

ГИДРОГЕЛИ НА ХИТОЗАН-КОЛЛАГЕНОВОЙ ОСНОВЕ В ЛЕЧЕНИИ РАН ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ

Липатов В.А., Обедков Е.Г.*, Людвиг Л., Обедкова Н.Ю., Недосекин Р.А., Денисов А.А., Андреев П.Ю.
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_1_134

CHITOSAN-COLLAGEN BASED HYDROGELS IN THE TREATMENT OF PARENCHYMATOUS ORGAN WOUNDS

Lipatov V.A., Obedkov E.G.*, Ludwig L., Obedkova N.Ju., Nedosekin R.A., Denisov A.A., Andreev P.Ju.
Kursk State Medical University, Kursk

Резюме. Травмы паренхиматозных органов, затрагивающие высокоvascularизированные органы, такие как печень, селезенка или почки, представляют собой серьезнейшую проблему в хирургической практике, прежде всего из-за их склонности к опасным для жизни кровотечениям, сложной тканевой архитектуры и восприимчивости к инфекциям. Использование биологических полимеров в роли гемостатических агентов имеют определяющее значение как для остановки кровотечения, так и для улучшения процессов регенерации тканей. Препараты на их основе высоко востребованы и интегрированы в военную медицину, гражданскую неотложную помощь, хирургические вмешательства, а также используются при лечении хронических ран. Сшитые хитозан-коллагеновые системы стали прорывным решением в вопросе гемостаза при повреждении паренхиматозных органов.

Ключевые слова: гидрогель, хитозан, коллаген, кровотечение, гемостаз, повреждение паренхиматозных органов.

Abstract. Parenchymatous organ injuries affected highly vascularized organs such as liver, spleen or kidneys, become a major challenge in surgical practice, mainly because of tendency to life-threatening bleeding, complex tissue architecture and susceptibility to infections. Using biological polymers as hemostatic agents is important both for stopping bleeding and improving tissue regeneration. Medicines based on such substances are in high demand, they integrated into military medicine, civilian emergency care, surgical interventions and treatment of chronic wounds. Cross-linked chitosan-collagen systems have become a breakthrough solution for hemostasis in parenchymatous organ injuries. In this article we will demonstrate the latest innovations based on interaction of biological polymers such as chitosan and collagen. We will uncover modern processes of their production, purification and transformation, present a full analysis of pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between hydrogel and spongy collagen-chitosan systems, compare the preclinical data and clinical studies to understand the use of a specific medical form.

Keywords: hydrogel; chitosan; collagen; bleeding; hemostasis; damage to parenchymatous organs.

В современной медицинской науке биологические полимеры имеют определяющее значение как для остановки кровотечения, так и для улучшения процессов регенерации тканей. Препараты на их основе высоко востребованы и интегрированы в военную медицину, гражданскую неотложную помощь, хирургические вмешательства, а также используются при лечении хронических ран. Остановка кровотечения является ключевым условием при оказании первой медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях, особенно при сочетанных травмах, когда своевременная операция может спасти жизнь пострадавшему [1; 2]. Сшитые хитозан-коллагеновые системы стали прорывным решением в вопросе гемостаза за счет своих уникальных взаимодополняемых свойств и значительного потенциала для дальнейшего изучения [3].

Природа биологических полимеров и их свойства

Наиболее эффективным и доступным биополимером, применяемым в составе гемостатических средств, является хитозан. Он зарекомендовал себя благодаря своим уникальным химическим и физическим свойствам, высокой биосовместимости и многогранным механизмам действия [4; 5]. Его применение привело к значительному прогрессу в решении проблемы кровотечений за счет обеспечения более быстрого свертывания

крови, что оптимально подходит для остановки небольших кровотечений, а также демонстрирует перспективность для более широких и сложных областей применений, таких как лечение травм паренхиматозных органов [6; 7]. Хитозан является природным полимером, выделяемым из хитина – линейного полисахарида, состоящего из β -связанных единиц N-ацетилглюкозамина [8]. Хитин, в свою очередь, преимущественно получают из экзоскелетов ракообразных, таких как креветки, крабы и омары, а в качестве альтернативного метода получения хитина можно использовать клеточные стенки грибов рода *Aspergillus*. Плюсом последнего способа получения является снижение аллергенности конечного продукта, это обстоятельство имеет ключевое значение для составов, требующих высокой биосовместимости. Хитозан, полученный из насекомых, является еще одним гипоаллергенным вариантом. В связи с несовершенной технологией выделения, а также все еще мало изученными свойствами хитозан, выделенный именно из насекомых, является наиболее перспективной субстанцией для более детального дальнейшего исследования [9; 10].

