

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-242-10-92-97>

Оценка цитотоксичности и кислотности новых полимерных мембран для укрепления кишечных анастомозов

Липатов В.А.¹, Северинов Д.А.¹, Кудрявцева Т.Н.², Додонова С.А.¹, Крюков А.А.¹, Падалкина О.В.¹, Северинова Е.Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный университет», (ул. Радищева, д. 33, Курск, 305000, Россия)

Для цитирования: Липатов В.А., Северинов Д.А., Кудрявцева Т.Н., Додонова С.А., Крюков А.А., Падалкина О.В., Северинова Е.Е. Оценка цитотоксичности и кислотности новых полимерных мембран для укрепления кишечных анастомозов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(10): 92–97 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-92-97

✉ Для переписки:

Северинов

Дмитрий

Андреевич

dmitriy.severinov.93

@mail.ru

Липатов Вячеслав Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ Экспериментальной медицины
Северинов Дмитрий Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования

Кудрявцева Татьяна Николаевна, к.хим.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза

Додонова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и фундаментального канцерогенеза НИИ экспериментальной медицины

Крюков Алексей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, заведующий лабораторией биохимии и фундаментального канцерогенеза НИИ экспериментальной медицины

Падалкина Ольга Владиславовна, клинический ординатор первого года обучения по специальности «Детская хирургия» кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования

Северинова Екатерина Евгеньевна, ассистент кафедры сестринского дела

Резюме

Цель исследования. В эксперименте *in vitro* оценить цитотоксичность и водородный показатель (кислотность) водной вытяжки разработанных коллективом авторами новых образцов полимерных хирургических мембран, предназначенных для профилактики несостоятельности кишечных анастомозов.

Материалы и методы. Материалами настоящего исследования стали новые образцы многокомпонентных полимерных мембран, разработанных на базе ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (5 групп, отличающихся добавлением различных антибактериальных средств, контрастного вещества) и мембрана имплантируемая биополимерная ЭластоПОБ (АО «БИОМИР сервис», Россия). Проводили оценку водородного показателя (кислотности) водной вытяжки (pH) мембран в шести группах исследования. А также оценивали влияние мембран на пролиферативную активность фибробластов с помощью МТТ-теста. Полученные в ходе исследования данные подвергались статистической обработке с применением методик описательной и вариационной статистики (Me [25;75]). Достоверность отличия значений pH определяли с помощью критерия Крускала-Уолиса в ($p \leq 0,05$), в случае МТТ-теста использовали дисперсионный анализ.

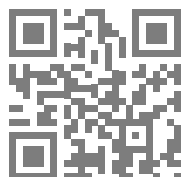
Результаты. При сравнительной оценке изменения уровня pH водной вытяжки выявлены статистически значимые отличия в экспериментальных группах № 3, 4, 5 (значения которых не превышают 8) со значениями группы № 6 (более 9) ($p \leq 0,05$). При проведении МТТ-теста выявлены статистически значимые отличия между контрольной группой (дистиллированная вода) и группами № 1 – без внесения антибактериальных средств и контрастного вещества ($p = 0,000032$) и № 2 ($p = 0,000029$) – с добавлением Левофлоксацина. Образцы указанных групп влияют на пролиферативную активность фибробластов, угнетая её на 13,75% и 16,25% соответственно.

Заключение. При проведении МТТ-теста образцы (групп № 3–5), содержащие Йогексол, Левофлоксацин+Йогексол и Метронидазол не влияют на пролиферативную активность фибробластов, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего тестирования и последующего клинического применения. При этом pH образцов групп № 3–5 также имеют более низкие значения в сравнении с группами № 1–2, 6.

