



Гелевые и гидрогелевые повязки с антибактериальными и репаративными свойствами на основе материалов животного сырья: фармацевтико-технологические и регистрационные аспекты (обзор)

Н. С. Холопов¹ , А. Е. Суханов¹ , В. В. Сепп² , К. С. Бакулин² , Е. Д. Кубасова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России). 163000, Россия, Архангельская область, г. Архангельск, проспект Троицкий, д. 51

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)). 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

✉ Контактное лицо: Суханов Антон Евгеньевич. E-mail: docpharmanton@hotmail.com

Резюме

Введение. Хронические, ожоговые, послеоперационные и инфицированные раны требуют раневых покрытий, которые не только поддерживают влажную среду, но и помогают контролировать бактериальную обсемененность, воспаление, экссудацию и регенерацию тканей. Гелевые и гидрогелевые повязки на основе биополимеров животного происхождения представляют особый интерес для фармацевтической отрасли, поскольку их свойства можно регулировать за счет выбора сырья, метода шивки, состава матрицы и различных модификаций.

Текст. В обзоре рассмотрены шесть биополимерных платформ: коллаген, желатин, хитозан, гиалуроновая кислота, кератин и шелковый фиброин. Основное внимание уделено не только их антибактериальным и репаративным свойствам, но и технологическим параметрам, которые определяют возможность практического применения: молекулярной массе, степени модификации, времени гелеобразования, набуханию, механической прочности, адгезии к влажной ткани, профилю высвобождения, биodeградации, стерильности, стабильности и цитосовместимости. Отдельно рассмотрены методы шивки, подходы к стандартизации сырья, выбор метода стерилизации, контроль качества, а также регистрационные особенности медицинских изделий и комбинированных продуктов.

Заключение. Перспективность гидрогелевой повязки определяется не только биологической активностью материала, но и воспроизводимостью ее критических показателей качества. Наиболее значимыми для дальнейшей разработки являются платформы, в которых состав, технология получения, стерилизация, высвобождение активных компонентов, безопасность и предполагаемое клиническое применение связаны уже на этапе проектирования изделия.

Ключевые слова: гидрогель, гелевая повязка, раневое покрытие, коллаген, желатин, хитозан, гиалуроновая кислота, кератин, шелковый фиброин, высвобождение, стерилизация, стабильность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. С. Холопов проводил сбор и систематизацию материала, осуществлял работу с табличными материалами, отвечал за подготовку рукописи. А. Е. Суханов отвечал за редактирование текста статьи, научное консультирование и формулирование концептуальной идеи публикации. В. В. Сепп, К. С. Бакулин и Е. Д. Кубасова участвовали в анализе источников, обсуждении структуры обзора и подготовке финальной редакции.

Для цитирования: Холопов Н. С., Суханов А. Е., Сепп В. В., Бакулин К. С., Кубасова Е. Д. Гелевые и гидрогелевые повязки с антибактериальными и репаративными свойствами на основе материалов животного сырья: фармацевтико-технологические и регистрационные аспекты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):134–152. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2417>

Поступила в редакцию: 08.07.2026

Поступила после рецензирования: 04.08.2026

Принята к публикации: 21.08.2026

Gel and hydrogel dressings with antibacterial and reparative properties based on animal-derived materials: pharmaceutical-technological and regulatory aspects (review)

Nikita S. Kholopov¹ , Anton E. Sukhanov¹ , Vladimir V. Sepp² ,
Konstantin S. Bakulin² , Elena D. Kubasova¹ 

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation». 51, Troitsky prospekt, Arkhangelsk, Arkhangelsk Region, 163000,, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University). 1/6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

✉ **Corresponding author:** Anton E. Sukhanov. **E-mail:** docpharmanton@hotmail.com

Abstract

Introduction. Chronic, burn, postoperative and infected wounds require dressings that not only maintain a moist environment, but also help control bacterial contamination, inflammation, exudation and tissue regeneration. Gel and hydrogel dressings based on animal-derived biopolymers are of interest for pharmaceutical industry because their properties can be adjusted through the choice of raw material, crosslinking method, matrix composition and various modifications.

