

АППЛИКАЦИОННЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ХИТОЗАНА

APPLICATION HEMOSTATIC AGENTS. POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN

I. Shvetsov

Summary. The presented review systematizes the current literature data on the most relevant issues of applied hemostatic agents: definition, classification, range of active components and biomaterials, the mechanism of achieving hemostasis, restrictions in use, requirements for local hemostatics and methodological approaches to confirm hemostatic activity. The existing interdisciplinary research aimed at the development and study of local hemostatic agents allows us to focus on the possibilities and prospects of using sodium alginate and chitosan as a biomaterial, as well as to identify the main trends in the development of means for achieving local hemostasis. One such trend is a group of local hemostatics based on combinations of sodium alginate, carboxymethylchitosan and active components.

Keywords: hemostasis, application hemostatic agents, local hemostatics, local bleeding, sodium alginate, chitosan, carboxymethylchitosan.

Швецов Иван Сергеевич

Аспирант, Волгоградский государственный
медицинский университет, г. Волгоград
i.shvec95@mail.ru

Аннотация. Представленный обзор систематизирует современные литературные данные по наиболее актуальным вопросам аппликационных гемостатических средств: определение, классификация, ассортимент активных компонентов и биоматериалов, механизм достижения гемостаза, ограничения в применении, требования к местным гемостатикам и методологические подходы подтверждения кровоостанавливающей активности. Существующие междисциплинарные исследования, направленные на разработку и изучение кровоостанавливающих средств местного действия, позволяют акцентировать внимание на возможностях и перспективах использования в качестве биоматериала альгината натрия и хитозана, а также выделить основные тенденции разработки средств для достижения местного гемостаза. Одной из таких тенденций является группа локальных гемостатиков на основе комбинаций альгината натрия, карбоксиметилхитозана и активных компонентов.

Ключевые слова: гемостаз, аппликационные гемостатические средства, местные гемостатики, локальное кровотечение, альгинат натрия, хитозан, карбоксиметилхитозан.

Неконтролируемое кровотечение, возникающее при травмах, полученные в условиях боевых действий или массовых катастроф [3,], и хирургических вмешательствах [1, 24, 29], является критическим состоянием и представляет серьезную угрозу для организма [2]. Развивающиеся при этом капиллярное, паренхиматозное, венозное, артериальное или смешанное кровотечение [33, 32] сопровождается существенной кровопотерей, высокой интенсивностью кровотечения и останавливается с трудом [14, 21]. В таких случаях первоочередное клиническое значение заключается в достижении адекватного гемостаза, и с этой целью применяют аппликационные гемостатические средства (АГС) [26, 29].

Общепринятые методы гемостаза, применяемые в хирургии и при неотложной помощи, имеют существенные недостатки [24, 31]. Так, электрокоагуляция при небольших кровотечениях печени опасна образованием зоны некроза и повреждением прилежащих тканей и органов [28, 30]. Ограниченность в применении кровоостанавливающего жгута чаще всего обусловлена анатомической локализацией ранения, наложением с грубыми ошибками и временным фактором [21, 37]. Ручное давление

и лигатура могут быть неэффективными для остановки кровотечения из сложной травмы и в труднодоступной зоне [1, 22]. Наложение хирургических швов на сосуды или органы нередко сопровождается дополнительными повреждениями [14, 30]. Таким образом, значительные возможности для решения данных проблем открываются при совместном использовании общепринятых кровоостанавливающих манипуляций с АГС [5]. При этом, несмотря на собственную кровоостанавливающую активность, АГС не должны рассматриваться как замена традиционным методам борьбы с кровотечением [1].

Обоснованная актуальность применения АГС ставит задачи перед учеными по разработке материалов и технологий, применяемых для получения высокоэффективных АГС [5]. Решение достигается в проведении комплексных междисциплинарных исследований по изучению сложного механизма взаимодействия компонентов свертывания крови [3], подбору основ биоматериалов и структурных компонентов для усиления кровоостанавливающего эффекта [19] и наличия антибактериального действия [31], а также разработке и валидации методик подтверждения гемостатической активности *in vitro* и *in vivo* [14, 21, 24].