Ключевые слова: хирургическая мембрана, биodeградируемая мембрана, кишечный анастомоз, кислотность, цитотоксичность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PDUNJQ





Evaluation of cytotoxicity and acidity of developed polymer membranes for intestinal anastomoses

V.A. Lipatov¹, D.A. Severinov¹, T.N. Kudryavtseva², S.A. Dodonova¹, A.A. Kryukov¹, O.V. Padalkina¹, E.E. Severinova¹

¹ Kursk State Medical University (3, K. Marx str., Kursk, 305041, Russia)

² Kursk State University, (33, Radishcheva str., Kursk, 305000, Russia)

For citation: Lipatov V.A., Severinov D.A., Kudryavtseva T.N., Dodonova S.A., Kryukov A.A., Padalkina O.V., Severinova E.E. Evaluation of cytotoxicity and acidity of developed polymer membranes for intestinal anastomoses. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(10): 92–97. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-242-10-92-97

✉ **Corresponding author:**

Dmitry A. Severinov
dmitriy.severinov.93@mail.ru

Vycheslav A. Lipatov, Prof, MD, PhD, professor of operative surgery and topographic anatomy department, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of Research Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0000-0001-6121-7412, Researcher ID: D-8788-2013, Scopus Autor ID: 6603948707

Dmitry A. Severinov, PhD, associate professor of the department of pediatric surgery and pediatrics, Institute of Continuing Education; ORCID: 0000-0003-4460-1353. Researcher ID: G-4584-2017. Scopus Autor ID: 57192996740

Tatyana N. Kudryavtseva, PhD, associate professor, senior researcher, research laboratory of organic synthesis; ORCID: 0000-0003-1009-3004

Svetlana A. Dodonova, PhD, associate professor of the department of pathological physiology, senior researcher of the laboratory of biochemistry and fundamental carcinogenesis of the research institute of experimental medicine; ORCID: 0000-0001-8491-3082

Alexey A. Kryukov, PhD, associate professor of the department of pathological physiology, head of the laboratory of biochemistry and fundamental carcinogenesis of the research institute of experimental medicine; ORCID: 0000-0002-3181-7828

Olga V. Padalkina, clinical resident of the first year of study in the specialty "Pediatric Surgery" of the department of pediatric surgery and pediatrics, Institute of Continuing Education; ORCID: 0009-0004-1959-2306

Ekaterina E. Severinova, Assistant of the Department of Nursing; ORCID: 0000-0002-7357-6612

Summary

Research Objective: In vitro experiment, evaluate the cytotoxicity and acidity of the water extract of new samples of polymer surgical membranes developed by the authors, designed to prevent intestinal anastomosis failure.

Materials and methods. The materials of this study were new samples of multicomponent polymer membranes developed on the basis of KSMU o (5 groups differing in the addition of various antibacterial contrast agents) and an implantable bio-polymer ElastoPOB membrane (BIOMIR Service JSC, Russia). The acidity of the aqueous extract (pH) of the membranes was evaluated in six study groups. The effect of membranes on the proliferative activity of fibroblasts was also evaluated using an MTT test. The data obtained during the study were statistically processed using descriptive and variational statistics (Me [25; 75]). The significance of the difference in pH values was determined using the Kruskal-Wallis test in ($p \leq 0.05$), in the case of the MTT test, analysis of variance was used.

Results. A comparative assessment of the change in the pH level of the water extract revealed statistically significant differences in experimental groups No. 3, 4, 5 with the values of group No. 6 ($p \leq 0.05$). Statistically significant differences were found between the control group (distilled water) and groups No. 1 ($p = 0.000032$) and No. 2 ($p = 0.000029$). Samples of these groups affect the proliferative activity of fibroblasts, inhibiting it by 13.75% and 16.25%, respectively. At the same time, no statistically significant effects on the proliferative activity of fibroblasts were found when assessing the cytotoxic effect of samples of groups No. 3–6.

Conclusion. When conducting an MTT test, samples containing Yogexol, Levofloxacin and Metronidazole do not affect the proliferative activity of fibroblasts, which allows us to recommend for further comprehensive testing. At the same time, the pH of samples of groups No. 3–5 also have lower values compared to groups No. 1–2, 6.

