

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ (ОБЗОР)

Д.А. Мигалев¹, Б.Б. Сысуев¹, Г.Э. Бркич¹, С.Б. Евсева²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

²Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма Фармация» (ООО «НПФ Фармация»), г. Волгоград

Поступила в редакцию 06.05.2004 г.

Аннотация. Получение ранений является актуальной проблемой в современном мире. Среди причин возникновения ран выделяют военные конфликты, хирургические вмешательства, применение лекарственных препаратов, в том числе антикоагулянтов. В большинстве случаев процесс ранения сопровождается возникновением кровотечений, нередко приводящим к летальному исходу. В настоящее время для снижения интенсивности потери крови в хирургической практике используют гемостатические средства, в частности, местные гемостатики. Однако, существующая проблема в эффективности и скорости наступления эффекта присутствует у многих средств данной группы, в связи с чем расширение ассортимента местных гемостатических средств является достаточно актуальной задачей. Перспективным направлением является использование в качестве местных гемостатических средств биоразлагаемых полисахаридов, таких как хитозан, гиалуроновая кислота, целлюлоза, пектины, альгинаты и крахмал. Данные вещества обладают высокой степенью биосовместимости по отношению к тканям человека и способны участвовать в процессах гемостаза и ранозаживления. Целью исследования являлся обзор отечественного рынка лекарственных препаратов на основе данных государственного реестра лекарственных средств РФ и медицинских изделий единого реестра медицинских изделий Росздравнадзора на основе биоразлагаемых полисахаридов, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств. Материалами исследования являлись достоверные литературные источники, содержащие сведения о фармакологической активности биоразлагаемых полисахаридов; ассортименте лекарственных препаратов и медицинских изделий, обладающих кровоостанавливающим действием, на их основе. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых и библиотечных баз данных (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninka), технической информации. В результате анализа государственного реестра лекарственных средств и государственного реестра медицинских изделий, а также современных публикаций, представлен ассортимент лекарственных препаратов и медицинских изделий на основе биодegradуемых полисахаридов. Описаны механизмы гемостаза, приведены результаты клинических исследований и фармакологические свойства данных биополимеров. Анализ литературных и информационных источников показал, что биоразлагаемые полисахариды широко применяются в качестве кровоостанавливающих и ранозаживляющих средств. Расширение ассортимента гемостатических и ранозаживляющих средств остается актуальной задачей. Перспективным представляется разработка лекарственного средства, в состав которого будут входить альгинаты, гиалуроновая кислота и пектины.

Ключевые слова: биоразлагаемые полисахариды, альгинаты, хитозан, целлюлоза, крахмал, гиалуроновая кислота, пектины, гемостатические средства, ранозаживляющие средства

На сегодняшний день травмы, повреждения и ранения различной этиологии являются актуальной проблемой среди населения. Причинами получения того или иного вида травмы или раны

и, как следствие, возникновения кровотечения, является травматизм, военные конфликты, роды, оперативные вмешательства, а также применение антикоагулянтных препаратов [1,2]. Исходя из этих данных, остановка кровотечения и раноза-

живление являются одними из основных проблем современной медицины.

Клинические рекомендации по лечению открытых ран головы, голени, запястья и кисти в качестве мер по остановке кровотечения включают в себя применение в т.ч. гемостатических средств [3,4,5].

Значительный интерес наблюдается в области использования местных гемостатических средств. Данная группа средств достаточно широко представлена на рынке, однако существующая проблема в эффективности и скорости наступления эффекта присутствует у многих средств. Поэтому расширение ассортимента является достаточно актуальной задачей, а разработка новых продуктов позволит увеличить доступность высокоэффективных лекарственных препаратов [6].

Перспективным направлением в современной хирургической практике является использование в качестве местных гемостатических средств биополимеров, в частности, биоразлагаемых полисахаридов, таких как хитозан, гиалуроновая кислота, целлюлоза, пектины, альгинаты и крахмал, обладающих высокой биосовместимостью с тканями человека, участвующих в процессах остановки кровотечения и регенерации клеток, проявляющих противомикробные и другие свойства, увеличивающие скорость заживления ран [7,8].

В связи с этим, гемостатические средства с биodeградируемыми полисахаридами в своем составе представляют наибольший интерес для последующего изучения.

Целью исследования являлся обзор отечественного рынка лекарственных препаратов на основе данных государственного реестра лекарственных средств РФ и медицинских изделий единого реестра медицинских изделий Росздравнадзора на основе биоразлагаемых полисахаридов, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Материалами исследования являлись достоверные литературные источники, содержащие сведения о фармакологической активности биоразлагаемых полисахаридов; ассортименте лекарственных препаратов и медицинских изделий, обладающих кровоостанавливающим действием, на их основе. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых и библиотечных баз данных (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninka), технической информации. Поиск проводился по ключевым словам: биоразлагаемые полисахариды, альгинат,

хитозан, целлюлоза, крахмал, гиалуроновая кислота, пектин, раны, гемостатические средства, ранозаживляющие средства.

Методы исследования, использованные в работе – информационный, аналитический, описательный.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Альгинаты по своей природе - анионные полисахариды с высокой водопоглощающей способностью, обладающие комплексным действием на поврежденные ткани: гемостатическим, регенерирующим, адгезивным, атравматичным и др. [7,9].

Механизм свертывания крови с участием альгинатов включает несколько направлений. Например, механизм гемостаза альгината кальция следующий: происходит активация факторов свертывания, абсорбция воды, высвобождение фактора свертывания IV и активация протромбина, агрегация эритроцитов [10].

В настоящее время альгиновая кислота и ее производные, применяемые для остановки кровотечения и ранозаживления, широко представлены на отечественном рынке в качестве индивидуальных и комбинированных лекарственных препаратов, в составе медицинских изделий.

Лекарственные препараты на основе альгинатов применяются в качестве гемостатических средств для местного применения в форме суппозиторий («Натальсид®», «Геморрекс®», «Венапрокт алиум» и др.) и внутреннего применения в форме суспензий и жевательных таблеток («Гевискон®», «Гевискон® Двойное Действие», «Гевискон® форте») [11].

Ассортимент медицинских изделий на основе альгинатов, предназначенных для остановки кровотечения и заживления ран, представлен в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, медицинские изделия на основе альгинатов представлены следующими разновидностями: покрытия раневые, салфетки, гидрогели, повязки и материалы гидрогелевые. Показаниями к применению данных средств служат раны со средней и сильной степенью экссудации, трофические язвы, пролежни, абсцессы, послеоперационные швы и свищи [12].