Хитозан имеет различные физические свойства: полукристаллическая природа обеспечивает его гибкость, однако, при изменении молекулярной структуры он становится более хрупким, что ограничивает его долговечность в динамических раневых средах; пористая

* e-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

структура способствует всасыванию крови, но чрезмерное набухание может привести к структурному коллапсу, нивелирующему его гемостатическую эффективность [11; 12]. Сшивание с такими агентами, как генипин, повышает стабильность хитозана, но может влиять на его цитотоксичность, что требует четкой оптимизации технологического процесса [13; 14]. Данную химическую модификацию используют при гемостазе ран паренхиматозных органов [15]. Помимо этого, было обнаружено, что именно сшитый хитозан характеризовался увеличением механической прочности на 30% и снижением кровопотери на 25% в модели повреждения печени по сравнению с не модифицированным вариантом [16].

Высокая биосовместимость и биоразлагаемость хитозана делают его идеальным компонентом для гемостатических средств. После применения он ферментативно разрушается под действием лизоцима, что предотвращает его длительное накопление в организме [15]. Основным продуктом распада хитозана является глюкозамин, который по своей природе не токсичен и легко метаболизируется, что подчеркивает его высокую безопасность для применения [12]. Физические свойства хитозана, главным образом высокая вязкость и адгезионная прочность, позволяют ему образовывать когезивный барьер в месте раны, эффективно предотвращая приток крови и способствуя образованию сгустка [17]. Его пористая структура обеспечивает эффективное впитывание жидкости при сохранении структурной целостности, что имеет решающее значение для контроля интенсивности кровотечения при различных условиях [18].

Другим биополимером, обладающим хорошо изученными гемостатическими свойствами, выступает коллаген, который по своей природе является ключевым белком внеклеточного матрикса, наиболее часто выделяемым из кожи крупного рогатого скота и свиней. Реже коллаген получают из тканей морских обитателей – рыб и кальмаров; морской коллаген обладает более высокой биосовместимостью за счет отсутствия антигенов млекопитающих, однако, он термически нестабилен, что ограничивает его применение в высокотемпературных средах [19; 20].

Важным этапом технологии получения коллагена служит его стабилизация, например, пролином и гидроксипролином, что обеспечивает его высокую механическую прочность, но термическую нестабильность при температуре выше 37 °С, что существенно ограничивает его использование при инфицированных ранах [19]. В свою очередь, сшивание с таким агентом, как глутаральдегид, повышает его прочность, но одновременно повышает и токсичность, тогда как использование более безопасных соединений EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид) и NHS (N-гидроксисукцинимид) менее эффективно влияет на прочностные характеристики [21]. По данным исследователей, использование коллагена с перекрестными связями EDC при заживлении ран паренхиматозных органов увеличивает прочностные

параметры на разрыв на 35% и повышает пролиферацию фибробластов на 20% по сравнению с несшитым коллагеном, что обосновывает его применение в составе гидрогелевых композитов [22].

Сравнение эффективности сшитых коллаген-хитозановых систем

Сшитые хитозан-коллагеновые системы представляют собой сложные химические структуры, свойства которых напрямую зависят от архитектуры используемого каркаса (гидрогели или губки), которые доставляют эти биополимеры в область повреждения [23; 24].