Keywords: surgical membrane, biodegradable membrane, intestinal anastomosis, acidity, and cytotoxicity

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

Введение

Всестороннее изучение раневого процесса во многом расширило представления о патофизиологических механизмах, которые происходят в зоне кишечных анастомозов [1, 2]. Процессы заживления в области кишечного шва ранее соотносили с регенерацией тканей при повреждениях кожи, несмотря на очевидные анатомические различия [3, 4]. Раневой процесс включает в себя множество биохимических реакций и характеризуется высокой метаболической активностью тканей. В мировой литературе отмечен опыт оценки биохимических показателей, которые косвенно могут свидетельствовать об особенностях течения раневого процесса, определения его фазы, а также, что немало важно, ранней диагностики осложнений в послеоперационном периоде (в частности, несостоятельности анастомозов) [5, 6]. К таким показателям относят С-реактивный белок, интерлейкины, фактор некроза опухолей, лактат, пируват, электролиты [7]. При этом ключевая роль в регуляции биохимических процессов заживления принадлежит водородному показателю (кислотности) среды, на которую могут влиять такие факторы, как характер микрофлоры, температура окружающей среды, кровоснабжение тканей и их оксигенация, скорость утилизации продуктов распада, характер раневого отделяемого. Существенную роль в процессах, направленных на восстановление целостности кишечной стенки, играют клеточные популяции фибробластов [8, 9]. Но влияние pH среды на функциональную активность фибробластов исследовано недостаточно, а вопрос о роли каждого отдельного слоя кишечной стенки в процессе заживления анастомоза до сих пор остаётся предметом дискуссий [3].

Механическое укрепление анастомоза для профилактики несостоятельности с помощью

поддерживающего материала (гели, клеи, хирургические плёнки, мембраны) становится одним из востребованных методов герметизации кишечного шва в современной абдоминальной хирургии [10]. При разработке такого рода изделий следует учитывать бактериальную заселённость кишечника. Условно-патогенная микрофлора в состоянии скомпроментированной кишечной стенки (странгуляция, перитонит) может способствовать ускорению деструкции мембран. Поэтому при производстве последних стоит рассмотреть возможность о внесении в их состав антибактериальных препаратов [11].

При этом низкая реактогенность (биоинертность) тканей остаётся важнейшим свойством материалов, применяемых в медицине. Именно поэтому оценка явных токсических эффектов имплантируемых в организм изделий определяет посредством специфических тестов на этапе опытов *in vitro*, и является неотъемлемым этапом разработки инновационных изделий [12, 13].

Несмотря на достижения биомедицины, остаются потенциальные факторы риска развития воспалительных изменений и несостоятельности кишечного анастомоза при использовании различных изделий медицинского назначения [14, 15]. Поэтому разработка биodeградируемых многокомпонентных полимерных мембран (ПМ) с антибактериальными средствами является актуальным направлением современной биотехнологии и хирургии.

Цель исследования: в эксперименте *in vitro* оценить цитотоксичность и водородный показатель (кислотность) водной вытяжки разработанных коллективом авторами новых образцов ПМ, предназначенных для профилактики несостоятельности кишечных анастомозов.

Материалы и методы

В качестве материалов исследования использовали образцы многослойных ПМ, разработанных коллективом авторов (группы № 1–5) (патент РФ № 2813120 «Хирургическая полимерная мембрана»

от 06.02.2024 г.), а также образцы мембраны имплантируемой биополимерной ЭластоПОБ (изделия, используемого в клинической практике) (табл. 1) – контрольная группа.