Text. This review discusses six biopolymer platforms: collagen, gelatin, chitosan, hyaluronic acid, keratin and silk fibroin. The focus is placed not only on their antibacterial and reparative properties, but also on the technological parameters that determine their practical applicability: molecular weight, degree of modification, gelation time, swelling, mechanical strength, adhesion to wet tissue, release profile, biodegradation, sterility, stability and cytocompatibility. Crosslinking methods, approaches to raw material standardization, choice of sterilization method, quality control, the level of preclinical and clinical evidence, and regulatory aspects of medical devices and combination products are also considered.

Conclusion. The potential of a hydrogel dressing is determined not only by the biological activity of the material, but also by the reproducibility of its critical quality attributes. The most relevant platforms for further development are those in which composition, manufacturing technology, sterilization, release of active components, safety and intended clinical use are linked at the design stage.

Keywords: hydrogel, gel dressing, wound dressing, collagen, gelatin, chitosan, hyaluronic acid, keratin, silk fibroin, release, sterilization, stability

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Nikita S. Kholopov collected and systematized the literature, prepared the tables, and drafted the manuscript. Anton E. Sukhanov edited the manuscript, provided scientific consulting, and formulated the conceptual framework of the review. Vladimir V. Sepp, Konstantin S. Bakulin, and Elena D. Kubasova participated in source analysis, discussion of the review structure, and preparation of the final version.

For citation: Kholopov N.S., Sukhanov A.E., Sepp V.V., Bakulin K.S., Kubasova E.D. Gel and hydrogel dressings with antibacterial and reparative properties based on animal-derived materials: pharmaceutical-technological and regulatory aspects. *Drug development & registration*. 2026;15(3):134–152. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2417>

Received: 08.07.2026

Revised: 04.08.2026

Accepted: 21.08.2026

ВВЕДЕНИЕ

Хронические и инфицированные раны остаются значимой клинко-экономической проблемой, поскольку длительное воспаление, бактериальная контаминация, избыток протеаз и нарушение формирования внеклеточного матрикса приводят к затяжному течению заживления, рецидивам и повышению расходов на лечение [1–3]. Современное раневое покрытие уже не может рассматриваться только как

физический барьер. Оно должно поддерживать влажную среду, обеспечивать газообмен, сорбировать экссудат, снижать микробную нагрузку, не повреждать грануляционную ткань при смене повязки и при необходимости служить локальной системой доставки активных веществ [4–6].

По современным оценкам, хронические раны встречаются примерно у 2 % взрослого населения, а экономическая нагрузка, связанная с их лечением,

измеряется десятками миллиардов долларов США в год [1, 2]. Даже при адекватной санации и антисептической терапии нарушение баланса между воспалением, микробной контаминацией и регенерацией нередко приводит к затяжному течению восстановления раневой поверхности, образованию грубой рубцовой ткани и возможным повторным инфекционным заражениям и связанным с ними осложнениям.

Гелевые и гидрогелевые повязки соответствуют этим требованиям лучше традиционных марлевых материалов благодаря трехмерной водонасыщенной структуре. В зависимости от состава и способа сшивки они могут быть листовыми, пленочными, губчатыми, инъекционными, формирующимися непосредственно на месте применения, термочувствительными, адгезивными, самовосстанавливающимися, электропроводящими или фототермически активируемыми [5, 7, 8]. Однако для фармацевтической разработки важен не сам факт образования геля, а воспроизводимость критических свойств: времени гелеобразования, степени набухания, прочности, адгезии, стерильности, скорости высвобождения активных компонентов, биodeградации и стабильности при хранении.

