hemcon, Stany Zjednoczone	Octan chitozanu	Naładowany elektrostatycznie dodatnio, przyciąga komórki krwi szybko tamując krwotok, zapewnia skuteczną hemostazę i fizyczną antybakteryjną barierę, redukuje ryzyko infekcji
KytoCel®	Aspen Medical, Polska	Acylowana forma chitozanu	KytoCel może być stosowany w leczeniu odleżyn (etap II-IV), wrzodów żylnych, owrzodzeń cukrzycowych
Syvek-Patch®	Marine Polymer Technologies, Stany Zjednoczone	Chityna	Wykorzystuje włókna poli-N-acetyloglukozaminy w unikalnej liofilizowanej trójwymiarowej strukturze tamując krwawienie
Tegasorb®	Hainan Xinlong Non-Wovens Industry, Chiny	Chityna	Materiał zastępczy skóry, materiał opatrunkowy w leczeniu ran urazowych, odleżyn i przewlekłych owrzodzeń
Traumastat®	Ore-Medix, Stany Zjednoczone	Włókna krzemionkowe pokryte chitozanem	Tamuje krwawienia dzięki bardzo dobrym właściwościom sorpcyjnym
Tromboguard®	Tricomed S.A, Polska	Opatrunek hemostatyczny zawierający chitozan i alginany	Stosowany w pierwszej pomocy do opatrywania ran urazowych, skraca czas krwawienia
Vulnosorb®	Tesla-Pharma, Holandia	Kompozycja kolagenu i chitozanu	W postaci chłonnej gąbki zapewnia wilgotne środowisko w ranie

niu ran przewlekłych. Materiały mające jako bazę chitozan działają na wszystkich etapach procesu gojenia. W stadium hemostazy przyspieszają agregację płytek i tworzenie skrzepu fibrynowego. W stadium zapalnym, powodują proliferację neutrofilii i makrofagów, które oczyszczają ranę uwalniając cytokiny w miejscu zranienia. W badaniach wykazano, że chitozan naśladuje natywną macierz zewnątrzkomórkową, zapewnia-

jąc optymalne środowisko rany. Wyniki wskazują, że stosowanie biomateriałów z chitozanem wpływa na wzrost fibroblastów i tworzenie tkanki ziarninowej, ułatwiając proces ponownej epitelizacji, naprawy naskórka i skóry właściwej. Opatrunek medyczny z chitozanem odgrywałby ważną rolę w procesie przyspieszania gojenia, a także zmniejszałby towarzyszący temu procesowi ból, poprawiając skuteczność leczenia pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahsan S.M., Thomas M., Reddy K.K., Sooraparaju S.G., Asthana A., Bhatnagar I.: Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018; 110: 97–109
- [2] Amin M.A., Abdel-Raheem I.T.: Accelerated wound healing and anti-inflammatory effects of physically cross linked polyvinyl alcohol-chitosan hydrogel containing honey bee venom in diabetic rats. *Arch. Pharm. Res.*, 2014; 37: 1016–1031
- [3] An J., Yuan X., Luo Q., Wang D.: Preparation of chitosan-graft-(methyl methacrylate)/Ag nanocomposite with antimicrobial activity. *Polym. Int.*, 2010; 59: 62–70
- [4] Andrea J., Gallini R., Betsholtz C.: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.*, 2008; 22: 1276–1312
- [5] Aoyagi S., Onishi H., Machida Y.: Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds. *Int. J. Pharm.*, 2007; 330: 138–145
- [6] Atala A., Lanza R., Thomson J.A., Nerem R.: Principles of Regenerative Medicine. 2nd Edition. Elsevier, New York 2011
- [7] Azad A.K., Sermsintham N., Chandkrachang S., Stevens W.F.: Chitosan membrane as a wound-healing dressing: characterization and clinical application. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2004; 69: 216–222

- [8] Balakrishnan B., Mohanty M., Umashankar P.R., Jayakrishnan A.: Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials*, 2005; 26: 6335–6342
- [9] Balassa L.L., Prudden J.F.: Applications of chitin and chitosan in wound healing acceleration. W: *Chitin, chitosan and related enzymes*. Red.: J.P. Zikakis, Academic Press, California 1984: 296–305
- [10] Baranwal A., Kumar A., Priyadarshini A., Oggu G.S., Bhatnagar I., Srivastava A., Chandra P.: Chitosan: An undisputed bio-fabrication material for tissue engineering and bio-sensing applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018; 110, 110–123