Таблица 1.
Характеристика исследуемых материалов и групп исследования, мг/см²
Примечание:
ПВП – Поливинилпирролидон, Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы
Table 1.
Characteristics of the studied materials and study groups, mg/cm²

Группа	Производитель	1 слой	2 слой	3 слой
1	Лаборатория экспериментальной хирургии и онкологии, испытательная лаборатория медицинских изделий НИИ ЭМ КГМУ, НИЛ органического синтеза КГУ	Na-КМЦ 9,4±0,2	Альгинат Na 9,3±0,3	ПВП 5,0±0,1
2		Na-КМЦ + Левофлоксацин 9,4±0,2/	Альгинат Na 9,3±0,3	ПВП 5,0±0,1
3		Na-КМЦ 9,4±0,2	Альгинат Na + Йогексол 9,3±0,3/4,8±0,2	ПВП 5,0±0,1
4		Na-КМЦ 9,4±0,2	Альгинат Na + Йогексол 9,2±0,3/4,8±0,2	ПВП + Левофлоксацин 5,0±0,1/0,73±0,07
5		Na-КМЦ + гиалуроновая кислота (смесь) 9,7±0,2	Альгинат Na 10,2±0,3	ПВП + Метронидазол 4,2±0,2/1,8±0,2
6	АО «БИОМИР сервис», Россия	Мембрана имплантируемая биополимерная ЭластоПОБ (бактериальный сополимер полиоксипропиридата с валератом, полиэтиленгликоль)		

Методика определения водородного показателя вытяжки растворов (pH)

Для проведения исследования из каждого образца исследуемых ПМ вырезали фрагменты одинаковой массой (0,2 г), затем измельчали и растворяли в дистиллированной воде (25 г), получали растворы с концентрацией 0,8%. Стаканы с образцами выдерживали

в инкубаторе IGS60 в течение 4 часов при температуре +37°C. Оценку pH приготовленных растворов производили с помощью лабораторного погружного измерителя качества воды WaterLiner-WMM-97. В каждой группе проводили по 10 измерений.

Подготовка растворов тестируемых образцов к МТТ

Навеску образца ПМ помещали в бюкс, затем вносили дистиллированную воду (контрольная группа в данной серии эксперимента), массу каждой порции фиксировали на аналитических весах с точностью до десяти тысячных. Первые 2–3 порции воды поглощались пленкой без образования раствора (за счет набухания ПМ). После каждого добавления воды смесь оставляли на 2 дня в закрытом бюксе для достижения равновесия в системе. Полученные растворы перемешивали стеклянной палочкой после прибавления последней порции воды.

Использовали клеточную линию BJ TERT (модифицированная линия первичных фибробластов человека, полученная путем введения специфического генетического элемента – человеческого каталитической субъединицы фермента теломеразы (hTERT). Культивирование клеток проводили в обработанных промышленным способом чашках Петри (диаметром 10 см) в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Global Kang Biotechnology, Китай), 146 мг глутамина, 1% пенициллина, 1% стрептомицина. Чашки Петри с клетками содержали в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия) в стандартных контролируемых условиях (5% CO₂, 37°C). Пассаж клеток осуществляли каждые 7 дней по стандартному протоколу с использованием буфера DPBS, 0,25% раствора трипсина-ЭДТА, замену среды проводили каждые 3 дня. После чего суспензию, содержащую клетки (1,0 × 10⁵/мл), помещали в 24-луночные планшеты. Внесение исследуемых веществ осуществляли через 24 часа от момента засева клеток (конфлюэнтность составляла ≈ 70%). После внесения веществ, продолжали инкубирование в течение 72 часов.

Затем культуральную среду удаляли, в каждую лунку добавляли 350 мкл 3% МТТ-реагента и инкубировали в течение 30 минут при температуре 37°C в термостате. Затем сливали рабочий раствор МТТ и добавляли 300 мкл диметилсульфоксида для растворения формазана, выпавшего в осадок. Выдерживали 5 минут на качающемся шейкере (Elmi-S4, Латвия) при комнатной температуре. После чего содержимое лунок переносили в 96-луночный планшет для измерения оптической плотности (optical density – od) при длине волны 540 нм на спектрофотометре (Multiscan Labsystems, Финляндия) [11].