Обширную часть среди медицинских изделий с альгинатами в составе представляют салфетки «Колетекс». Салфетки «Колетекс-АДЛ» включают помимо альгината натрия лидокаин и диоксидин. Кроме ранозаживляющего действия салфетки оказывают анестезирующий и антибактериальный эффекты. Установлено, что при

Таблица 1

Номенклатура медицинских изделий с альгинатами в составе, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств

Вид медицинского изделия	Наименование медицинского изделия, производитель
Повязки	«Kendall™», «Ковидиен Ллс» (США); «Альгитек», «Чжэцзян Кан Ли Ди Медикал Артиклс Ко., Лтд» (Китай); «Alginate Dressing», «Стармедикс ЛЛК» (США); «Sorbalgon®», «Пауль Хартманн АГ» (Германия); «Suprasorb® A + Ag», «Ломанн энд Раушер Интернэшнл ГмБХ энд Ко. КГ» (Германия); «Urgosorb®», «Laboratoires URGO» (Франция); «Калтостат®», «КонваТек Бристол-Майерс Сквибб» (Великобритания); «Biatain®», «Purilon®» (Purilon gel), «Колопласт А/С» (Дания)
Салфетки	Серия «Колетекс» («Колетекс-АДЛ», «Колетекс-5-фтур», «Колетекс-АДН», «Колетекс-Д» и др.), ООО «Колетекс» (Россия); «Колетекс-СМЧ», «Колетекс-Амиг-Д», ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной Академии» (Россия)
Гидрогель	«Ну-Гель™», «Систадженник Вунд Менеджмент Лимитед» (Великобритания)
Материалы гидрогелевые	«Колетекс-гель-ДНК», «Колетекс-гель-ДНК-Л», ООО «Колетекс» (Россия)
Покрытия раневые	«Альгипран®», «Альгипран® с серебром», ООО «Наполи» (Россия)

лечении гнойных фронтитов сроки заживления ран у основной группы пациентов сократились почти вдвое по сравнению с контрольной группой, при этом отмечалось отсутствие осложнений и неблагоприятных последствий при применении «Колетекс-АДЛ» [13].

Изделие «Sorbalgon®» - это повязка из волокон альгината кальция с выраженными гелеобразующими свойствами, отличающаяся от текстильных повязок тем, что обладает высокой степенью абсорбции и способна отводить экссудат непосредственно в волокна за счет внутрикапиллярных сил. Клинические исследования применения данные повязок для остановки кровотечения у 50 пациентов после интраназальной эндоскопической операции показали наличие гемостатического эффекта, уменьшение отека носа и снижение боли [12,14,15].

«Urgosorb®» - гидроколлоидная повязка, в состав которой входят альгинат кальция и гидроколлоидные частицы карбоксиметилцеллюлозы натрия

[12]. В клинических исследованиях выявлено, что при проведении разреза грудной клетки при применении «Urgosorb®» не происходило развитие инфекции в ране у 100% пациентов, а процесс заживления протекал эффективно. Отмечалось эффективность использования данной повязки при лечении пролежней III и IV стадии у 110 пациентов: у 75% больных уменьшалась площадь поверхности некротизированного участка кожи на 40% [16,17].

Хитозан является линейным полисахаридом, состоящим из различного количества остатков D-глюкозамина и его N-ацетилированного производного [18,19].

Гемостатический механизм хитозана основан на агрегации эритроцитов: хитозан притягивает эритроциты, вызывая их слипание и деформацию, что приводит к образованию плотного кровяного сгустка, блокирующего место кровотечения. [20].

Медицинские изделия на основе хитозана представлены в таблице 2.

Таблица 2

Номенклатура медицинских изделий с хитозаном в составе, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств

Вид медицинского изделия	Наименование медицинского изделия, производитель
Гемостатическое средство	«Элларга», ООО «НОБР» (Россия); «Гемофлекс®», ООО «Инмед» (Россия); «Гепоглос», ООО "Люми" (Россия)
Повязки	«Мультиферм», АО «Мединторг» (Россия); Серия «ХитоПран®», в т.ч. с коллагеназой», с ципрофлоксацином», с коллагеном», с полипренолами, ООО «Наполи» (Россия); «Хитоскин-колл», ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (Россия);
Покрытия раневые	Серия «Коллахит», ООО «МК «Коллахит» (Россия); «ГелеХит», ООО «Наполи» (Россия); «Фолидерм-гель»™, ООО «Фоллиум» (Россия); «Хитоскин-гель», ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (Россия)
Перевязочное средство	«Абсорба», ООО «Сигма Полис» (Россия)

Как следует из таблицы 2, медицинские изделия на основе хитозана представлены перевязочными средствами, покрытиями раневыми, повязками и гемостатическими средствами для лечения ран различного генеза с ограниченной экссудацией - ожогов, пролежней, трофических и диабетических язв, поверхностных травм кожи, обморожений [12].

Например, изделие «Мультиферм» - многослойная повязка, контактный слой которой изготовлен из диальдегидцеллюлозы, обработанной хитозаном содержанием 0,5% [12]. В клинических исследованиях применения повязки «Мультиферм» установлено, что у больных с трофическими язвами начало эпителизации наступало в несколько раз быстрее, чем при использовании традиционных методов [21].

Исследования показали, что повязки «Хито-Пран®» были эффективны при лечении ожоговых ран II-III степени у пациента в комбинации с травмой живота, предотвращая развитие гнойных воспалений и ускоряя регенерацию кожного покрова, сокращая заживление раневой поверхности на 5 суток [22].

«Фолидерм-гель»TM изготовлен из биосовместимого материала – лавсана, на который нанесен гидрогелевый слой, состоящий из хитозана. В состав геля также могут входить антимикробные вещества (нитрат серебра, хлоргексидин) или ферменты (коллагеназа). Среди преимуществ данного покрытия выделяют выраженную адгезивность, хорошее прикрепление к раневой поверхности, отсутствие местных и общих аллергических реакций. Выявлено, что данное раневое покрытие у пациентов в 80% случаев полностью заживля-

ло трофические язвы в течение двух месяцев, при этом поверхность раны уменьшалась до 5% за сутки [23].

Целлюлоза наряду с ее производным – окисленной целлюлозой (ОЦ) находит применение в качестве средств для заживления ран и остановки кровотечений. ОЦ активно применяется в качестве гемостатика благодаря наличию таких свойств как механическая прочность, отсутствие токсичности, химическая индифферентность, волокнистость и др. [24]. Целлюлоза и ОЦ нерастворимы в воде, что ограничивает их широкое использование в хирургической практике. Ее производные, такие как окисленная регенерированная целлюлоза (ОРЦ) и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), растворяющиеся в воде, также применяются в виде гемостатических и ранозаживляющих средств.

Механизм свертывания крови у целлюлозы и ее производных основан на связывании ионов железа в гемоглобине, активации фактора свертывания крови VIII и стимулировании адгезии тромбоцитов [25].