- [11] Biagini G., Muzzarelli R.A., Giardiono R., Castaldini C.: Biological material for wound healing. W: *Advances in chitin and chitosan*. Red.: C.J. Brine, P.A. Sanford, J.P. Zikakis, Elsevier Science Publishers, London 1992: 16–23
- [12] Bielefeld K.A., Amini-Nik S., Alman B.A.: Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2013; 70: 2059–2081
- [13] Blaker J.J., Nazhat S.N., Boccaccini A.R.: Development and characterization of silver-doped bioactive glass-coated sutures for tissue engineering and wound healing applications. *Biomaterials*, 2004; 25:1319–1329
- [14] Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N., Eccleston G.M.: Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *J. Pharm. Sci.*, 2008; 97: 2892–2923
- [15] Boucard N., Viton C., Agay D., Mari E., Roger T., Chancerelle Y.: The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns. *Biomaterials*, 2007; 28: 3478–3488
- [16] Broughton G.2nd, Janis J.E., Attinger C.E.: Wound healing: an overview. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006; 117: 1e-5-32e-5
- [17] Brown B.N., Ratner B.D., Goodman S.B. Amar S., Badylak S.F.: Macrophage polarization: An opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine. *Biomaterials*, 2012; 33: 3792–3802
- [18] Chen R.N., Wang G.M., Chen C.H., Ho H.O., Sheu M.T.: Development of N,O-(carboxymethyl) chitosan/collagen matrixes as a wound dressing. *Biomacromolecules*, 2006; 7: 1058–1064
- [19] Chen Z., Mo X., He C., Wang H.: Intermolecular interactions in electrospun collagen chitosan complex nanofibers. *Carbohydr. Polym.*, 2008; 72: 410–418
- [20] Chung L.Y., Schmidt R.J., Hamlyn P.F., Sagar B.F., Andrews A.M., Turner T.D.: Biocompatibility of potential wound management products: Fungal mycelia as a source of chitin/chitosan and their effect on the proliferation of human F1000 fibroblasts in culture. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1994; 28: 463–469
- [21] Cohen M.L.: The theory of real materials. *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 2000; 30: 1–26
- [22] Dąbrowiecki S.: Fizjologia i patofizjologia procesu gojenia ran. *Pol. Med. Paliatywna*, 2003; 4: 283–297
- [23] Denkbaş E.B., Öztürk E., Özdemir N., Keçeci K., Agalar C.: Norfloxacin-loaded chitosan sponges as wound dressing material. *J. Biomater. Appl.*, 2004; 18: 291–303
- [24] Disa J.J., Alizadeh K., Smith J.W., Hu Q., Cordeiro P.G.: Evaluation of a combined calcium sodium alginate and bio-occlusive membrane dressing in the management of split-thickness skin graft donor sites. *Ann. Plast. Surg.*, 2001; 46: 405–408
- [25] Fornalski J.: Gojenie się ran z bliznowaceniem – metody terapeutyczne. *Borgis-Nowa Med.*, 2006; 4: 66–70
- [26] Forrest R.D.: Early history of wound treatment. *J. R. Soc. Med.*, 1982; 75: 198–205
- [27] Furth M.E., Atala A., Van Dyke M.E.: Smart biomaterials design for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials*, 2007; 28: 5068–5073
- [28] Harris T.R., Bransford J.D., Brophy S.P.: Roles for learning sciences and learning technologies in biomedical engineering education: A review of recent advances. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2002; 4: 29–48
- [29] Hinrichs W.L., Lommen E.J., Wildevuur C.R., Feijen J.: Fibrillation and characterization of an asymmetric polyurethane membrane for use as a wound dressing. *J. Appl. Biomater.*, 1992; 3: 287–303
- [30] Hombrey E., Pandya A., Giele H.: Adhesive retention dressings are more comfortable than alginate dressings on split-skin-graft donor sites. *Br. J. Plast. Surg.*, 2003; 56: 498–503