Статистическую обработку полученных данных МТТ проводили с использованием программы «Statistica 12.0». Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмагорова-Смирнова. Поскольку распределение значений не отличалось от нормального, для дальнейших расчетов использовали методы параметрической статистики. Значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критерия one-way ANOVA, для выявления межгрупповых различий в качестве post-hoc анализа использовали тест Даннетта. Статистическую значимость различий (p-value) принимали при значении p < 0,05. При сравнении полученных значений pH в связи с малой выборкой (n < 30) в экспериментальных группах и отличным от нормального распределением выборки по критерию Шапиро-Уилка для определения достоверности отличий средних применяли непараметрический критерий Крускала-Уолиса для множественных сравнений (6 групп исследования).

Результаты исследования

При сравнительной оценке изменения уровня pH водной вытяжки (табл. 2) выявлены статистически значимые отличия в экспериментальных группах № 3, 4, 5 со значениями группы № 6 (p ≤ 0,05) (табл. 3).

Так, значения pH образцов группы № 3 статистически значимо отличается от значений группы № 6 – меньше на 1,2, у образцов группы № 4 значения pH меньше на 1,11, а в группе № 5 – меньше на 1,28 соответственно (табл. 3). При межгрупповом сравнении статистически значимые отличия определяются среди образцов группы № 2 и № 3, а также между группами № 1, № 2 и группой № 5. Значения pH образцов группы № 2 незначительно превышает значения образцов группы

№ 3 (на 0,34) и образцов группы № 5 (на 0,339). Водородный показатель образцов группы № 1 так же незначительно превышает значения pH образцов № 5 (на 0,24).

Дисперсионный анализ показал наличие статистически значимых отличий значений между контрольной группой (дистиллированная вода) и группами № 1 (p = 0,000032) и № 2 (p = 0,000029). Так, образцы указанных групп влияют на пролиферативную активность клеточной линии BJ TERT, угнетая ее на 13,75% и 16,25% соответственно. Вместе с тем при оценке цитотаксического действия образцов групп № 3–6 статистических значимых влияний на пролиферативную активность фибробластов обнаружено не было.

Таблица 2.

Значения уровня pH
водной вытяжки тестируе-
мых ПМ

Table 2.

In vitro pH values of polymer
membrane samples

Группа №	1	2	3	4	5	6
Me	8,00	8,15	7,81	7,93	7,76	9,04
25	7,99	8,14	7,80	7,92	7,75	9,02
75	8,06	8,15	7,82	7,94	7,76	9,07

Таблица 3.

Результаты сравнения до-
стоверности значений pH
водной вытяжки тестируе-
мых ПМ

Примечание.

Знаком «*» отмечены
статистически значимые
значения (при $p < 0,05$)

Table 3.

Results of comparison of the
difference in pH of water extract

Группа №	2	3	4	5	6
1	1,0	0,1749	1,0	0,0021*	0,14
2		0,0018*	0,1749	0,0000*	1,0
3			1,0	1,0	0,0000*
4				0,1402	0,0021*
5					0,0000*

Таблица 4.

Результаты МТТ-теста
исследуемых ПМ, od

Table 4.

Results of MTT-Test for
investigational polymeric
membranes, od

Группа	Контроль	1	2	3	4	5	6
Me	0,400	0,345	0,335	0,392	0,371	0,387	0,393
25	0,3945	0,339	0,325	0,376	0,365	0,369	0,371
75	0,405	0,361	0,359	0,413	0,381	0,403	0,411

Обсуждение

Первая стадия раневого процесса сопровождается изменением водородного показателя микроокружения до значений pH = 5,5–6. С течением времени в стадию репаративной регенерации значения pH возрастают до 7. В свою очередь, по данным литературы, для вялотекущего воспалительного процесса, отмечается «защелачивание» окружающей среды (pH = 8) [9]. Однако, учитывая опыт коллег, при изменении уровня pH внутрибрюшного выпота в так называемую «кислую» сторону можно судить о развитии послеоперационных осложнений: локальном воспалении, а также – нарушении герметичности анастомоза [10, 11]. При этом оценка уровня pH перитонеального выпота обладает достаточно высокой чувствительностью (98,7%) и специфичностью (94,7%) [7].