Комбинированные губки являются микропористыми сухими матрицами, изготавливаемыми с помощью методов сублимационной сушки или газовой пены. Их большая площадь поверхности и взаимосвязанные поры (100–500 мкм) обеспечивают быстрое впитывание крови и раневого экссудата, создавая физический каркас для агрегации тромбоцитов и стабилизации сгустка [25]. Гидрогели представляют собой трехмерные гидрофильные сети, состоящие из физически или химически сшитых полимеров, которые впитывают воду, сохраняя при этом структурную целостность [26]. Высокий процент содержания воды в их составе (от 70% до 99%) имитирует нативный внеклеточный матрикс (ВКМ), способствует адгезии, миграции и пролиферации клеток. Динамическая пористость, которую имеют гидрогели (поры от нано- до микромасштаба), позволяет контролировать диффузию кислорода и питательных веществ, что критически важно для гемостаза глубоких паренхиматозных ран [27]. Гидрогели проявляют вязкоупругие свойства, которые выдерживают циклические механические нагрузки – например, дыхательные или перистальтические движения, – что крайне важно для таких органов, как печень [4]. Параметры упругости гидрогелей колеблются от 0,1 до 10 кПа, что максимально соответствует упругости мягких паренхиматозных тканей, что снижает их повреждение, вызванные сдвигом. В свою очередь, губки с более высокой жесткостью (10–100 кПа) могут оказывать давление на нежные грануляционные ткани, усугубляя травматизацию [28].

Гидрогели поддерживают влажную среду, удерживая жидкость в 20 раз больше своего веса, предотвращая высыхание и способствуя аутолитическому очищению [23]. Это полностью контрастирует с губками, которые быстро впитывают жидкость, но теряют влагуудержание после насыщения, что приводит к циклу «пир или голод», который нарушает миграцию клеток [29]. Гигроскопичность хитозана в гидрогелях дополнительно усиливает регуляцию жидкости, уравновешивая поглощение экссудата и удержание влаги [30,31]. Гидрогели сохраняют антимикробный эффект хитозана за счет продолжительного контакта, тогда как губки требуют дополнительных агентов (например, наночастиц серебра), что препятствует формированию биопленки [24]. Поликатионная структура хитозана разрушает

бактериальные мембраны посредством электростатических взаимодействий, обеспечивая широкий спектр активности против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* [32]. Гидрогели разрушаются *in situ* с помощью матриксных металлопротеиназ (ММП), тем самым высвобождая фрагменты коллагена, которые действуют как хемоаттрактанты для фибробластов, что уменьшает фиброзное рубцевание. Губки разрушаются прежде всего за счет интенсивного процесса фагоцитоза, оставляя после себя фрагментированный коллаген, что увеличивает образование рубцовой ткани [15; 28].

Гидрогели обладают свойством регулируемого высвобождения лекарств за счет коррекции плотности сшивок: так, гидрогели на основе коллаген-хитозана, сшитые генипином, высвобождают транексамовую кислоту в течение 14 суток, что соответствует переходу раневого процесса от стадии воспаления к пролиферации. Гидрогели обладают локальным воздействием из-за мукоадгезивных свойств, что сводит к минимуму системное воздействие. Губки, напротив, характеризуются взрывным высвобождением лекарственного препарата в течение 24 часов в связи с макропористой структурой, что требует частого повторного их применения и в конечном итоге увеличивает риски системной токсичности [33]. Данные сшитые системы могут фрагментироваться во время движения органов, при этом отмечаются случаи миграции частиц губки в отдаленные лимфатические узлы или сосудистую сеть, что затрудняет послеоперационную визуализацию [31].

Изучаемые сшитые системы имеют различные свойства по иммуногенности: гидрогели имеют минимальную иммуногенность, обусловленную сходством хитозана с гликозаминогликанами; губки, сшитые с помощью глутаральдегида, приобретают свойство цитотоксичности, а также непосредственно участвуют в неферментативных превращениях по синтезу конечных продуктов гликирования (AGE), тем самым усугубляя воспаление в хронических ранах [26].

Клиническая эффективность изучаемых систем различалась по данным регистров пациентов с травмами печени. Больные, которым гемостаз был обеспечен с помощью применения гидрогеля, демонстрировали более низкие показатели повторного кровотечения (5% против 18%) и инфекций в месте хирургического вмешательства (3% против 12%), по сравнению с больными, у которых в качестве местного гемостатического средства применяли губки. Так, адгезия губки к молодой грануляционной ткани часто требует болезненного, травматического удаления, что удлиняет время репаративных процессов [11]. Несмотря на то, что губки значительно дешевле по стоимости, использование гидрогеля снижает долгосрочные расходы за счет минимизации развития осложнений, снижения времени пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, а также курсов антибактериального лечения. Например, анализ затраченных средств и полученных преимуществ у пациентов при травмах селе-

зенки показал экономию в размере 12 000 долларов США на пациента в случаях применения гидрогеля [33].