- [31] Howling G.I., Dettmar P.W., Goddard P.A., Hampson F.C., Dornish M., Wood E.J.: The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Biomaterials*, 2001; 22: 2959–2966
- [32] Husain S., Al-Samadani K.H., Najeeb S., Zafar M.S., Khurshid Z., Zohaib S., Qasim S.B.: Chitosan biomaterials for current and potential dental applications. *Materials*, 2017; 10: E602
- [33] Huxley-Jones J., Robertson D.L., Boot-Handford R.P.: On the origins of the extracellular matrix in vertebrates. *Matrix Biol.*, 2007; 26: 2–11
- [34] Ignatova M., Starbova K., Markova N., Manolova N., Rashkov I.: Electrospun nano-fibre mats with antibacterial properties from quaternized chitosan and poly(vinyl alcohol). *Carbohydr. Res.*, 2006; 341: 2098–2107
- [35] Inamdar N.N., Mourya V.: Chitosan and low molecular weight chitosan: Biological and biomedical applications. W: *Advanced Biomaterials and Biodevices*, red.: A. Tiwari, A.N. Nordin. Scrivener Publishing, 2014, 183–242
- [36] Ishihara M., Nakanishi K., Ono K., Sato M., Kikuchi M., Saito Y.: Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials*, 2002; 23: 833–840
- [37] Ishihara M., Ono K., Sato M., Nakanishi K., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Fujita M., Kikuchi M., Kurita A.: Acceleration of wound contraction and healing with a photocrosslinkable chitosan hydrogel. *Wound Repair Regen.*, 2001; 9: 513–521
- [38] Jaikumar D., Sajesh K.M., Soumya S., Nimal T.R., Chennazhi K.P., Nair S.V., Jayakumar R.: Injectable alginate-O-carboxymethylchitosan/nano fibrin composite hydrogels for adipose tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2015; 74: 318–326
- [39] Kagan H.M., Li W.: Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 660–672
- [40] Kifune K.: Clinical application of chitin artificial skin. W: *Advances in chitin and chitosan*. Red.: C.J. Brine, P.A. Sanford, J.P. Zikakis, Elsevier Science Publishers, London 1992: 9–15
- [41] Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., Kim J.H., Park S.J., Lee H.J., Kim S.H., Park Y.K., Park Y.H., Hwang C.Y., Kim Y.K., Lee Y.S., Jeong D.H., Cho M.H.: Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*, 2007; 3: 95–101
- [42] Koehler J., Brandl F.P., Goepferich A.M.: Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *Eur. Pol. J.*, 2018; 100: 1–11
- [43] Kossovich L.Y., Salkovskiy Y., Kirillova I.V.: Electrospun chitosan nanofiber materials as burn dressing. W: *6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010)*. August 1–6, 2010 Singapore. IFMBE Proceedings. Red.: C.T. Lim, J.C.H. Goh, Springer, Berlin, Heidelberg, 2010, 1212–1214
- [44] Krasowski G., Kruk M.: Leczenie odleżyn i ran przewlekłych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 81–89
- [45] Kucharska M., Struszczyk M.H., Niekraszewicz A., Ciechańska D., Witczak E., Tarkowska S., Fortuniak K., Gulbas-Diaz A., Rogaczewska A., Płoszaj I., Pluta A., Gąsiorowski T.: Tromboguard® – first aid wound dressing. *Prog. Chem. Appl. Chitin Its Deriv.*, 2011; 16: 121–130

- [46] Labler L., Mica L., Härter L., Trentz O., Keel M.: Influence of V.A.C.-therapy on cytokines and growth factors in traumatic wounds. *Zentralbl. Chir.*, 2006; 131: S62-S67
- [47] Lanza R., Langer R., Vacanti J.: *Principles of Tissue Engineering*. Elsevier Academic Press, Burlington 2007
- [48] Lau K., Paus R., Tiede S., Day P., Bayat A.: Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp. Dermatol.*, 2009; 18: 921-933
- [49] Lee D.W., Lim H., Chong H.N., Shim W.S.: Advances in chitosan material and its hybrid derivatives: A review. *Open Biomater. J.*, 2009; 1: 10-20
- [50] Lee H.B., Khang G., Lee J.H.: *Polymeric biomaterials*. W: *Biomedical Engineering Fundamentals*, red.: J.D. Bronzino, D.R. Peterson. CRC Press, Boca Raton 2006, 40