Ассортимент гемостатических и ранозаживляющих медицинских изделий на основе целлюлозы и ее производных представлен в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, медицинские изделия на основе целлюлозы и ее производных представлены в виде гемостатических средств, подушечек впитывающих, повязок, порошка, гемостатической пудры и гемостатических материалов. Они предназначены для остановки капиллярных и венозных кровотечений, кровоизлияний из малых артерий и после удаления зубов, а также для лечения язв, поверхностных ожогов и пролежней [12].

Таблица 3

Номенклатура медицинских изделий с целлюлозой и ее производными в составе, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств

Вид медицинского изделия	Наименование медицинского изделия, производитель
Пудра гемостатическая	«Серджисел TM » (Surgicel Powder) TM ,
Материал гемостатический	«Серджисел СНОУ TM », «Серджисел Фибриллар TM », «Этикон, Эл-Эл-Си» (Пуэрто-Рико); «Серджисел TM », «Серджисел Нью-Нит TM », «Этикон Сарл», (Швейцария); «Селлестипт®», «Синтезия, а.с.» (Чехия); «Gelita-cel® CA powder», «Gelita-cel® Fibrillar», «Gelita-cel® Standard», «Gelita-cel® X-Sorb», «Джелита Медикал ГмбХ» (Германия); «Emosist®», «Маша Брунелли С.п.А.» (Италия); «Hema Limit® matrix», «Hema Limit® powder», «Лайф лайн плюс с.р.о.» (Чехия)
Повязка	«Гелиос», АО «Мединторг» (Россия); «Urgotul® Absorb», «Urgotul® Absorb Border», «Лабораториз УРГО» (Франция); «Purilon®» (Purilon gel), «Biatain®», «Колопласт А/С» (Дания)
Средство гемостатическое	«Элларга», ООО «НОБР» (Россия); «Willocell® Standard», «Willocell® Knit», «Willocell® Fibril», «Вилл-Фарма Б.В.» (Нидерланды)
Порошок	«Resorcell», «Septodont» (Франция)
Подушечка впитывающая	«Фливацель®» (Vliwazell®), «Ломанн энд Раушер Интернэшнл ГмбХ энд Ко. КГ» (Германия)

Медицинское изделие «Серджисел™» изготовлено из окисленной регенерированной целлюлозы и представляет собой гемостатический рассасывающийся материал, легко прилипающий к кровоточащим ранам [12]. Клинически доказано, что «Серджисел™» эффективно останавливает кровотечения, а также оказывает антибактериальное действие в отношении различных микроорганизмов (золотистый стафилококк, синегнойная палочка и др.). Так, по результатам постмаркетинговых клинических исследований было установлено, что «Серджисел™» в 92% случаев вызывал полную остановку легких и умеренной степени тяжести кровотечений у 103 пациентов при выполнении хирургических вмешательств [26,27].

«Urgotul®» представляет собой неокклюзионную тонкую липидо-коллоидную повязку, состоящую из 100% полиэфирной сетки и пропитанной гидроколлоидными частицами (КМЦ), диспергированными в вазелиновой матрице. «Urgotul®» не прилипает к раневой поверхности, что позволяет избежать травмирования раны при смене повязки и скопление под ней влаги. В проспективном клиническом исследовании было установлено, что время полной эпителизации у пациентов с ожогами при пересадке расщепленного кожного лоскута при использовании «Urgotul®» составляло 9,6 суток, при этом 100% медицинского персонала отмечало простоту замены повязки, удобство и безболезненность для пациентов [12,28,29].

Гелевая повязка «Purilon®» предназначена для лечения ран, выделяющих большое количество экссудата. В ее состав входят Na-КМЦ, альгинат кальция и вода. Благодаря наличию в составе производного целлюлозы, повязка способна увлажнять области некротизированной раны, одновременно поглощая излишки влаги [30,31].

Крахмал – природный биополимер, представляющий из себя смесь полисахаридов: линейного – амилозы и разветвленного – амилопектина. В фармацевтической промышленности модифицированные крахмалы применяются в качестве

активного компонента в медицинских гемостатических изделиях [32,33].

Механизм гемостаза крахмала основан на абсорбции крови с повышением концентрации белков свертывания и форменных элементов, при этом происходит резкое локальное повышение вязкости крови. [34].

В таблице 4 представлен ассортимент гемостатических и ранозаживляющих медицинских изделий, включающих в состав крахмал и применяющихся в хирургической практике для остановки кровотечений из капилляров, вен, артериальных сосудов и паренхиматозных тканей [12].

Как следует из таблицы 4, медицинские изделия на основе крахмала представлены салфетками, гемостатическими средствами, системами и пудрой, а также порошками [12].

«PerClot®» представляет из себя гемостатический материал, изготовленный из модифицированного крахмала. В исследованиях на модели полнослойной кожной раны у крыс линии Sprague-Dawley было доказано, что «PerClot®» ускорял заживление ран, эффективно останавливал кровотечение посредством увеличения активности фибробластов и повышения уровня высвобождения трансформирующего фактора роста бета [35].

«Arista™ АН» выпускается в форме рассасывающегося порошка [12]. Имеются данные клинических исследований использования средства в кардиальной и торакальной хирургии. Так, в клинических ретроспективных исследованиях выявлено, что применение «Arista™ АН» при хирургических вмешательствах на сердце способствовало сокращению времени гемостаза на 14 минут по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, тем самым снижалась потребность в переливании крови [36]. Имеются данные эффективности применения в торакальной хирургии «Arista™ АН» порошка для контроля капиллярных, венозных и артериальных кровотечений в проксимальных дыхательных путях [37].

Таблица 4

Номенклатура медицинских изделий на основе крахмала, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств

Вид медицинского изделия	Наименование медицинского изделия, производитель
Салфетки	«СМА-Л-«ХМС», ООО «Научно-производственная фирма Химмедсервис» (Россия)
Система гемостатическая	«PerClot®», «Старч Медикал Инк.» (США); «EndoClot® PHS», «ЭндоКлот Плюс, Инк.» (США)
Средство гемостатическое	«SealFoam® HD», «SealFoam® Sternal», «SuperClot®», «Старч Медикал Инк.» (США)
Пудра гемостатическая	«HaemoCer™ PLUS» (ХемоЦер™ ПЛЮС), «БиоЦер Энтвиклангс ГмБХ» (Германия)
Порошок	«Arista™ АН», «Давол Инк., Сабсидайэри оф С.Р. Бард, Инк.» (США)

В ретроспективных клинических исследованиях выявлено, что при использовании в качестве гемостатического средства «EndoClot® PHS» для остановки острых кровотечений, связанных с опухолью, из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в 100% случаев наступал гемостаз, лишь у 16% пациентов развивалось повторное кровотечение через 3-5 дней. Также не отмечалось проявления побочных эффектов при использовании данного средства [38].