Биополимеры животного происхождения и родственные им природные матрицы занимают особое место в разработке раневых покрытий. Коллаген и желатин содержат клеточно-адгезивные мотивы и имитируют дермальный матрикс; хитозан сочетает гемостатические, мукоадгезивные и антимикробные свойства; гиалуроновая кислота регулирует гидратацию и клеточную миграцию; кератин и шелковый фиброин формируют прочные биodeградируемые каркасы [8–11]. Вместе с тем именно эти материалы наиболее чувствительны к вариативности сырья, способу выделения, остаточным примесям, стерилизации и условиям масштабирования.

Цель настоящего обзора – рассмотреть гелевые и гидрогелевые повязки на основе материалов животного сырья как объект фармацевтической технологии и регистрации, а не только как биомедицинские экспериментальные системы. В связи с этим акцент сделан на критическом сопоставлении шести биополимерных платформ, технологических методов сшивки, требований к контролю качества, стерилизации, стабильности, доклинической и клинической доказательности, а также регистрационных особенностей медицинских изделий и комбинированных продуктов.

Методы поиска и оценки литературы. Поиск проводили по научным публикациям 2015–2025 гг. в базах PubMed, Scopus, Web of Science и ClinicalTrials.gov. Использовали русские и английские эквиваленты терминов: «гидрогелевая раневая повязка», «гелевая раневая повязка», «коллагеновый гидрогель», «мембранная повязка», «хитозановый гидрогель», «гидрогель гиалуроновой кислоты», «кератиновый гидрогель», «шелковый фиброин», «заживле-

ние ран», «антибактериальная активность», «высвобождение», «стерилизация», «стабильность», «медицинское изделие» и «комбинированный продукт». Дополнительно анализировали актуальные стандарты ISO 10993¹, ISO 14971², ISO 11137³, Регламент (EU) 2017/745⁴, российские и евразийские правила регистрации медицинских изделий.

Включали научные публикации, где были указаны: состав матрицы, способ сшивки, параметры сырья, хотя бы один количественный технологический показатель и биологическая оценка. Исключали работы, в которых материал описывался только как «эффективный» или «перспективный» без состава, методики получения, контроля набухания, высвобождения, механики или цитосовместимости.

Фармацевтическая логика разработки гидрогелевой повязки. С позиции фармацевтической технологии гидрогелевая повязка представляет собой не просто смесь полимера и воды, а лекарственно-технологическую платформу с набором критических показателей качества. К ним относятся идентичность и чистота полимера, молекулярно-массовое распределение, степень модификации, остаточные реагенты и эндотоксины, pH, осмолярность, содержание воды, степень набухания, скорость гелеобразования, вязкоупругие характеристики, адгезия к влажной ткани, устойчивость к экссудату, профиль высвобождения активного компонента, микробиологическая чистота или стерильность, а также сохранение свойств после стерилизации и хранения.

Основная ошибка многих экспериментальных работ заключается в том, что биологический эффект рассматривается отдельно от технологии. Например, высокий антибактериальный эффект серебра, хлоргексидина или фототермических наночастиц не имеет самостоятельной ценности, если он сопровождается цитотоксичностью, разрушением геля после стерилизации или неконтролируемым начальным выбросом действующего вещества. Напротив, умеренная антимикробная активность может быть технологически предпочтительнее, если она воспроизводима, безопасна для фибробластов и кератиноцитов, со-

¹ Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng> Accessed: 01.07.2026.

² ISO 11137-1:2025. Sterilization of health care products – Radiation – Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. Available at: <https://www.iso.org/standard/81721.html> Accessed: 01.07.2026.

³ ISO 14971:2019. Medical devices – Application of risk management to medical devices. Available at: <https://www.iso.org/standard/72704.html> Accessed: 01.07.2026.

⁴ ISO 10993-1:2025. Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process. Available at: <https://www.iso.org/standard/10993-1> Accessed: 01.07.2026

храняется при промышленной стерилизации и подтверждается моделью высвобождения.