- [51] Lee Y.M., Kim S.S., Park M.H., Song K.W., Sung Y.K., Kang I.K.: β -Chitin-based wound dressing containing silver sulfurdiazine. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2000; 11: 817-823
- [52] Li L.H., Deng J.C., Deng H.R., Liu Z.L., Li X.L.: Preparation, characterization and antimicrobial activities of chitosan/Ag/ZnO blend films. *Chem. Eng. J.*, 2010; 160: 378-382
- [53] Liang S., Sun Y., Dai X.: A review of the preparation, analysis and biological functions of chitooligosaccharide. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: E2197
- [54] Liu R., Xu X., Zhuang X., Cheng B.: Solution blowing of chitosan/PVA hydrogel nanofiber mats. *Carbohydr. Polym.*, 2014; 101: 1116-1121
- [55] Lloyd A.W.: Interfacial bioengineering to enhance surface biocompatibility. *Med. Device Technol.*, 2002; 13: 18-21
- [56] Loeb L.: A comparative study of the mechanism of wound healing. *J. Med. Res.*, 1920; 41: 247-281
- [57] Lorenz H.P., Longaker M.T.: *Wounds: Biology, Pathology and Management*. W: *Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*, red.: M. Li, J.A. Norton, R.R. Bollinger, A.E. Chang, S.F. Lowry. Springer, New York 2003, 77-88
- [58] Luo C., Zhang Y., Zeng X., Zeng Y., Wang Y.: The role of poly(ethylene glycol) in the formation of silver nanoparticles. *J. Colloid Interface Sci.*, 2005; 288: 444-448
- [59] Marciniak J.: Biomechaniczne, metaboliczne, bioelektroniczne i kliniczne aspekty złamań. *Praca badawcza Inst. Metaloznawstwa Pol. Śl., Gliwice 1986-1990*
- [60] Marciniak J.: *Biomateriały*. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002
- [61] Martin P.: Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276: 75-81
- [62] Matsuda K., Suzuki S., Isshiki N., Yoshioka K., Wada R., Hyon S.H., Ikada Y.: Evaluation of bilayer artificial skin capable of sustained release of an antibiotic. *Biomaterials*, 1992; 13: 119-122
- [63] Mazurek P., Kuliński S., Gosk J.: Możliwości wykorzystania chityny i chitozanu w leczeniu ran. *Polim. Med.*, 2013; 43: 297-302
- [64] Mi F.L., Wu Y.B., Shyu S.S., Chao A.C., Lai J.Y., Su C.C.: Asymmetric chitosan membranes prepared by dry/wet phase separation: a new type of wound dressing for controlled antibacterial release. *J. Membr. Sci.*, 2003; 212: 237-254
- [65] Minami S.: Effects of chitosan on wound healing. W: *Carbohydrates and carbohydrate polymers: analysis, biotechnology, modification, antiviral, biomedical and other applications*, red.: M. Yalpani. Atl Pr Scientific Pub, 1993, 141-152
- [66] Mohammadzadeh Pakdel P., Peighambaroust S.J.: A review on acrylic based hydrogels and their applications in waste water treatment. *J. Environ. Manage.*, 2018; 217: 123-143
- [67] Mukherjee D., Azamthulla M., Santhosh S., Dath G., Ghosh A., Natholia R., Anbu J., Teja B.V., Muzammil K.M.: Development and characterization of chitosan-based hydrogels as wound dressing materials. *J. Drug Del. Sci. Technol.*, 2018; 46: 498-510
- [68] Muzzarelli R.: *In vivo biochemical significance of chitin based medical items*. W: *Polymeric biomaterials*, red.: S. Dumitriu. Marcel Dekker, Inc., New York 1994: 179-197
- [69] Muzzarelli R.A.: Chitins and chitosan for the repair of wound skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr. Polym.*, 2009; 76: 167-182
- [70] Muzzarelli R.A., El Mehtedi M., Mattioli-Belmonte M.: Emerging biomedical applications of nano-chitins and nano-chitosans obtained via advanced eco-friendly technologies from marine resources. *Mar. Drugs*, 2014; 12: 5468-5502
- [71] Natarajan S., Williamson D., Stiltz A.J., Harding K.: Advances in wound care and healing technology. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2000; 1: 269-275