Современное состояние АГС

АГС — лекарственные средства и изделия медицинского назначения, обладающие кровоостанавливающим действием и применяемые для достижения гемостаза при локальном кровотечении. Характерной чертой АГС является первоначальная и/или приобретенная, в ходе медицинских манипуляций, адгезивная способность, которая определяет их возможность использовать в форме аппликаций на рану или орган.

На сегодняшний день ассортимент АГС можно классифицировать по следующим критериям: состав, лекарственная форма, функциональное назначение и способ достижения гемостаза.

В зависимости от природы структурных компонентов, АГС подразделяют на две большие группы: гемостатики белковой природы (коллаген, желатин, фибрин) [1, 26, 27] и полисахариды (соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные, крахмал) [20, 22, 25].

АГС представлены следующими лекарственными формами: традиционные — порошки (коллаген, цеолит), растворы (коллаген), губки (коллаген, желатин), тканый и нетканый материал (целлюлоза и ее производные, цеолит) [3, 8, 26] и современные — гидрогели (соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные), пленки (коллаген, соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные, целлюлоза и ее производные), гранулы и микросферы (желатин, соли альгиновой кислоты, хитозан и его производные) [4, 7, 12].

Функциональное назначение АГС позволяет выделить клеи (жидкий фибриновый клей) и герметики (на основе цианоакрилатов, полиэтиленгликоля, альбумина) [1, 16].

По способу достижения гемостаза АГС дифференцируют на пассивные, или механические, способные запускать естественный каскад тромбообразования в результате сорбции жидкой составляющей и повышении агрегации форменных элементов крови (коллаген, желатин, целлюлоза), и активные, имеющие в составе АГС компоненты каскада тромбообразования или прокоагулятивные агенты [14].

Коллаген — структурный белок соединительной ткани животного организма, имеющий трехспиральную организацию макромолекул и способный образовывать межмолекулярные связи с молекулами и клетками [27]. Способен ускорять естественный путь коагуляции и запускать процесс свертывания крови [6, 12, 20]. Из во-

дных растворов коллагена получают пленки и порошки. Сублимационная сушка позволяет получить коллагеновые губки. Многопористая структура губок определяет их высокую сорбционную способность [3, 26]. Введение борной кислоты и нитрофураля способствует достижения антисептического действия [34]. АГС на основе бычьего коллагена следует применять с осторожностью, так как коллагеновые продукты могут проходить через гематоэнцефалический барьер [1, 14]. Учитывая то, что гемостатические свойства коллагена известны давно, исследования по созданию АГС на основе коллагена продолжаются [12, 29]. Так, внимание исследователей направлено на применение человеческого коллагена, полученного генно-инженерным методом, который обладает улучшенными характеристиками: низкая иммуногенность, повышенная растворимость, стабильность и нетоксичность [6].

Продуктом контролируемой термической денатурации или необратимого гидролиза коллагена является желатин [3]. АГС на основе желатина эффективны при кровотечениях из паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки) [26]. Для усиления гемостатического эффекта желатин может быть использован в виде гранул с концентрированным тромбином [27]. Однако имеются ограничения в применении — высокая бактериоёмкость и избыточная поглотительная способность и, как следствие, увеличение в размерах АГС, что может привести к сдавливанию внутренних органов [22].

АГС на основе фибрина состоят из очищенного фибриногена, полученного из плазмы крови, который под действием факторов свертывания, приводит к образованию плотного кровяного сгустка [13, 24]. Существующие фибриновые клеи, содержащие активный агент (XIII фактор свертывания, апротинин или транексамовую кислоту), используются в качестве дополнительных гемостатических мер при хирургических вмешательствах и эффективны при нарушении коагуляции. Введение транексамовой кислоты в АГС позволяет увеличить гемостатический эффект [14, 15], однако при утечке спинномозговой жидкости применение ограничено из-за нейротоксичности антифибринолитического агента [1]. Фибриновый пластырь эффективен при массивном кровоизлиянии и при этом не препятствует поступлению воздуха [3, 14].