Для раневых покрытий особенно важен баланс между прочностью и биodeградацией. Слишком рыхлая сеть быстро разрушается в экссудативной среде, теряет контакт с раной и приводит к неконтролируемому высвобождению активных веществ.

Стандартизация сырья – основа воспроизводимости. Для коллагена критичны вид животного, тканевый источник, тип коллагена, метод экстракции, остаточные тепlopeпиды, степень сохранения тройной спирали и риск иммуногенности. Материалы рыбного происхождения могут снижать часть зоонозных ограничений, но имеют более низкую температуру денатурации; коллаген крупного рогатого скота технологически доступен, но требует более строгого контроля вирусной и прионной безопасности. Для желатина важны сила геля, температура geleобразования, вязкость раствора, аминокислотный профиль и остаточные сшивающие агенты. Для хитозана ключевыми параметрами являются степень деацетилирования, молекулярная масса, распределение по фракциям, растворимость при физиологическом pH, зольность, остаточный белок, тяжелые металлы и микробиологическая чистота. Именно эти показатели определяют заряд полимера, мукоадгезию, гемостатическую активность, способность к об-

разованию оснований Шиффа и реальную антимикробную активность [10–12].

Гиалурионовая кислота стандартизуется по молекулярной массе, полидисперсности, источнику получения, содержанию белков и нуклеиновых кислот, эндотоксинам и степени химической модификации. Низкомолекулярные фракции быстрее диффундируют и деградируют, но могут по-иному влиять на воспаление; высокомолекулярные фракции улучшают вязкоупругость и гидратацию, но требуют контролируемой сшивки для устойчивости в раневой среде [13–19].

Кератин, получаемый из шерсти, волос или перьев, нуждается в контроле степени восстановления дисульфидных связей, содержания цистеина, остаточных восстановителей, запахообразующих примесей и растворимости.

Для шелкового фиброина критичны источник шелка, степень удаления серцина, молекулярная масса, содержание β -листов, остаточный литий-бромид или другие растворители, а также способность к стерилизации без потери механических свойств [20–22].

Конструкционные и функциональные различия основных биополимерных платформ представлены на рисунке 1, а параметры стандартизации сырья – в таблице 1.

Гидрогелевые раневые повязки из материалов животного происхождения Animal-derived hydrogel wound dressings