Учитывая данные, полученные в ходе оценки водородного показателя водной вытяжки растворов новых ПМ, можно говорить о некотором смещении pH в щелочную сторону. При этом важно отметить, что у ПМ с добавлением антибактериальных средств и контрастного вещества (группы № 4 и № 5) pH наименьшие. С целью наглядного представления полученных результатов

оценки pH выполнено ранжирование от 1 до 6, где 1 присвоен образцу с наибольшим значением показателя pH, а 6 – с наименьшим. Таким образом по увеличению степени изменения уровня pH (в «кислую» сторону) исследуемые образцы располагаются в следующем порядке: № 6 → № 2 → № 1 → № 4 → № 3 → № 5. Указанная последовательность позволяет судить о возможных изменениях pH непосредственно в зоне анастомоза в последующих экспериментах *in vivo*, а также на характер течения репаративных процессов. При этом, наименьшее влияние на локальное изменение в зоне оперативного вмешательства можно ожидать при применении образцов № 3–5, так как pH при использовании указанных групп близок к изначальному нейтральному значению. При этом образцы контрольной группы, а также полимерные мембраны собственного производства № 1 и № 2, вероятнее всего, будут обеспечивать сдвиг водородного показателя в щелочную сторону в зоне анастомоза, что так же может повлиять на темпы биодеградации ПМ, скорость высвобождения активных веществ, заживления тканей в области вмешательства.

Заключение

Образование спаек в брюшной полости, нарушение герметичности анастомозов, инфекционные осложнения до сих пор остаются актуальными проблемами современной абдоминальной хирургии. В связи с чем область применения полимерных мембран динамично развивается, а использование полимерных материалов в качестве методов механического укрепления зоны кишечного анастомоза становится всё более

востребованным. При этом многокомпонентный состав и особенности структуры полимерных мембран напрямую влияют на их физические и химические свойства, которые способны снизить риск послеоперационных осложнений. Одномоментное высвобождение активного вещества или же его длительное локальное воздействие может привести к нежелательным эффектам и непредсказуемому течению заживления

ран. Изучение влияния полимерных биодegradуемых материалов в условиях *in vitro* представляет возможность для дальнейшего полного понимания особенностей патофизиологических процессов в области хирургического вмешательства и возможности их своевременной коррекции за счёт внесения действующих веществ, таких как антибактериальные средства.

Стоит отметить, что при проведении МТТ-теста образцы, содержащие Йогексол, Левофлоксацин и Метронидазол не влияют на пролиферативную активность фибробластов, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего тестирования и последующего клинического применения. При этом рН образцов групп № 3–5 также имеют более низкие значения в сравнении с группами № 1–2, 6.