Целлюлоза и ее производные: карбоксиметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, окисленная и восстановленная метилцеллюлоза, широко применяются для получения АГС [10, 20, 29]. В настоящее время используют АГС на основе производных целлюлозы в форме порошка, марли, геля и пленок [1, 26]. Так, порошок натрий-карбоксиметилцеллюлозы способен набухать, образуя гели и вязкие растворы. В результате

технологических операций могут быть получены пленки, обладающие гемостатическим эффектом [27, 33]. Разработанное поликомплексное АГС в форме порошка, состоящее из производных карбоксиметилцеллюлозы, окисленной целлюлозы и наноцеллюлозы, имеет высокую гемостатическую активность, проявляющаяся в результате перехода в гелевую форму при контакте с кровью с последующим образованием пленки на раневой поверхности [22].

На сегодняшний день вопросы по требованиям к современным АГС и объективной оценки кровоостанавливающей активности на этапе разработки остаются актуальными [6].

За последние десятилетия были исследованы АГС, способные остановить тяжелое кровотечение в случаях, когда нельзя это сделать традиционными методами. Большое количество АГС находятся на стадиях эксперимента, где учитывается тип травмы, тяжесть кровотечения, размер и конфигурация раны, расположение и доступность. Но необходимо принимать во внимание, что ни один из современных АГС не соответствует всем критериям идеально АГС [14, 26]:

- ◆ обеспечивать в минимальный срок (не более двух минут) полное прекращение кровотечения и поддерживать гемостатическое состояние в течение длительного времени;
- ◆ быть легкопроизводимым, стерилизуемым и переносным;
- ◆ исключать раздражающее действие на окружающие ткани;
- ◆ быть биоразлагаемым и нетоксичным;
- ◆ не оказывать влияния на функциональные параметры системного гемостаза;
- ◆ быть устойчивым к условиям окружающей среды;
- ◆ быть простым в использовании для малоспециализированного персонала [3, 24, 27].

Всесторонняя оценка гемостатического эффекта достигается комплексными исследованиями, которые направлены на измерение качественных и количественных показателей крови в процессе гемостаза. С этой целью могут быть применены инструментальные методы анализа (исследования *in vitro*): ротационная тромбозластометрия (ROTEM) и электрокоагулография [14, 24, 30]. В условиях острого эксперимента на животных определяют время остановки кровотечения и объем кровопотери [13, 16, 30]. Для этого воспроизводят модели кровотечения паренхиматозных органов животных (печень, селезенка) [8, 26], бедренных сосудов крысы [2, 3] и свиньи [14, 21], или в эксперименте повреждения хвоста крысам или мышам [6, 11, 17]. Также исследуется взаимосвязь между физико-химическими свойствами АГС, которые зависят от условий и метода

получения, и проявляемым гемостатическим эффектом [5, 12].

АГС на основе альгината натрия

Широкое распространение в технологии АГС получили натриево-кальциевые соли альгиновой кислоты. Альгинат натрия — натриевая соль альгиновой кислоты, извлекаемая из бурых водорослей. Имея высокую водопоглощающую способность, образует при взаимодействии с водой ионотропные гидрогели. Такие гидрогели имеют хорошую адгезию к раневой поверхности [6, 20]. Кроме этого, способность адсорбировать воду позволяет использовать альгинатные гидрогели в качестве средств для достижения гемостаза и местного лечения ран, в том числе хронических незаживающих [16]. Введение солей кальция вызывает структурирование гидрогелей из-за образования координационных связей, которые определяют структуру — от слабосшитой до среднесшитой и оказывает влияние на физико-химические показатели. Таким образом создаются благоприятные условия для пролонгации действия введенных биологически активных веществ в матрицу гидрогеля [20]. Биосовместимость, низкая токсичность и доступная цена, позволяют использовать альгинат натрия в качестве перспективного полимера для получения инновационных АГС в форме пленок, гидрогелей, порошков, гранул и микросфер [6].