Гиалуриновая кислота (ГК) – это гетерополисахарид, состоящий из повторяющихся частей D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина [39]. При кровотечениях ГК в большей степени применяют для ускорения заживления раны и регенерации тканей. ГК обеспечивает влажную среду в области раны и способствует секреции коллагена за счет пролиферации фибробластов. Благодаря этому механизму, ГК обеспечивает заживление ран без образования рубцов [40,41].

Ассортимент медицинских изделий с ГК в составе представлен в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, медицинские изделия в составе с ГК представлены салфетками

Таблица 5

Номенклатура медицинских изделий с ГК в составе, применяемых в качестве гемостатических и ранозаживляющих средств

Вид медицинского изделия	Наименование медицинского изделия, производитель
Салфетки	«Гиаплюс®», ООО Научно-производственное предприятие «Тульская индустрия ЛТД» (Россия)
Покрытие раневое	«Гелепран® - Гк», ООО "НПМ" (Россия)

и раневым покрытием, которые применяются для остановки кровотечений после хирургических вмешательств или в случае травмы [12].

«Гиаплюс®» – гемостатическое медицинское изделие со стандартизированной ГК в составе, включающее также антисептическое средство, антиоксидант и местный анестетик. Клинические исследования салфеток «Гиаплюс®» продемонстрировали высокую степень эффективности при лечении ран различного генеза: инфекционных, огнестрельных и ожоговых, трофических язв, пролежней и постлучевых кожных поражений. Так, в клиническом исследовании у 57 больных с поверхностными ожогами при использовании повязки «Гиалюкс» в среднем заживление наступало к 10-14 суткам после получения ожога. ГК, входящая

в состав «Гиаплюс®» оказывала противовоспалительное действие, способствовала уменьшению отеков, снижала количество микроорганизмов в ожоговых ранах при курсовом применении [42].

Пектиновые полисахариды (пектины) по своему строению относятся к группе гетерополисахаридов, основой которых является полигалактуроновая кислота. Неотъемлемой характеристикой для использования пектинов в медицине является их участие в остановке кровотечения благодаря наличию у них выраженной адсорбирующей способности. Пектины в качестве гемостатических средств используют для остановки кровотечений в желудочно-кишечном тракте, легких, полости рта [43].

Также отмечалось использование пектинов для лечения травматических и гнойных ран. Так, водный раствор яблочного или свекольного пектина (препарат Пепидол ПЭГ) в концентрациях от 2 до 3% в исследованиях на модели гнойной раны у белых крыс способствовал очищению раны и ускорению эпителизации. В клинических исследованиях у больных с нагноившимися ранами мягких тканей применение препарата пектина способствовало более быстрому очищению раны от некроза, снятию воспаления, ускорению эпителизации в сравнении с Левомиколем [44,45].

Известно несколько медицинских изделий с пектинами: гидроколлоидный гель «ГрануГель®» и гидроколлоидные повязки «Грануфлекс®» («КонваТек Лимитед», Великобритания) [12].

«ГрануГель®» - стерильный прозрачный гель, содержащий 80% воды, 3% карбоксиметилцеллюлозы натрия, 0,1% пектинов и 15% пропиленгликоля [46]. Согласно инструкции по применению, гель рекомендуется для лечения поверхностных и глубоких ран, к примеру, трофических язв и пролежней [12]. Клинические исследования доказали, что активные компоненты геля, в частности, пектины, обладают как абсорбирующими, так и увлажняющими свойствами, а также способствуют ангиогенезу [47].

«Грануфлекс®» - это стерильные гидроколлоидные повязки, в состав которых входит желатин, натрий карбоксиметилцеллюлоза и пектины [48]. «Грануфлекс®» рекомендуется для лечения различных типов хронических, острых и травматических ран. В клинических исследованиях применение повязок для лечения рваных ран, ссадин и небольших операционных разрезов, пролежней 2 и 3 степени доказано, что компоненты повязки способствуют быстрому заживлению раны, уменьшают боль, и, благодаря добавлению

в состав пектинов, защищают рану от загрязнения микроорганизмами и предотвращают распространение инфекции [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных и информационных источников показал, что биоразлагаемые полисахариды широко применяются в качестве кровоостанавливающих и ранозаживляющих средств.

Альгинаты используются при лечении разных типов ран, включая трофические язвы, послеоперационные раны, свищи и др. Механизм гемостаза альгинатов основан на активации факторов свертывания крови, повышении ее вязкости и замедлении скорости кровотока. Установлено, что ассортимент медицинских изделий на основе альгинатов является обширным и включает в себя большое разнообразие средств, таких как покрытия раневые, салфетки, гидрогели, повязки и материалы гидрогелевые.

Гемостатический механизм хитозана основан на агрегации эритроцитов и тромбоцитов и связывании с гемоглобином. На отечественном рынке представлены перевязочные средства покрытия раневые, повязки и гемостатические средства на основе хитозана. Данные средства применяются для лечения язвенно-некротических ран, пролежней, обморожений, ожогов. Хитозан, помимо гемостатического действия, способен оказывать антимикробный и регенерирующий эффекты.

Целлюлоза и ее производные обладают высокой степенью биосовместимости, не вызывают воспалительных реакций организма. Механизм свертывания крови у целлюлозы и ее производных основан на связывании ионов железа в гемоглобине, активации факторов свертывания крови и увеличении адгезии тромбоцитов. Медицинские изделия на основе модифицированной целлюлозы представлены в виде гемостатических средств, подушечек впитывающих, повязок, порошка, гемостатической пудры, гемостатических материалов и применяются для лечения различных типов ран, ожогов, язв, остановки кровотечений.

Крахмал обладает высокой поглощательной способностью и может вызывать локальное повышение вязкости крови. Механизм гемостаза крахмала основан на абсорбции крови и повышении ее вязкости. Медицинские изделия на основе крахмала включают салфетки, гемостатические средства, порошки, гемостатические системы и пудру. Известны случаи применения в кардиоторакальной, акушерской и гинекологической хирургии.

Гиалуроновая кислота применяется при лечении инфекционных, огнестрельных, ожоговых ран, пролежней и рубцов. Характеризуется минимальным возникновением побочных эффектов и отсутствием антигенности. При остановке кровотечений используется для ускорения заживления раны и регенерации тканей. Средства на основе гиалуроновой кислоты используются в виде салфеток и раневых покрытий.

Пектиновые вещества активно используются в виде гидроколлоидных повязок и гелей в концентрации 0,1% для лечения поверхностных и глубоких ран, трофических язв и пролежней. Отмечалось использование водных 2 – 3% растворов пектинов для обработки гнойных и травматических ран. Пектины способны оказывать противовоспалительное, абсорбирующее, увлажняющее и антимикробное действия.

На данный момент на рынке отсутствуют средства с одновременным включением альгинатов, гиалуроновой кислоты и пектинов в состав лекарственных средств и медицинских изделий.