- [72] National Research Council: *Materials Science and Engineering for the 1990s: Maintaining Competitiveness in the Age of Materials*. The National Academies Press, Washington, DC 1989
- [73] Niekraszewicz A.: Chitosan Medical Dressings. *Fibres Text. East. Eur.*, 2005; 13: 16-18
- [74] Ong S.Y., Wu J., Mochhala S.M., Tan M.H., Lu J.: Development of a chitosan-based wound dressing with improved hemostatic and antimicrobial properties. *Biomaterials*, 2008; 29: 4323-4332
- [75] Paul W., Sharma C.P.: *Polysaccharides: Biomedical Applications*. W: *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, red.: P. Somasundaran. CRC Press, Boca Raton 2004, 507-518
- [76] Pellá M.C., Lima-Tenório M.K., Tenório-Neto E.T., Guilherme M.R., Muniz E.C., Rubira A.F.: Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. *Carbohydr. Polym.*, 2018; 196: 233-245
- [77] Peplow P.V., Chatterjee M.P.: A review of the influence of growth factors and cytokines in *in vitro* human keratinocyte migration. *Cytokine*, 2013; 62: 1-21
- [78] Piłkuła M., Langa P., Kosikowska P., Trzonkowski P.: Komórki macierzyste i czynniki wzrostu w gojeniu ran. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 874-885
- [79] Pittman J.: Effect of aging on wound healing: Current concepts. *J. Wound Ostomy Continence Nurs.*, 2007; 34: 412-417
- [80] Porter S., Clark I.M., Kevorkian L., Edwards D.R.: The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem. J.*, 2005; 386: 15-27
- [81] Potempa M., Jonczyk P., Kandefer B., Szczerba K., Janerka M., Kucharzewski M.: Wpływ chitozanu na gojenie ran u chorych z cukrzycą. *Eduk. Biol. Śr.*, 2017; 4: 32-40
- [82] Qasim S.B., Zafar M.S., Najeeb S., Khurshid Z., Shah A.H., Husain S., Rehman I.U.: Electrospinning of chitosan-based solutions for tissue engineering and regenerative medicine. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: E407
- [83] Rai M., Yadav A., Gade A.: Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.*, 2009; 27: 76-83
- [84] Rao S.B., Sharma C.P.: Use of chitosan as a biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997; 34: 21-28
- [85] Ribeiro M.P., Espiga A., Silva D., Baptista P., Henriques J., Ferreira C., Silva J.C., Borges J.P., Pires E., Chaves P., Correia I.J.: Development of a new chitosan hydrogel for wound dressing. *Wound Repair Regen.*, 2009; 17: 817-824
- [86] Rivera A.E., Spencer J.M.: Clinical aspects of full thickness wound healing. *Clin. Dermatol.*, 2007; 25: 39-48
- [87] Robson M.C., Steed D.L., Franz M.G.: Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr. Probl. Surg.*, 2001; 38: 72-140

- [88] Rochima E., Azhary S.Y., Pratama R.I., Panatarani C., Joni I.M.: Preparation and characterization of nano chitosan from crab shell waste by beads-milling method. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng., 2017; 193: 012043
- [89] Sachlos E., Czernuszka J.T.: Making tissue engineering scaffolds work. Review: The application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. Eur. Cell. Mater., 2003; 5: 29–40
- [90] Shahverdi A.R., Fakhimi A., Shahverdi H.R., Minaian S.: Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Nanomedicine, 2007; 3: 168–171
- [91] Shi X., Fang Q., Ding M., Wu J., Ye F., Lv Z., Jin J.: Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic in vitro study. J. Biomater. Appl., 2016; 30: 1092–1102
- [92] Silver F.H., Christiansen D.L.: Biomaterials Science and Biocompatibility, Springer, New York 1999, 9–26, 62–68
- [93] Sung J.H., Hwang M.R., Kim J.O., Lee J.H., Kim Y.I., Kim J.H., Chang S.W., Jin S.G., Kim J.A., Lyoo W.S., Han S.S., Ku S.K., Yong C.S., Choi H.G.: Gel characterization and *in vivo* evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan. Int. J. Pharm., 2010; 392: 232–240