Это подтверждается исследованиями альгинат-коллагеновых и альгинат-коллаген-эластиновых композиций. Модификация альгинатного гидрогеля с помощью коллагена и эластина способствует росту числа коллагеновых волокон, улучшению микроциркуляции и регенерации тканей. Помимо этого, достигается пролонгированный эффект АГС, вследствие уменьшения скорости высвобождения введенного лекарственного препарата в матрицу гидрогеля — ϵ -аминокапроновой кислоты [20].

В результате модификации альгината натрия с L-цистеин метиловым эфиром, получают тиолированный альгинат, который способен образовывать гидрогель при взаимодействии с водой за 20 сек. Биосовместимость, соответствующая механическая прочность и гемостатическая активность гидрогеля (увеличение скорости достижения гемостаза из поврежденного хвоста крысы на 60%), позволяют сделать вывод о перспективном использовании тиолированного производного альгината для получения АГС [11].

На основе альгината натрия и фиброина шелка разработано потенциальное АГС нового типа в форме микросфер. Данная форма достигается эмульсионным сшиванием и сублимационной сушкой компонентов. При этом определено, что характер морфологии поверхности

микросфер влияет на способность гемостаза. Так, самая грубая поверхность микросфер, достигнутая при соотношении альгината натрия и фиброина шелка 2:1, имеет наибольшее количество агрегированных эритроцитов, быструю скорость и силу коагуляции, что подтверждает потенциал применения исследованных микросфер в качестве АГС [16].

Стратегия использования самособирающихся пептидов и полисахаридов отражена в разработке АГС комбинированного действия для остановки кровотечения и стимулирования процессов заживления раны. Композитный гидрогель, полученный добавлением соли кальция в альгинатный гидрогель с пептидным нановолокном, имеет улучшенные физико-химические свойства, которые проявляются в ускорении времени свертывания крови до 43 сек и снижении кровотечения до 18%, по отношению к контролю на модели повреждении печени у мышей, и ускорении заживления раны на модели дефекта кожи мышей [7].

АГС на основе хитозана

Природное происхождение и уникальные свойства хитозана позволяют использовать его в качестве субстрата для получения материалов для использования в медицинской практике как для достижения гемостаза [2, 18], так и для ускорения заживления ран, например, при ожогах [23]. Хитозан представляет собой биологически разлагаемый полисахаридный амин, получаемый химическим деацетилированием хитина моллюсков и ракообразных [38]. Гемостатический механизм хитозана обусловлен двумя факторами: 1) наличие положительного заряда на аминоклуппах хитозана, который в результате электростатического взаимодействия притягивает отрицательно заряженные форменные элементы крови, тем самым ускоряя образования плотного сгустка [14]; 2) способность к сорбции водной части крови, результатом которой является концентрирование факторов свертывания и активация естественного механизма гемостаза [38]. Имеющиеся исследования по механизму гемостатического действия пленок на основе хитозана подтверждают активационную способность на клеточные элементы крови, в большей степени на тромбоциты и эритроциты [25,38]. Хитозан биосовместим и биоразлагаем, а также обладает антимикробной активностью, что определяет его преимущество в технологии АГС перед другими биополимерами [12]. Однако выраженная гемолитическая активность ограничивает применение хитозановых пленок и создает условия краткосрочного контакта с кровью, не более 20 мин [18]. Актуальность применения хитозана и его производных в качестве субстрата для получения АГС также подтверждена существующими современными исследованиями по изучению технологии, физико-химических параметров и гемостатических свойств.