Таким образом, средства, содержащие проанализированные компоненты, на наш взгляд, будут обладать комбинированным действием: гемостатическим, ранозаживляющим, антимикробным, противовоспалительным, регенерирующим. Альгинаты в составе средств в большей степени будут проявлять гемостатический и абсорбирующий эффекты, гиалуроновая кислота и пектины будут способствовать регенерации поврежденных тканей, препятствовать росту микроорганизмов в ранах и уменьшать воспаление.

В связи с этим, особый интерес представляет разработка лекарственного средства, в состав которого будут входить данные биополимеры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бычичко, Д. Ю. Разработка гемостатических покрытий локального действия на основе натуральных полисахаридов: альгината натрия и каппа-каррагинана (экспериментальное исследование): специальность 14.03.06 "Фармакология, клиническая фармакология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бычичко Дмитрий Юрьевич ; Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. – Москва, 2022. – 24 с.
2. Пономарев С.В., Сорокин Э.П., Лейдерман И.Н., Сиразутдинова А.В. Структура летальности и качество нутриционной поддержки у пострадавших с травмами груди и живота // Медицинский

алфавит. – 2016. – Т. 1. – №. 4. – С. 38-43.

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Открытая рана головы». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/733_1 (дата обращения: 03.04.2024)

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Открытая рана голени». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/692_1 (дата обращения: 03.04.2024)

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Открытая рана запястья и кисти». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/688_1 (дата обращения: 03.04.2024)

6. Бондарев Г.А., Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов // Журнал им. НИ Пирогова. – 2020. – Т. 8. – С. 61-68.

7. Cheng J. Hydrogel-based biomaterials engineered from natural-derived polysaccharides and proteins for hemostasis and wound healing / J. Cheng, J. Liu, M. Li, Z. Liu, X. Wang, L. Zhang, Z. Wang // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 780187.

8. Zhong Y. Application and outlook of topical hemostatic materials: a narrative review / Y. Zhong, H. Hu, N. Min, X. Li, X. Li // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – №. 7.

9. Захарова В.А., Фидоровская Ю.С., Хлыстова Т.С., Кильдеева Н.Р. Производные альгиновой кислоты: особенности строения, свойства и перспективы использования в медицине // *Industrial processes and technologies*. – 2022. – Т. 2. – №. 5 (7). – С. 64-79.

10. Wang L. Three polymers from the sea: unique structures, directional modifications, and medical applications / L. Wang, W. Li, S. Qin // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13. – №. 15. – P. 2482.

11. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (дата обращения: 03.04.2024)

12. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (дата обращения: 03.04.2024)

13. Харькова Н. А., Герасименко М. Ю., Егорова Е. А. Применение гидрогелевых материалов

«Колетекс-АДЛ» и «Колегель» в лечении гнойных фронтитов // *Современные технологии в медицине*. – 2014. – Т. 6. – №. 4. – С. 176-181.

14. Gopalakrishnan D. Recent developments in medical textiles // *COLOURAGE*. – 2007. – Vol. 54. – №. 4. – P. 75.

15. Song W. G. Hemostatic effects of Sorbalgon dressing after intranasal endoscopic surgery / W. G. Song, L. Cao, T. Liao, Y. W. Hu // *Academic Journal of the First Medical College of PLA*. – 2005. – Vol. 25. – №. 6. – P. 753-754.

16. Chen W. Nursing management of incisions after delayed sternal closure for neonatal congenital heart disease surgery / W. Cheng, Y. Guan // *Modern Clinical Nursing*. – 2018. – P. 57-59.

17. Belmin J. Investigators of the Sequential, Treatment of the Elderly with Pressure Sores (STEPS) Trial. Sequential treatment with calcium alginate dressings and hydrocolloid dressings accelerates pressure ulcer healing in older subjects: a multicenter randomized trial of sequential versus non-sequential treatment with hydrocolloid dressings alone / J. Belmin, S. Meaume, M. T. Rabus, S. Bohbot // *J Am Geriatr Soc*. – 2002. – Vol. 50. – №. 2. – P. 269-74.

18. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков И.С., Мысякина И.С. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты // *Успехи биологической химии*. – 2020. – Т. 60. – С. 317-368.

19. Камская В. Е. ХИТОЗАН: Структура, свойства и использование // *Научное обозрение. Биологические науки*. – 2016. – №. 6. – С. 36-42.

20. Fan P. Chitosan-based hemostatic hydrogels: The concept, mechanism, application, and prospects / P. Fan, Y. Zeng, D. Zaldivar-Silva, L. Agüero, S. Wang // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – №. 3. – P. 1473.

21. Авагян, А. А. Повязка «Мультиферм» в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза (клиническое исследование) : специальность 14.00.27 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Авагян Ара Альфредович ; ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины» Росздрава. – Москва, 2007. – 23 с.

22. Богданов С.Б., Каракулев А.В., Гилевич И.В., Мелконян К.И., Поляков А.В., Сотниченко А.С. Опыт применения раневого покрытия «хитопран» при лечении пациента с комбинированной травмой // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. – 2020. – Т. 8. – №. 3. – С. 327-332.