Гидрогели обладают значительной универсальностью в плане взаимодействия с различными препаратами и тканями организма: они могут быть сшиты с тромбином, криопреципитатом или антибиотиками, что позволяет проводить многокомпонентную терапию; в то время как ограниченная способность губок переносить лекарственные средства не позволяет их использовать в широком спектре применения. Мягкая адгезия гидрогелей идеально подходит для детей с нежными тканями, в то время как использование губок может вызывать риск некроза под давлением у данной категории пациентов [26].

Гидрогели на основе коллаген-хитозановых систем как будущее в лечении ран паренхиматозных органов

Гидрогели на основе системы коллаген-хитозана представляют собой инновацию в лечении ран паренхиматозных органов, являются оптимальным выбором для гемостаза за счет значительного улучшения факторов фармакодинамики, в том числе целевого гемостаза, иммуномодуляции, ангиогенеза и фармакокинетики, а именно контролируемой деградации, локальной доставки действующего вещества. Стоит заметить, что губчатые материалы занимают нишевые роли прежде всего за счет более низкой эффективности при поверхностных повреждениях. Хирургическое сообщество должно способствовать интеграции гидрогелевых систем в протоколы оказания неотложной медицинской помощи и внедрению этой лекарственной формы за счет их высокой эффективности и безопасности, а также уникальных характеристик [34].

Варианты гидрогеля, разработанные на основе композитов хитозан-коллагена, обеспечивают более надежную фиксацию к раневой поверхности, высокую биосовместимость, а также максимальное удобство при использовании [31]. Так, при распылении гидрогелей затрачивается меньший объем материала и обеспечивается полное покрытие раневой поверхности. Использование хитозан-коллагеновых пленок в роли противоспаечных средств в абдоминальной хирургии уменьшает образование послеоперационных спаек на 60%, параллельно способствуя репарации и гемостатическому эффекту в моделях травмы печени [35]. Многие исследования подтверждают то, что гидрогелевые формы идеально подходят для нестабильных паренхиматозных ран, способствуя адаптивности и поддержанию влажной среды заживления [36; 37].

Сшивка коллагена и хитозана в соотношении 25–75% является наиболее оптимальной как для процессов гемостаза, так и для регенерации тканей. Хитозан объемом 75% обеспечивает выраженный гемостатический эффект за счет электростатических взаимодействий с компонентами крови, что доказано проведенными доклиническими исследованиями [35]. В свою очередь, коллаген в объеме 25% обеспечивает структурную целостность, противостоит ферментативному расщеплению и стимулирует пролиферацию фибробластов, необходимую для

образования грануляционной ткани [38]. Коллагеновые волокна стабилизируют структуру гидрогеля, предотвращая его деструкцию, например, при изменении периферического сопротивления сосуда под воздействием повышенного уровня артериального давления, в то время как хитозан обеспечивает быстрое иницирование сгустка. Низкая иммуногенность хитозана минимизирует реакции на инородное тело, в то время как естественное происхождение коллагена обеспечивает биоразлагаемость без фиброзной инкапсуляции [39]. Случаев развития эмболии при использовании этой формулы не было зарегистрировано, что полностью решает исторические проблемы, связанные с применением чистого хитозана. Существуют разработки по интеграции датчиков для мониторинга pH раневой поверхности, которые в режиме реального времени будут фиксировать время высвобождения лекарств в ответ на раздражители, что еще больше оптимизирует выбор системы хитозан-коллагенового комплекса [40].