Кватернизованный модифицированный хитозан в композиции с метакрилатом был использован в качестве субстрата для получения криогеля — результата сублимационной сушки гидрогеля, АГС в форме высокопористого порошкообразного продукта. Высокая способность поглощать кровь, отмеченная в *in vitro* исследованиях, прогнозирует успешное применение для остановки местного кровотечения [14].

Хитозановые аэрогели, характеризующиеся высокой пористостью, получают в результате золь-гель технологии с последующей сверхкритической сушкой в среде диоксида углерода в специальных аппаратах высокого давления. Высокая сорбционная способность аэрогеля на основе хитозана обосновывает его гемостатические свойства [5].

Повязка из хитозановых волокон, полученная методом мокрого прядения, превосходит обычную хирургическую повязку марлевого типа по гемостатическим свойствам — сокращает время наступления гемостаза и снижает кровопотерю на модели бедренного кровоизлияния крысы [2]. Также известна повязка на основе наночастиц хитозана, технология которой заключается в ионном гелеобразовании и получении наночастиц хитозана, с последующей сублимационной сушкой. Потенциал наночастиц хитозана обусловлен улучшенной биодоступностью, повышенной скоростью набухания и закрытия раны [9].

Альгинат-карбоксиметилхитозановые АГС

Карбоксиметилхитозан — производное хитозана, полученное карбоксиметилированием, обладает улучшенной биосовместимостью, влагопоглощением, антибактериальным действием и пленкообразующим свойством, по сравнению с хитозаном [15]. Возможность карбоксиметилхитозана образовывать гидрогели с альгинатом натрия определяет перспективы применения в технологии АГС.

Так, разработаны микросферы, состоящие из карбоксиметилхитозана, натрия альгината и коллагена, полученные методом эмульгирования с последующим сшиванием биоматериалов. Комплексная оценка влияния физико-химических свойств на гемостатическую способность, а именно: показатели микроструктуры, способность к водопоглощению, взаимодействие с форменными элементами крови и биоразлагаемость, продемонстрировала возможность использования микросфер в дальнейших экспериментах на моделях кровотечения [12]. Результаты которых подтверждают снижение времени наступления гемостаза и уменьшение кровопотери из раны, что является основанием для использования в клинической практике [8].

Пористые композитные пленки, полученные в результате сушки гидрогеля на основе карбоксиметилхитозана, натрия альгината и транексамовой кислоты, характеризуются пролонгированным действием биологически-активного вещества, которое достигается в результате введения в композицию сшивающего агента — кальция хлорида и пластификатора — глицерина. Кумуляция транексамовой кислоты проявляется в прокоагулянтном действии и усилении итогового гемостатического эффекта [15].

Альгинат-карбоксиметилхитозановый гидрогель, использованный в качестве матрицы для получения антибактериального средства с наночастицами серебра, обладает водопоглощающей способностью, оптимальными механическими свойствами и биосовместимостью. Наличие данных свойств позволяет сделать вывод о возможностях применения в виде раневой повязки для лечения ран, в том числе с обильным кровотечением [10].

Заключение

Ассортимент применяемых АГС, представленный в основном традиционными лекарственными формами — порошки, губки и перевязочный материал, не всегда способен удовлетворить потребность в качественном и своевременном достижении гемостаза. Данный факт обусловлен имеющимися недостатками — низкой гемостатической активностью, слабой адгезивной способностью и неудобством применения. Немаловажным остается вопрос подтверждения гемостатической активности, интерпретации полученных данных и формирования заключения о перспективах применения разработанного АГС. Это подтверждает количество современных междисциплинарных исследований, которые направлены на решение актуальных вопросов разработки и применения АГС.

Приведенные классификации, основанные на дифференциации по составу, лекарственной форме, функ-

циональному назначению и способу достижения гемостаза, ограничения и требования, а также методологические подходы подтверждения кровоостанавливающего действия, позволяют комплексно охарактеризовать имеющиеся на сегодняшний день данные, на основе которых можно определить тенденции развития АГС.