23. Парамонов Б.А., Карпухина Л.Г., Андреев Д.Ю., Карпова Р.Г., Максимов В.Н., Фокин Ю.Н., Новожилов А.А., Карнович А.А., Антонов С.Ф., Золина Н.Н. Опыт применения раневых покрытий серии «Фолидерм-гель» (мультицентровое исследование). – Изд-во ВНИРО/VNIRO Publishing, 2006.
24. Таркова А.Р., Чернявский А.М., Морозов С.В., Григорьев И.А., Ткачева Н.И., Родионов В.И. Гемостатический материал местного действия на основе окисленной целлюлозы // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – №. 2. – С. 11-15.
25. Chen Y. Polysaccharide based hemostatic strategy for ultrarapid hemostasis / Y. Chen, L. Wu, P. Li, X. Hao, X. Yang, G. Xi, W. Liu, Y. Feng, H. He, S. Shi // *Macromolecular bioscience*. – 2020. – Vol. 20. – №. 4. – P. 1900370.
26. Levy M. Clinical experience with the Surgicel family of absorbable hemostats (oxidized regenerated cellulose) in neurosurgical applications // *Wounds*. – 2013. – Vol. 25. – №. 6. – P. 160-167.
27. Al-Attar N. Safety and hemostatic effectiveness of SURGICEL® powder in mild and moderate intraoperative bleeding / N. Al-Attar, E. de Jonge, R. Kocharian, B. Ilie, E. Barnett, F. Berrevoet // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2023. – Vol. 29. – P. 10760296231190376.
28. Benbow M. Urgotul™: alternative to conventional non-adherence dressings // *British journal of nursing*. – 2002. – Vol. 11. – №. 2. – P. 135-138.
29. Tan P. W. W. The use of Urgotul™ in the treatment of partial thickness burns and split-thickness skin graft donor sites: a prospective control study / P. W. W. Tan, W. C. Ho, C. Song // *International Wound Journal*. – 2009. – Vol. 6. – №. 4. – P. 295-300.
30. Dong Y. Electrospun nanofibrous materials for wound healing / Y. Dong, Y. Zheng, K. Zhang, Y. Yao, L. Wang, X. Li, J. Yu, B. Ding // *Advanced Fiber Materials*. – 2020. – Vol. 2. – P. 212-227.
31. Skórkowska-Telichowska K. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds / K. Skórkowska-Telichowska, M. Czemplik, A. Kulma, J. Szopa // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 68. – №. 4. – P. e117-e126.
32. Apriyanto A. A review of starch, a unique biopolymer—Structure, metabolism and in planta modifications / A. Apriyanto, J. Compart, J. Fettke // *Plant Science*. – 2022. – Vol. 318. – P. 111223.
33. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2004. – Т. 38. – №. 8. – С. 37-41.
34. Murat F. J. L. Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model / M. H. Erath, Y. U. E. Dong, M. P. Piedra, M. T. Gettman // *The Journal of urology*. – 2004. – Vol. 172. – №. 3. – P. 1119-1122.
35. Wang Y. Effects of PerClot® on the healing of full-thickness skin wounds in rats / Y. Wang, M. Xu, H. Dong, Y. Lui, P. Zhao, W. Niu, D. Xu, X. Ji, C. Xing, D. Lu, Z. Li // *Acta Histochemica*. – 2012. – Vol. 114. – №. 4. – P. 311-317.
36. Bruckner B. A. Microporous polysaccharide hemisphere absorbable hemostat use in cardiothoracic surgical procedures / B. A. Bruckner, L. N. Blau, L. Rodriguez, E. E. Suarez, U. Q. Ngo, M. J. Reardon, M. Loebe // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1-7.
37. Villena-Vargas J. Bronchial hemorrhage control using arista AH: a novel bronchoscopic approach / J. Villena-Vargas, F. Voza, S. Mick, E. Shastak // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2021. – Vol. 28. – №. 4. – P. e57-e59.
38. Kim Y. J. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy / Y. J. Kim, J. C. Park, E. H. Kim, S. K. Shin, S. K. Lee, Y. C. Lee // *Endoscopy international open*. – 2018. – Vol. 6. – №. 06. – P. E700-E705.
39. Курбанов Х.Г., Ахмедова Н.Н., Сагдиев Н.Ж., Турсунмуратов О.Х., Бекчанов Д.Ж. Модификация гиалуроновой кислоты // *Universum: химия и биология*. – 2020. – №. 10-1 (76). – С. 32-36.
40. Tan H. Thermosensitive injectable hyaluronic acid hydrogel for adipose tissue engineering / H. Tan, C. M. Ramirez, N. Miljkovic, H. Li, J. P. Rubin, K. G. Marra // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30. – №. 36. – P. 6844-6853.
41. Anisha B. S. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds / B. S. Anisha, R. Biswas, K. P. Chennazhi, R. Jayakumar // *International journal of biological macromolecules*. – 2013. – Vol. 62. – P. 310-320.
42. Магчин Е.Н., Потапов В.Л., Строителев В.В., Федорищев И.А. Гиалуроновая кислота в лечении ран и ожогов // *Комбустиология*. – 2002. – Т. 11. – С. 38-39.
43. Икласова А.Ш., Сакипова З.Б., Бекболатова Э.Н. Пектин: состав, технология получения,

применение в пищевой и фармацевтической промышленности // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – №. 3. – С. 243-246.

44. Чумаков П.А., Быков А.Ю., Семенюк А.А., Ратковский И.В. Применение препарата пектина для местного лечения гнойных ран // Омский научный вестник. – 2005. – №. 4 (33). – С. 216-219.

45. Лазарева Е.Б., Шахламов М.В., Меньшикова Е.Д., Пономарев И.Н. Опыт местного лечения обширной травматической раны с помощью пектинов и раствором с наночастицами серебра (клиническое наблюдение) // Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская по-

мощь». – 2014. – №. 1. – С. 47-50.

46. Pudner R. Hydrogel dressings // Practice Nursing. – 1998. – Vol. 9. – №. 16. – P. 20-21.

47. Williams C. Granugel: hydrocolloid gel // British journal of nursing. – 1996. – Vol. 5. – №. 3. – P. 188-190.

48. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия. Часть I // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2009. – Т. 168. – №. 3. – С. 98-102.

49. Williams C. Granuflex // British Journal of Nursing. – 1994. – Vol. 3. – №. 14. – P. 730-733.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

*Мигалев Даниил Антонович, аспирант кафедры фармаци

Е-mail: d.migalev@bk.ru

Сысуюев Борис Борисович, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармаци

Е-mail: sysuev_b_b@staff.sechenov.ru

Бркич Галина Эдуардовна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной фармаци

Е-mail: brkich_g_e@staff.sechenov.ru

ООО «НПФ Фармация»
Евсеева Снежана Борисовна, кандидат фармацевтических наук, главный технолог

Е-mail: sbevseeva@yandex.ru

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

Migalev Daniil A., postgraduate student, Department of Pharmacy

Е-mail: d.migalev@bk.ru

Sysuev Boris B., PhD., DSci., Full Professor, Department of Pharmacy

Е-mail: sysuev_b_b@staff.sechenov.ru

Brkich Galina E. - Doctor of Science (pharmacy), Professor, Department of Industrial Pharmacy

Е-mail: brkich_g_e@staff.sechenov.ru

LLC "Pharmacy"
Evseeva Snezhana B., PhD. of Pharmaceutical Sciences, Chief Technologist

Е-mail: sbevseeva@yandex.ru

HEMOSTATIC AND WOUND HEALING PRODUCTS BASED ON BIODEGRADABLE POLYSACCHARIDES (REVIEW)

D.A. Migalev¹, B.B. Sysuev¹, G.E. Brkich¹, S.B. Evseeva²

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

²LLC "Pharmacy", Volgograd

Abstract. Getting injured is an urgent problem in the modern world. Among the causes of wounds are military conflicts, surgical interventions, the use of medicines, including anticoagulants. In most cases, the injury process is accompanied by bleeding, which often leads to death. Currently, hemostatic agents, in particular, local hemostatics, are used in surgical practice to reduce the intensity of blood loss. However, the existing problem in the effectiveness and speed of the onset of the effect is present in many products of this group, and therefore expanding the range of local hemostatic agents is quite an urgent task. A promising direction is the use of biodegradable polysaccharides, such as chitosan, hyaluronic acid, cellulose, pectins, alginates and starch, as local hemostatic agents. These substances have a high degree of

biocompatibility with respect to human tissues and are able to participate in the processes of hemostasis and wound healing. The purpose of the study was to review the domestic market of medicines based on data from the state register of medicines of the Russian Federation and medical devices of the unified register of medical devices of Roszdravnadzor based on biodegradable polysaccharides used as hemostatic and wound healing agents. The research materials were reliable literary sources containing information on the pharmacological activity of biodegradable polysaccharides; an assortment of medicines and medical devices with hemostatic effect based on them. The research was conducted using information retrieval and library databases (eLibrary, PubMed, Cyberleninka), technical information. As a result of the analysis of the state register of medicines and the state register of medical devices, as well as modern publications, an assortment of medicines and medical devices based on biodegradable polysaccharides is presented. The mechanisms of hemostasis are described, the results of clinical studies and the pharmacological properties of these biopolymers are presented. An analysis of literature and information sources has shown that biodegradable polysaccharides are widely used as hemostatic and wound healing agents. Expanding the range of hemostatic and wound healing agents remains an urgent task. It seems promising to develop a drug that will include alginates, hyaluronic acid and pectins.