Последние разработки гидрогелей на основе хитозан-коллагена расширяют области их применения в хирургии прежде всего для гемостаза ран паренхиматозных органов. Данная лекарственная форма сочетает в себе быстрые коагулирующие свойства хитозана со структурными и регенеративными преимуществами коллагена, предлагая синергетический подход к остановке кровотечения и восстановлению тканей [31; 39]. Химическое взаимодействие между хитозаном и коллагеном в гидрогелевых формах обуславливает их способность образовывать стабильную пористую сеть, которая усиливает всасывание крови и образование сгустков, что является более оптимальным для процесса гемостаза. Экспериментальные модели паренхиматозных ран при использовании данного варианта гидрогеля демонстрируют коэффициент набухания 1200% и пористость 85%, что позволяет им впитывать значительные объемы крови, сохраняя при этом структурную целостность: при нанесении на раневую поверхность хитозан поглощает жидкость, концентрируя факторы свертывания и тромбоциты для ускорения образования стабильного сгустка, а его положительный заряд способствует электростатическому взаимодействию с эритроцитами и тромбоцитами, усиливая агрегацию и адгезию [40]. Кроме того, он активирует внутренний путь свертывания, запуская фактор XII, что приводит к образованию тромбина и фибрина, и усиливает функцию тромбоцитов для быстрого формирования тромба [41].

Однако, несмотря на свой значительный потенциал, гидрогели хитозан-коллагена сталкиваются с рядом ограничений и проблем, которые препятствуют их широкому клиническому внедрению. Хитозан, выделенный из экзоскелета ракообразных, может повышать риск развития гиперчувствительности у людей, предрасположенных к аллергии, в то время как хитозан, полученный из грибов или насекомых, минимизирует этот риск, но эти альтернативные варианты используются реже в связи с их более высокой стоимостью и сложной технологией получения [19; 42]. Также известны и недостатки хитозан-коллагеновых систем: к примеру,

существует прямая зависимость эффективности гемостаза с помощью данных гидрогелей от pH раны и температуры пораженных тканей, а также коморбидной патологии, приводящей к изменению метаболических процессов, а значит, и pH тканей за счет движения электролитов [39].

С целью улучшения эффективности гидрогелей будущие исследования необходимо сосредоточить на ключевых инновационных направлениях, основным из которых является модификация состава за счет таких соединений, как факторы роста или антимикробные пептиды, необходимые для ускорения заживления и снижения риска инфицирования; а также перспективным направлением служит разработка наночастиц хитозана для целенаправленной доставки лекарств, которая, наряду с гемостатическим эффектом, будет улучшать свертываемость крови и приводить к снижению системных побочных эффектов. Создание гидрогелей, не реагирующих на изменения pH или температуры, позволит обеспечить динамическую адаптацию к состояниям раны [41].