Использование в качестве биоматериала альгината натрия или хитозана для получения матрицы АГС улучшает физико-химические характеристики, влияющие на гемостатическое действие, по сравнению с традиционными полимерами.

Применение технологических операций, таких как сублимационная сушка, эмульсионное сшивание компонентов гидрогеля, золь-гель технология с последующей сверхкритической сушкой, открывает возможности получения современных лекарственных форм — гидрогели, аэрогели, криогели, пористые пленки и микросферы.

Введение

в матрицу АГС ϵ -аминокапроновой или транексамовой кислоты, которые обладают собственной гемостатической активностью, позволяет усилить фармакологический эффект. При создании условий замедленного высвобождения из матрицы АГС, проявляется пролонгированный эффект кровоостанавливающего действия.

Особое внимание современных исследователей направлено на сочетание перспективных биоматериалов и биологически активных веществ, с целью увеличения кровоостанавливающего эффекта АГС. Одним из направлений данной концепции является использование комбинации альгината натрия и производного хитозана — карбоксиметилхитозана. Разработанные АГС на основе данной композиции проявляли улучшенные гемостатические свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery / O. Chiara, S. Cimbanassi, G. Bellanova [et al.] // BMC Surgery. — 2018. — № 18 (1). DOI: 10.1186/s12893-018-0398-z
2. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism / Y.W. Wang, C.C. Liu, J.H. Cherng [et al.] // Polymers (Basel). — 2019. — № 11 (11). DOI: 10.3390/polym11111906
3. Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding / D.A. Hickman, C.L. Pawlowski, U.D.S. Sekhon [et al.] // Advanced materials. — 2017. — № 30 (4). DOI: 10.1002/adma.201700859
4. Chitosan/rectorite nanocomposite with injectable functionality for skin hemostasis / X. Li, Y.C. Li, M. Chen [et al.] // J Mater Chem B. — 2018. — № 6 (41). DOI: 10.1039/c8tb01085d
5. Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. production process and in vivo evaluations / D. Lovskaya, N. Menshutina, M. Mochalova [et al.] // Polymers. — 2020. — № 12(9). DOI: 10.3390/polym12092055
6. Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications / Z. Hu, D.Y. Zhang, S.T. Lu [et al.] // Mar Drugs. — 2018. — № 16 (8). DOI: 10.3390/md16080273