Keywords: biodegradable polysaccharides, alginates, chitosan, cellulose, starch, hyaluronic acid, pectins, hemostatic agents, wound healing agents

REFERENCES

1. Bychichko, D. Yu. Razrabotka gemostaticeskikh pokrytii lokal'nogo deistviya na osnove natural'nykh polisakharidov: al'ginata natriya i kappa-karraginana (eksperimental'noe issledovanie) : spetsial'nost' 14.03.06 "Farmakologiya, klinicheskaya farmakologiya" : avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk / Bychichko Dmitrii Yur'evich ; Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr gematologii. – Moskva, 2022. – 24 p.
2. Ponomarev S.V., Sorokin E.P., Leiderman I.N., Sirazutdinova A.V. Struktura letal'nosti i kachestvo nutritsionnoi podderzhki u postradavshikh s travmami grudi i zhivota // Meditsinskii alfavit. – 2016. – Vol. 1. – No. 4. – P. 38-43.
3. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii. Klinicheskie rekomendatsii «Otkrytaya rana golovy». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/733_1 (accessed 3 April 2024)
4. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii. Klinicheskie rekomendatsii «Otkrytaya rana goleni». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/692_1 (accessed 3 April 2024)
5. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii. Klinicheskie rekomendatsii «Otkrytaya rana zapyast'ya i kisti». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/688_1 (accessed 3 April 2024)
6. Bondarev G.A., Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A., Saakyan A.R. Issledovanie mneniya vrachei-khirurgov ob ispol'zovanii gemostaticeskikh aplikatsionnykh materialov // Zhurnal im. NI Pirogova. – 2020. – Vol. 8. – P. 61-68.
7. Cheng J. Hydrogel-based biomaterials engineered from natural-derived polysaccharides and proteins for hemostasis and wound healing / J. Cheng, J. Liu, M. Li, Z. Liu, X. Wang, L. Zhang, Z. Wang // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 780187.
8. Zhong Y. Application and outlook of topical hemostatic materials: a narrative review / Y. Zhong, H. Hu, N. Min, X. Li, X. Li // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – No. 7.
9. Zakharova V.A., Fidorovskaya Yu.S., Khlystova T.S., Kil'deeva N.R. Proizvodnye al'ginovoi kisloty: osobennosti stroeniya, svoistva i perspektivy ispol'zovaniya v meditsine // *Industrial processes and technologies*. – 2022. – Vol. 2. – No. 5 (7). – P. 64-79.
10. Wang L. Three polymers from the sea: unique structures, directional modifications, and medical applications / L. Wang, W. Li, S. Qin // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13. – №. 15. – P. 2482.
11. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (accessed 3 April 2024)
12. Gosudarstvennyi reestr meditsinskikh izdelii i organizatsii (individual'nykh predprinimatelei), osushchestvlyayushchikh proizvodstvo i izgotovlenie meditsinskikh izdelii. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (accessed 3 April 2024)
13. Khar'kova N. A., Gerasimenko M. Yu., Egorova E. A. Primenenie gidrogelevykh materialov «Koleteks-ADL» i «Kolegel» v lechenii gnoinykh frontitov // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2014. – Vol. 6. – No. 4. – P. 176-181.

14. Gopalakrishnan D. Recent developments in medical textiles // COLOURAGE. – 2007. – Vol. 54. – No. 4. – P. 75.
15. Song W. G. Hemostatic effects of Sorbalgon dressing after intranasal endoscopic surgery / W. G. Song, L. Cao, T. Liao, Y. W. Hu // Academic Journal of the First Medical College of PLA. – 2005. – Vol. 25. – No. 6. – P. 753-754.
16. Chen W. Nursing management of incisions after delayed sternal closure for neonatal congenital heart disease surgery / W. Cheng, Y. Guan // Modern Clinical Nursing. – 2018. – P. 57-59.
17. Belmin J. Investigators of the Sequential, Treatment of the Elderly with Pressure Sores (STEPS) Trial. Sequential treatment with calcium alginate dressings and hydrocolloid dressings accelerates pressure ulcer healing in older subjects: a multicenter randomized trial of sequential versus non-sequential treatment with hydrocolloid dressings alone / J. Belmin, S. Meaume, M. T. Rabus, S. Bohbot // J Am Geriatr Soc. – 2002. – Vol. 50. – No. 2. – P. 269-74.
18. Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.Ts., Lun'kov I.S., Mysyakina I.S. Khitin/khitozan i ego proizvodnye: fundamental'nye i prikladnye aspekty // Uspekhi biologicheskoi khimii. – 2020. – Vol. 60. – P. 317-368.
19. Kamskaya V. E. KhIToZAN: Struktura, svoistva i ispol'zovanie // Nauchnoe obozrenie. Biologicheskije nauki. – 2016. – No. 6. – P. 36-42.
20. Fan P. Chitosan-based hemostatic hydrogels: The concept, mechanism, application, and prospects / P. Fan, Y. Zeng, D. Zaldivar-Silva, L. Agüero, S. Wang // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – №. 3. – P. 1473.
21. Avagyan, A. A. Povyazka «Mul'tiferm» v kompleksnom lechenii bol'nykh s troficheskimi yazvami venoznogo geneza (klinicheskoe issledovanie) : spetsial'nost' 14.00.27 : avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk / Avagyan Ara Al'fredovich ; FGU «Gosudarstvennyi nauchnyi tsentr lazernoi meditsiny» Roszdrava. – Moskva, 2007. – 23 p.
22. Bogdanov S.B., Karakulev A.V., Gilevich I.V., Melkonyan K.I., Polyakov A.V., Sotnichenko A.S. Opyt primeneniya ranevogo pokrytiya «khitopran» pri lechenii patsienta s kombinirovannoi travmoi // Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. – 2020. – Vol. 8. – No. 3. – P. 327-332.
23. Paramonov B.A., Karpukhina L.G., Andreev D.Yu., Karpova R.G., Maksimov V.N., Fokin Yu.N., Novozhilov A.A., Karnovich A.A., Antonov S.F., Zolina N.N. Opyt primeneniya ranevykh pokrytii serii «Foliderm-gel'» (mul'titsentrovoe issledovanie). – Izd-vo VNIRO/VNIRO Publishing, 2006.
24. Tarkova A.R., Chernyavskii A.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A., Tkacheva N.I., Rodionov V.I. Gemostaticeskii material mestnogo deistviya na osnove okislennoi tsellyulozy // Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal. – 2015. – Vol. 35. – No. 2. – P. 11-15.
25. Chen Y. Polysaccharide based hemostatic strategy for ultrarapid hemostasis / Y. Chen, L. Wu, P. Li, X. Hao, X. Yang, G. Xi, W. Liu, Y. Feng, H. He, S. Shi // Macromolecular bioscience. – 2020. – Vol. 20. – No. 4. – P. 1900370.
26. Levy M. Clinical experience with the Surgicel family of absorbable hemostats (oxidized regenerated cellulose) in neurosurgical applications // Wounds. – 2013. – Vol. 25. – No. 6. – P. 160-167.
27. Al-Attar N. Safety and hemostatic effectiveness of SURGICEL® powder in mild and moderate intraoperative bleeding / N. Al-Attar, E. de Jonge, R. Kocharian, B. Ilie, E. Barnett, F. Berrevoet // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2023. – Vol. 29. – P. 10760296231190376.
28. Benbow M. Urgotul™: alternative to conventional non-adherence dressings // British journal of nursing. – 2002. – Vol. 11. – No. 2. – P. 135-138.
29. Tan P. W. W. The use of Urgotul™ in the treatment of partial thickness burns and split-thickness skin graft donor sites: a prospective control study / P. W. W. Tan, W. C. Ho, C. Song // International Wound Journal. – 2009. – Vol. 6. – No. 4. – P. 295-300.
30. Dong Y. Electrospun nanofibrous materials for wound healing / Y. Dong, Y. Zheng, K. Zhang, Y. Yao, L. Wang, X. Li, J. Yu, B. Ding // Advanced Fiber Materials. – 2020. – Vol. 2. – P. 212-227.
31. Skórkowska-Telichowska K. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds / K. Skórkowska-Telichowska, M. Czemplik, A. Kulma, J. Szopa // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – Vol. 68. – No. 4. – P. e117-e126.
32. Apriyanto A. A review of starch, a unique biopolymer—Structure, metabolism and in planta modifications / A. Apriyanto, J. Compart, J. Fettke // Plant Science. – 2022. – Vol. 318. – P. 111223.
33. Andreev P. V. Primenenie otechestvennykh modifitsirovannykh krakhmalov v khimiko-farmatsevticheskoi promyshlennosti (obzor) // Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. – 2004. – Vol. 38. – No. 8. – P. 37-41.
34. Murat F. J. L. Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable

- experimental results in the porcine model / M. H. Ereth, Y. U. E. Dong, M. P. Piedra, M. T. Gettman // *The Journal of urology*. – 2004. – Vol. 172. – No. 3. – P. 1119-1122.
35. Wang Y. Effects of PerClot® on the healing of full-thickness skin wounds in rats / Y. Wang, M. Xu, H. Dong, Y. Lui, P. Zhao, W. Niu, D. Xu, X. Ji, C. Xing, D. Lu, Z. Li // *Acta Histochemica*. – 2012. – Vol. 114. – No. 4. – P. 311-317.
36. Bruckner B. A. Microporous polysaccharide hemosphere absorbable hemostat use in cardiothoracic surgical procedures / B. A. Bruckner, L. N. Blau, L. Rodriguez, E. E. Suarez, U. Q. Ngo, M. J. Reardon, M. Loebe // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1-7.
37. Villena-Vargas J. Bronchial hemorrhage control using arista AH: a novel bronchoscopic approach / J. Villena-Vargas, F. Voza, S. Mick, E. Shastak // *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. – 2021. – Vol. 28. – No. 4. – P. e57-e59.
38. Kim Y. J. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy / Y. J. Kin, J. C. Park, E. H. Kim, S. K. Shin, S. K. Lee, Y. C. Lee // *Endoscopy international open*. – 2018. – Vol. 6. – No. 06. – P. E700-E705.
39. Kurbanov Kh.G., Akhmedova N.N., Sagdiev N.Zh., Tursunmuratov O.Kh., Bekchanov D.Zh. Modifikatsiya gialuronovoi kisloty // *Universum: khimiya i biologiya*. – 2020. – No. 10-1 (76). – P. 32-36.
40. Tan H. Thermosensitive injectable hyaluronic acid hydrogel for adipose tissue engineering / H. Tan, C. M. Ramirez, N. Miljkovic, H. Li, J. P. Rubin, K. G. Marra // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30. – No. 36. – P. 6844-6853.
41. Anisha B. S. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds / B. S. Anisha, R. Biswas, K. P. Chennazhi, R. Jayakumar // *International journal of biological macromolecules*. – 2013. – Vol. 62. – P. 310-320.
42. Matchin E.N., Potapov V.L., Stroitelev V.V., Fedorishchev I.A. Gialuronovaya kislota v lechenii ran i ozhogov // *Kombustologiya*. – 2002. – Vol. 11. – P. 38-39.
43. Iklasova A.Sh., Sakipova Z.B., Bekbolatova E.N. Pektin: sostav, tekhnologiya polucheniya, primeneniye v pishchevoi i farmatsevticheskoi promyshlennosti // *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. – 2018. – No. 3. – P. 243-246.
44. Chumakov P.A., Bykov A.Yu., Semenyuk A.A., Ratkovskii I.V. Primeniye preparata pektina dlya mestnogo lecheniya gnoinykh ran // *Omskii nauchnyi vestnik*. – 2005. – No. 4 (33). – P. 216-219.
45. Lazareva E.B., Shakhlamov M.V., Men'shikova E.D., Ponomarev I.N. Opyt mestnogo lecheniya obshirnoi travmaticheskoi rany s pomoshch'yu pektinov i rastvorom s nanochastitsami serebra (klinicheskoe nablyudeniye) // *Zhurnal im. NV Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. – 2014. – No. 1. – P. 47-50.
46. Pudner R. Hydrogel dressings // *Practice Nursing*. – 1998. – Vol. 9. – No. 16. – P. 20-21.
47. Williams C. Granugel: hydrocolloid gel // *British journal of nursing*. – 1996. – Vol. 5. – No. 3. – P. 188-190.
48. Andreev D.Yu., Paramonov B.A., Mukhtarova A.M. Sovremennye ranevye pokrytiya. Chast' I // *Vestnik khirurgii imeni II Grekova*. – 2009. – Vol. 168. – No. 3. – P. 98-102.
49. Williams C. Granuflex // *British Journal of Nursing*. – 1994. – Vol. 3. – No. 14. – P. 730-733.