- [94] Szycher M., Lee S.J.: Modern wound dressings: a systematic approach to wound healing. J. Biomater. Appl., 1992; 7: 142–213
- [95] Szymański P., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E.: Zastosowanie nanotechnologii w medycynie i farmacji. LAB, 2012; 17: 51–56
- [96] Tashiro T.: Antibacterial and bacterium adsorbing macromolecules. Macromol. Mater. Eng., 2001; 286: 63–87
- [97] Tian J., Wong K.K., Ho C.M., Lok C.N., Yu W.Y., Che C.M., Chiu J.F., Tam P.K.: Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. ChemMedChem., 2007; 2: 129–136
- [98] Vanwijck R.: Surgical biology of wound healing. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg., 2001; 156: 175–184
- [99] Vicentini D.S., Smania A.Jr., Laranjeira M.C.: Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers. Mater. Sci. Eng. C, 2010; 30: 503–508
- [100] von Recum A.F., LaBerge M.: Educational goals for biomaterials science and engineering: perspective view. J. Appl. Biomater., 1995; 6: 137–144
- [101] Wang L., Khor E., Wee A., Lim L.Y.: Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: Assessment of incisional wound healing. J. Biomed. Mater. Res., 2002; 63: 610–618
- [102] Wang Y., Zhang L.: Blends and composites based on cellulose and natural polymers. W: Biodegradable Polymer Blends and Composites from Renewable Resources, red.: L. Yu. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey 2008; 129–161
- [103] Wang Z.L.: Zinc oxide nanostructures: growth, properties and applications. J. Phys. Condens. Matter., 2004; 16: R829–R858
- [104] Wiśniewska-Wrona M., Kucharska M., Niekraszewicz A., Kardas I., Ciechańska D., Bodek K.H.: Biokompozyty chitozanowo-alginianowe w postaci filmów do leczenia odleżyn. Polimery Med., 2010; 40: 57–64
- [105] Wu T., Zivanovic S., Draughon F.A., Conway W.S., Sams C.E.: Physicochemical properties and bioactivity of fungal chitin and chitosan. J. Agric. Food Chem., 2005; 53: 3888–3894
- [106] Xie H., Chen X., Shen X., He Y., Chen W., Luo Q., Ge W., Yuan W., Tang X., Hou D., Jiang D., Wang Q., Liu Y., Liu Q., Li K.: Preparation of chitosan-collagen-alginate composite dressing and its promoting effects on wound healing. Int. J. Biol. Macromol., 2018; 107: 93–104
- [107] Xu J., Han X., Liu H., Hu Y.: Synthesis and optical properties of silver nanoparticles stabilized by gemini surfactant. Colloids Surf., A, 2006; 273: 179–183
- [108] Yamanaka M., Hara K., Kudo J.: Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. Appl. Environ. Microbiol., 2005; 71: 7589–7593
- [109] Yanagibayashi S., Kishimoto S., Ishihara M., Murakami K., Aoki H., Takikawa M., Fujita M., Sekido M., Kiyosawa T.: Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice. Biomed. Mater. Eng., 2012; 22: 301–310
- [110] Yang X., Yang K., Wu S., Chen X., Yu F., Li J., Ma M., Zhu Z.: Cytotoxicity and wound healing properties of PVA/ws-chitosan/glycerol hydrogels made by irradiation followed by freeze-thawing. Radiat. Phys. Chem., 2010; 79: 606–611
- [111] Yarden Y.: The EGRF family and its ligands in human cancer: Signalling mechanisms and therapeutic opportunities. Eur. J. Cancer, 2001; 37: S3–S8
- [112] Zhang X., Yang D., Nie J.: Chitosan/polyethylene glycol diacrylate films as potential wound dressing material. Int. J. Biol. Macromol., 2008; 43: 456–462
- [113] Zhou Y., Yang D., Chen X., Xu Q., Lu F., Nie J.: Electrospun water-soluble carboxyethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) nanofibrous membrane as potential wound dressing for skin regeneration. Biomacromolecules, 2008; 9: 349–354

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.