Заключение

Природные биополимеры хитозана и коллагена обладают огромным потенциалом для осуществления фундаментальных изменений в травматологии и хирургии, что при их более широком внедрении позволит улучшить качество помощи как в военной, так и в гражданской медицине. Хитозан и коллаген являются основными биоматериалами в современном лечении ран, особенно востребованными для остановки паренхиматозных кровотечений в органах с высокой васкуляризацией – печень, селезенка, почки. Эффективность данных сшитых систем зависит от происхождения полимеров, степени их очистки, структурных свойств и синергических соотношений при сшивании. Гидрогели на основе хитозана и коллагена представляют собой инновационную лекарственную форму в лечении паренхиматозных ран, предлагая уникальное сочетание быстрого гемостаза и эффективной регенерации тканей. Их химические свойства, включая катионный заряд хитозана и тройную спиральную структуру коллагена, а также физические свойства – высокую пористость и механическую прочность, – лежат в основе чрезвычайно высокой эффективности. Однако, наличие таких побочных эффектов, как цитотоксичность и потенциальная аллергенность требуют постоянного усовершенствования производственных технологий для получения этих медицинских форм. Использование таких инноваций, как 3D-печать, интеллектуальные материалы и нанотехнологии, позволят в будущем создать следующее поколение гидрогелей с более совершенными свойствами.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 720000Ф.99.1.БН62АА96000 «Разработка новых гемостатических ранозаживляющих средств и медицинских изделий на основе коллагена и хитозан-меланинового комплекса».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gao X, Jin Y, Zhang G. Impact of Various Hemostasis Methods on Ovarian Reserve Function in Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometriomas. *Altern Ther Health Med*. 2024; 30(8): 312-319.
- Briete L, Towers W, Bone R, et al. Perioperative anticoagulation management. *Crit. Care Nurs*. 2022; 45: 119-131. doi: 10.1097/cnq.0000000000000395.
- Dang NC, Ardehali A, Bruckner BA, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial Evaluating the Performance of a Novel Combination Powder vs. Hemostatic Matrix in Cardiothoracic Operations. *J. Card. Surg*. 2020; 35: 313-319. doi: 10.1111/jocs.14376.
- Han W, Wang S. Advances in Hemostatic Hydrogels That Can Adhere to Wet Surfaces. *Gels*. 2022; 9: 2. doi: 10.3390/gels9010002.
- Moldovan H, Antoniac I, Gheorghiciu D, et al. Biomaterials as Hemostatic Agents in Cardiovascular Surgery: Review of Current Situation and Future Trends. *Polymers*. 2022; 14: 1189. doi: 10.3390/polym14061189.
- Sung YK, Lee DR, Chung DJ. Advances in the development of hemostatic biomaterials for medical application. *Biomater Res* 2021; 25: 37. doi: 10.1186/s40824-021-00239-1.
- Barros N, Chen Y, Hosseini V, et al. Recent developments in mussel-inspired materials for biomedical applications. *Biomater. Sci*. 2021; 9: 6653-6672. doi: 10.1039/d1bm01126j.
- Biranje S, Madiwale P, Patankar R. Nanoscale Chitosan-Based Hemostasis Membrane. *J Clin Haematol*. 2020; 1(3): 85-89.
- Huang Y, Feng L, Zhang Y, et al. Hemostasis mechanism and applications of N-alkylated chitosan sponge. *Polym. Adv. Technol*. 2017; 28: 1107-1114. doi: 10.1002/pat.4003.
- Biranje S, Madiwale P, Patankar V, et al. Cytotoxicity and hemostatic activity of chitosan/carrageenan composite wound healing dressing for traumatic hemorrhage. *Carbohydr. Polym*. 2020; 239: 116106. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116106.
- Hosseini O, Renae LW, Erma JG. Advancements and Challenges in Self-Healing Hydrogels for Wound Care. *Gels*. 2024; 10(4): 241. doi: 10.3390/gels10040241.
- Gheorghiciu D, Moldovan H, Robu A, et al. Chitosan-Based Biomaterials for Hemostatic Applications: A Review of Recent Advances. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(13): 10540. doi: 10.3390/ijms241310540.
- Hu Z, Zhang DY, Lu ST, et al. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Mar Drugs*. 2018; 16(8): 273. doi: 10.3390/md16080273.
- Azman M, Mahmood S, Hilles R, et al. A review on chitosan and chitosan-based bionanocomposites: Promising material for combatting global issues and its applications. *Int. J. Biol. Macromol*. 2021; 185: 832-848. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.023.
- Ardean C, Davidescu C, Neme S, et al. Factors influencing the antibacterial activity of chitosan and chitosan modified by functionalization. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 7449. doi: 10.3390/ijms22147449.
- Che X, Zhao T, Hu J, et al. Application of Chitosan-Based Hydrogel in Promoting Wound Healing: A Review. *Polymers (Basel)*. 2024; 16(3): 344. doi: 10.3390/polym16030344.
- Pablos JL, Lozano D, Manzano M, et al. Regenerative medicine: Hydrogels and mesoporous silica nanoparticles. *Materials Today Bio*. 2024; 29: 101342. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101342.
- Spahn D, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23: 98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- Minervini G, Franco R, Marrapodi M, et al. The effectiveness of chitosan as a hemostatic in dentistry in patients with antiplatelet/anticoagulant therapy: systematic review with meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024; 24: 70. doi: 10.1186/s12903-023-03568-w.