Литература | References

- Nazarchuk A.A., Vernygorodskiy S.V., Palii V.G., Nazarchuk G.G. Experimental research of effectiveness of antimicrobial surgical materials containing decamethoxinum. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(1):16–23. (In Russ.) doi: 10.18484/2305–0047.2018.1.16.
Назарчук А.А., Вернигородский С.В., Палий В.Г., Назарчук Г.Г. Экспериментальное исследование эффективности антимикробных хирургических материалов, содержащих декаметоксин. *Новости хирургии*. 2018;26(1):16–23. doi: 10.18484/2305–0047.2018.1.16.
- Dydak K., Junka A., Nowacki G. et al. In vitro cytotoxicity, colonisation by fibroblasts and antimicrobial properties of surgical meshes Coated with Bacterial Cellulose. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4835. doi: 10.3390/ijms23094835.
- Weber M.C., Clees Z., Buck A. et al. Role of the serosa in intestinal anastomotic healing: insights from in-depth histological analysis of human and murine anastomoses. *BJS Open*. 2024;8(5):108. doi: 10.1093/bjsopen/zrae108.
- Kunjalukkal Padmanabhan S., Lamanna L., Friuli M. et al. Carboxymethylcellulose-Based Hydrogel Obtained from Bacterial Cellulose. *Molecules*. 2023;28(2): 1–10. doi: 10.3390/molecules28020829.
- Uppal A., Pigazzi A. New technologies to prevent anastomotic leak. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021;34(6):379–384. doi: 10.1055/s-0041–1735268.
- Xu S., Wang C., Mao R. et al. Surface structure change properties: Auto-soft bionic fibrous membrane in reducing postoperative adhesion. *Bioact Mater*. 2021;12:16–29. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.040.
- Shpak V.V., Pozdnyakov A.A., Cherdantsev D.V. et al. Laboratory monitoring for early diagnostics of anastomotic leak after colon resection. *Modern problems of science and education*. 2018;3:47–55. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.27644.
Шпак В.В., Поздняков А.А., Черданцев Д.В. и др. Особенности лабораторного мониторинга для ранней диагностики несостоятельности толстокишечного анастомоза. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 3: 47–55. doi: 10.17513/spno.27644.
- Markov P.A., Eremin P.S., Gilmudtinova I.R. et al. Effect of composite collagen containing hydrogel on the functional activity of fibroblasts after acid-induced in vitro injury. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2):243–252. (In Russ.) doi:10.29413/ABS.2024–9.2.24.
Марков П.А., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р. и др. Влияние композитного коллагенсодержащего гидрогеля на функциональную активность фибробластов после кислотноиндуцированного повреждения *in vitro*. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):243–252. doi: 10.29413/ABS.2024–9.2.24.
- Andreev A.A., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. et al. Influence of acidity on the dynamics of repair processes in soft tissues. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2017; 10(1): 64–71. (In Russ.) doi: 10.18499/2070–478X- 2017–10–1–64–71.
Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П. и др. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; 10(1): 64–71. doi: 10.18499/2070–478X- 2017–10–1–64–71.
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D. et al. Comparison of cytotoxicity of vascular prostheses in vitro. I.P. Pavlov *Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):183–92. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282183–192.
Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д. и др. Сравнение цитотоксичности синтетических сосудистых протезов *in vitro*. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020; 28(2): 183–192. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282183–192.
- Dolgalev A. A., Boyko E.M., Bobryshev D.V. et al. Evaluation of cytotoxicity of collagen-containing gels on experimental samples of biomaterials. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):74–76. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2025.20012.
Долгалева А.А., Диденко Н.Н., Коваль Н.Н. и др. Исследование цитотоксичности и биосовместимости покрытий для имплантационной хирургии на основе титана на клеточных культурах *in vitro*. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(1):49–51. doi: 10.14300/mnnc.2025.20012.
- Lednev I., Salomatina E., Ilyina S. et al. Development of Biodegradable Polymer Blends Based on Chitosan and Polylactide and Study of Their Properties. *Materials (Basel)*. 2021;14(17):4900. doi: 10.3390/ma14174900.
- Vatanpour V., Pasaoglu M.E., Barzegar H. et al. Cellulose acetate in fabrication of polymeric membranes: A review. *Chemosphere*. 2022;295:133914. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.133914
- Radu E.R., Voicu S.I., Thakur V.K. Polymeric membranes for biomedical applications. *Polymers*. 2023;15:619. doi: 10.3390/polym15030619
- Legonkova O.A., Ogannisyan A.S., Vinokurova T.I. General and specific features of biodegradation of medical implants based on synthetic polymers. *High-tech medicine*. 2020; 7(4):17–25. (In Russ.)
Легонькова О.А., Оганнисян А.С., Винокурова Т.И. Общие и специфические особенности биодеструкции медицинских имплантатов на основе синтетических полимеров. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 7(4):17–25.