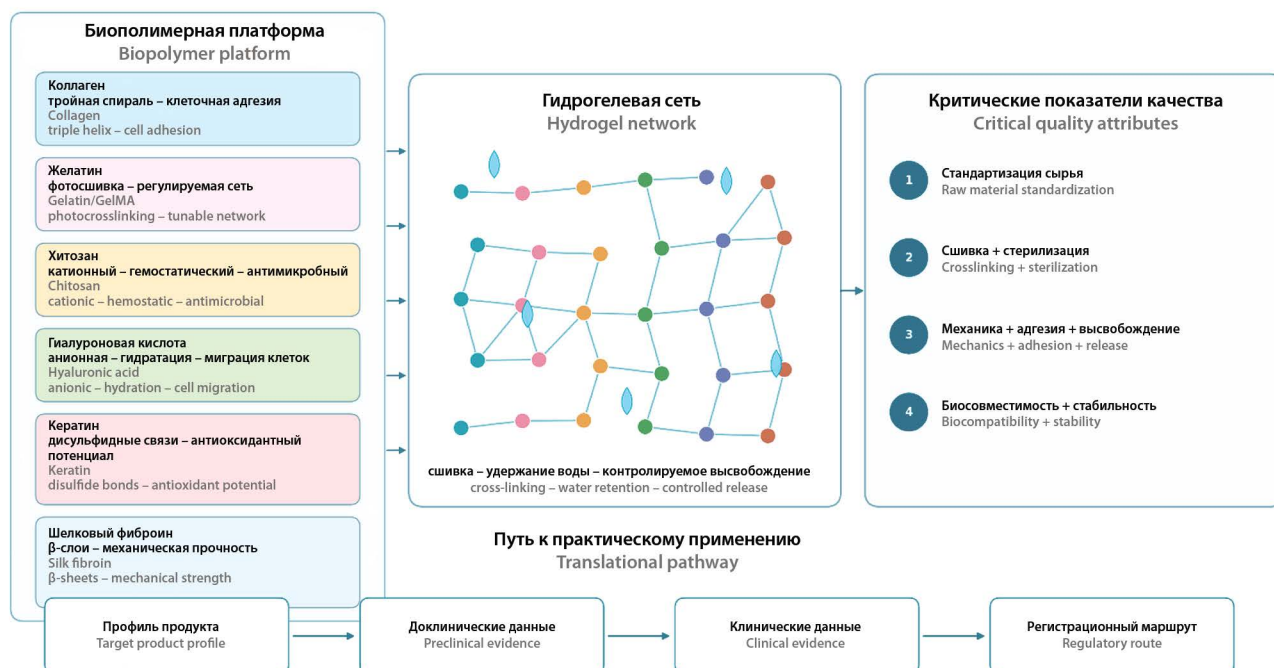


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Конструкционные и технологические различия биополимерных платформ для гидрогелевых раневых повязок

Figure 1. Structural and technological distinctions of biopolymer platforms for hydrogel wound dressings

Таблица 1. Практические параметры стандартизации биополимерного сырья для гидрогелевых повязок
Table 1. Practical standardization parameters for biopolymer raw materials used in hydrogel dressings

Биологическая матрица Biological matrix	Критические параметры сырья Critical raw-material parameters	Практический диапазон / ориентир Practical range / benchmark	Методы контроля Control methods	Технологическое значение Technological significance	Источники References
Коллаген Collagen	Типы I/III, источник, денатурация, остаточные телопептиды, бионагрузка Types I/III, source, denaturation, residual telopeptides, bioburden	Температура денатурации выше температуры раневой поверхности; минимизация телопептидов; нормируемая бионагрузка до стерилизации Denaturation temperature above wound-surface temperature; minimized telopeptides; specified pre-sterilization bioburden	Дифференциальная сканирующая калориметрия, SDS-ПААГ, аминокислотный профиль, бионагрузка, эндотоксины Differential scanning calorimetry, SDS-PAGE, amino-acid profile, bioburden, endotoxins	Определяет иммуногенность, прочность, деградацию и совместимость со стерилизацией Determines immunogenicity, strength, degradation, and sterilization compatibility	[23, 27–29]
Желатин / метакриловый желатин (GelMA) Gelatin / gelatin methacryloyl (GelMA)	Сила геля по Блуму, вязкость, степень метакрилирования, остаточные реагенты и фотoinициатор Bloom strength, viscosity, degree of methacrylation, residual reagents, and photoinitiator	Сила геля по Блуму ≥ 200 ; степень модификации обычно 5–25 %, для фотогелей часто около 15 ± 3 % Bloom strength ≥ 200 ; modification commonly 5–25 %, often about 15 ± 3 % for photogels	^1H -ЯМР, эксклюзионная/гель-проникающая хроматография, ИК-фурье-спектроскопия, реология, экстрагируемые вещества ^1H NMR, size-exclusion/gel-permeation chromatography, FTIR spectroscopy, rheology, extractables	Определяет фотосшивку, глубину полимеризации, набухание и токсичность экстрактов Determines photocrosslinking, polymerization depth, swelling, and extract toxicity	[24, 30–32]
Хитозан Chitosan	Степень деацетилирования, средневесовая молекулярная масса, зольность, остаточный белок, растворимость, тяжелые металлы Degree of deacetylation, weight-average molecular weight, ash, residual protein, solubility, heavy metals	Степень деацетилирования 70–85 %; молекулярная масса 50–300 кДа; зольность <1 %; положительный ζ -потенциал Degree of deacetylation 70–85 %; molecular weight 50–300 kDa; ash <1 %; positive ζ -potential	Потенциометрия, эксклюзионная хроматография, элементный анализ, ζ -потенциал, лимулус-амебоцитный тест Potentiometry, size-exclusion chromatography, elemental analysis, ζ -potential, Limulus amoebocyte lysate test	Определяет катионный заряд, гемостаз, антимикробность, pH-зависимость и цитосовместимость Determines cationic charge, hemostasis, antimicrobial activity, pH dependence, and cytocompatibility	[8–12, 34–37]
Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid	Средневесовая молекулярная масса, индекс полидисперсности, источник, эндотоксины, степень окисления/метакрилирования Weight-average molecular weight, polydispersity index, source, endotoxins, degree of oxidation/methacrylation	Молекулярная масса 300–1500 кДа; индекс полидисперсности ≤ 2.0 ; эндотоксины <0.5 ЕЗ/мг Molecular weight 300–1500 kDa; polydispersity index ≤ 2.0 ; endotoxins <0.5 EU/mg	Эксклюзионная хроматография с многоруковым светорассеянием, лимулус-амебоцитный тест, ЯМР, ИК-фурье-спектроскопия, вязкость SEC with multi-angle light scattering, Limulus amoebocyte lysate test, NMR, FTIR, viscosity	Определяет гидратацию, ферментативную деградацию, реологию и клеточную миграцию Determines hydration, enzymatic degradation, rheology, and cell migration	[13–15, 35–37]