7. Co-assembled supramolecular hydrogels of cell adhesive peptide and alginate for rapid hemostasis and efficacious wound healing / Z. Zhai, K. Xu, L. Mei [et al.] // *Soft Matter*. — 2019. — № 15 (42). — P. 8603–8610.
8. Degradable and bioadhesive alginate-based composites: an effective hemostatic agent / H. Huang, H. Chen, X. Wang [et al.] // *ACS Biomater Sci Eng*. — 2019. — № 5 (10). — P. 5498–5505.
9. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles / S.S. Biranje, P.V. Madiwale, K.C. Patankar [et al.] // *Int J Biol Macromol*. — 2019. — № 121. — P. 936–946.
10. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property / K. Chen, F. Wang, S. Liu [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2020. — № 148. — P. 501–509.
11. In situ thiolated alginate hydrogel: instant formation and its application in hemostasis / G. Xu, L. Cheng, Q. Zhang [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2016. — № 31 (5). — P. 721–729.
12. Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic in vitro study / X. Shi, Q. Fang, M. Ding [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2016. — № 30 (7). — P. 1092–1102.
13. Novel, infection-free, advanced hemostatic material: physical properties and preclinical efficacy / S. Katsuyama, Y. Miyazaki, S. Kobayashi [et al.] // *Minimally invasive therapy & allied technologies*. — 2020. — № 29 (5). — P. 283–292.
14. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review / H.T. Peng // *Military Medical Research*. — 2020. — № 7(1). DOI: 10.1186/s40779-020-00241-z
15. Preparation and properties of carboxymethyl chitosan/alginate/tranexamic acid composite films / Q.K. Zhong, Z.Y. Wu, Y.Q. Qin [et al.] // *Membranes (Basel)*. — 2019. — № 9 (1). DOI: 10.3390/membranes9010011
16. Surface roughness of silk fibroin/alginate microspheres for rapid hemostasis in vitro and in vivo / X. Huang, Q. Fu, Y. Deng [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2021. — № 253. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117256
17. Tucker M.L. Chitosan-based agent use for hemostasis after cryptorchidectomy in a horse / M.L. Tucker, D.G. Wilson, S.M. Barber // *Vet Surg*. — 2020. — № 49 (4). — P. 758–763.
18. Анализ активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при их контакте с клеточными элементами венозной крови человека in vitro / Н.В. Буркова, О.П. Киричук, С.И. Кузнецов // *Смоленский медицинский альманах*. — 2018. — № 4. — С. 207–210.
19. Барсукова Ю.Н. Использование функции харрингтона для оптимизации состава гемостатического средства, содержащего наночастицы / Ю.Н. Барсукова, О.А. Мельникова // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 55–61.
20. Возможности применения полисахаридов при лечении ран / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Г.Е. Кричевский // *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. — 2019. — Т. 6, № 2. — С. 24–31.
21. Гоменюк Д.Т. Проблема выбора оптимального местного гемостатического средства для оказания первой помощи на поле боя / Д.Т. Гоменюк, А.С. Куперин, В.А. Трусов // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2018. — Т. 4, № 3. — С. 56–59.
22. Исмаилов Б.А. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы / Б.А. Исмаилов, Р.А. Садыков, О.В. Ким // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — № 9. — С. 56–61.
23. Использование раневых покрытий на основе хитозана «Хитопран» в лечении больных с ожоговой травмой / А.В. Поляков, С.Б. Богданов, И.М. Афанасов [и др.] // *Инновационная медицина Кубани*. — 2019. — № 3 (15). — С. 25–31.
24. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств / В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *Новости хирургии*. — 2018. — Т. 26, № 1. — С. 81–95.
25. Контакт пленок хитозана с клеточными элементами венозной крови человека in vitro / Н.В. Буркова, О.П. Киричук, С.И. Кузнецов [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 34–41.
26. Липатов В.А. Локальные гемостатики в хирургии XXI века (обзор литературы) / В.А. Липатов, Д.А. Северинов, А.Р. Саакян // *Научный электронный журнал Innova*. — 2019. — № 1 (14). — С. 16–22.
27. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е.В. Будко, Д.А. Черникова, Л.М. Ямпольский, В.Я. Яцюк // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 27, № 2. — С. 274–285.
28. Остановка паренхиматозного кровотечения из печени с помощью гемостатического средства на основе неорганических солей / И.С. Жаворонок, Г.Г. Кондратенко, В.Н. Гапанович [и др.] // *Новости хирургии*. — 2016. — Т. 24, № 4. — С. 361–367
29. Оценка кровоостанавливающей активности локальных губчатых аппликационных гемостатических имплантов на основе производных целлюлозы в эксперименте in vitro / В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. — 2020. — Т. 8, № 1. — С. 45–52.
30. Оценка эксплуатационных свойств губчатых аппликационных гемостатических материалов in vitro (обзор) / Д.А. Северинов, С.В. Лазаренко, К.А. Сотников [и др.] // *СТМ*. — 2020. — Т. 12, № 1. — С. 139–149.
31. Оценка эффективности действия нового местного гемостатического ванкомицин-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в эксперименте / А.Р. Таркова, А.М. Чернявский, С.В. Морозов [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 32, № 1. — С. 108–111.
32. Разработка и экспериментальная апробация способа оценки гемостатической активности кровоостанавливающих имплантов / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2019. — Т. 26, № 4. — С. 53–57.