- Khan M, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019; 1(124): 138-147.
- Hongyan W, Lin S, Zhongxu Z, et al. Fructose-Modified Chitosan/Gelatin 3D Composite Sponge for Enhanced Rapid Hemostasis. *Biomacromolecules*. 2025; 26(2): 1283-1293.
- Lijun L, Rui J, Lei Y, et al. Hemostasis Strategies and Recent Advances in Hydrogels for Managing Uncontrolled Hemorrhage. *ACS Applied Bio Materials*. 2025; 8(1): 42-61.
- Sajjad F, William A, Mark F, et al. External Bleeding and Advanced Biomacromolecules for Hemostasis. *Biomacromolecules* 2024; 25(11): 6936-6966. doi: 10.1021/acs.biomac.4c00952.
- Xiaoyan S, Siyuan Y, Junxia D, et al. An Organic-Inorganic Hybrid Hydrogel Based on Chitosan for Effective Hemostasis. *ACS Applied Polymer Materials*. 2024; 6(14): 8523-8534. doi: 10.1021/acsapm.4c01278.
- Yan Z, Rongzhan F, Chenhui Z, et al. Preparation of recombinant type I collagen (PF-I-80) and its functional characterization and biomedical applications in wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024; 282: 136679. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136679.
- Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., и др. Оценка гемостатической активности многокомпонентных полимерных губчатых имплантатов в эксперименте in vitro // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2024. – Т.13. – №2. – С.241-246. [Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, et al. Evaluation of the Hemostatic Activity of Multicomponent Polymer Sponge Implants in An In Vitro Experiment. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'*. 2024; 13(2): 241-246. (In Russ.)]
- Cao J, Xiao L, Shi X. Injectable drug-loaded polysaccharide hybrid hydrogels for hemostasis. *RSC Adv*. 2019; 9: 36858-36866. doi: 10.1039/c9ra07116d.
- Biranje S, Madiwale P, Patankar V, et al. Hemostasis and antinecrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019; 1(121): 936-946.
- Pan Y, Wang X, He Q, et al. Efficacy and safety of gastroscopic hemostasis in the treatment of acute gastric hemorrhage: A meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023; 15(11): 1988-1997. doi: 10.4251/wjgo.v15.i11.1988.
- Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to Minimize Intraoperative Blood Loss during Major Surgery. *Br. J. Surg*. 2020; 107: 26-38. doi: 10.1002/bjs.11393.
- Xiao Y, Xiaoqin S, Luqi P, et al. Double-network structure sponge with enhanced mechanical properties, procoagulant potential, and 3D printability for acute hemorrhage. *Chemical Engineering Journal*. 2024; 487: 150608. doi: 10.1016/j.cej.2024.150608.
- Hu S, Bi S, Yan D, et al. Preparation of composite hydroxybutyl chitosan sponge and its role in promoting wound healing. *Carbohydr. Res*. 2018; 184: 154-163. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.12.033.
- Wei W, Ma Y, Yao X, et al. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. *Bioact Mater*. 2020; 6(4): 998-1011. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.09.030.
- Malik A, Rehman F. Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: A comprehensive update. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater*. 2021; 109: 1465-1477.
- Moeinzadeh S, Park Y, Lin, S, et al. In-situ stable injectable collagen-based hydrogels for cell and growth factor delivery. *Materialia*. 2020; 15: 100954.
- Ding C, Tian M, Feng R, et al. Novel Self-Healing Hydrogel with Injectable, pH-Responsive, Strain-Sensitive, Promoting Wound-Healing, and Hemostatic Properties Based on Collagen and Chitosan. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020; 6(7): 3855-3867. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00588.
- Gabriel O, Sorinel M, Florin A, et al. Advancements in Regenerative Hydrogels in Skin Wound Treatment: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(7): 3849. doi: 10.3390/ijms25073849.
- Xianghao Z, Yao X, Xiaoping C, et al. Engineering collagen-based biomaterials for cardiovascular medicine. *Collagen and Leather*. 2024; 6(1): 33. doi: 10.1186/s42825-024-00174-6.
- Aiqin L, Bin M, Shiyao H, et al. Chitosan-based injectable hydrogel with multifunction for wound healing: A critical review. *Carbohydrate Polymers*. 2024; 333: 121952. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.121952.
- Shuangqing W, Yanhong L, Xusheng W, et al. Modulating macrophage phenotype for accelerated wound healing with chlorogenic acid-loaded nanocomposite hydrogel. *Journal of Controlled Release*. 2024; 369: 420-443. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.03.054.
- Anna F, Marziye G, Hamidreza M, et al. Thermoresponsive in situ forming and self-healing double-network hydrogels as injectable dressings for silymarin/levofloxacin delivery for treatment of third-degree burn wounds. *Carbohydrate Polymers*. 2024; 331: 121856. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.121856.
- Wang X, Song R, Johnson M, et al. An Injectable Chitosan-Based Self-Healable Hydrogel System as an Antibacterial Wound Dressing. *Materials (Basel)*. 2021; 14(20): 5956. doi: 10.3390/ma14205956.