Окончание таблицы 1

Биологическая матрица Biological matrix	Критические параметры сырья Critical raw-material parameters	Практический диапазон / ориентир Practical range / benchmark	Методы контроля Control methods	Технологическое значение Technological significance	Источники References
Кератин Keratin	Дисульфидные связи, содержание цистеина, остаточные восстановители, запах, цвет Disulfide bonds, cysteine content, residual reducing agents, odor, color	Сохранение дисульфидной сети; остаточные восстановители ниже установленной спецификации Preserved disulfide network; residual reducing agents below the established specification	ИК-фурье-спектроскопия, метод Элмана, аминокислотный анализ, эксклюзионная хроматография, органолептика FTIR spectroscopy, Ellman assay, amino-acid analysis, size-exclusion chromatography, organoleptic testing	Определяет растворимость, антиоксидантный потенциал, стабильность и безопасность деградации Determines solubility, antioxidant potential, stability, and degradation safety	[16–19]
Шелковый фиброин Silk fibroin	Удаление серцина, β -слои, средняя молекулярная масса, остаточные соли и растворители Sericin removal, β -sheets, weight-average molecular weight, residual salts and solvents	Доля β -слоев как управляемый параметр; остаточный бромид лития ниже аналитического предела спецификации β -sheet content as a controlled parameter; residual lithium bromide below the analytical limit of the specification	Широкоугольное рентгеновское рассеяние, ИК-фурье-спектроскопия, эксклюзионная хроматография, ICP-OES, анализ серцина Wide-angle X-ray scattering, FTIR, size-exclusion chromatography, ICP-OES, sericin assay	Определяет прочность, хрупкость, скорость деградации и совместимость со стерилизацией Determines strength, brittleness, degradation rate, and sterilization compatibility	[20–22, 33, 38, 39]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Методы сшивки и архитектура гидрогелевой сети. Физическая сшивка основана на водородных связях, гидрофобных взаимодействиях, ионных комплексах, кристаллизации или термоиндуцированном переходе золь – гель. Ее преимущество заключается в отсутствии токсичных ковалентных реагентов, но такие системы часто менее стабильны в экссудате и сильнее зависят от температуры, pH и ионной силы. Для гелевых повязок это означает необходимость проверки не только в воде или фосфатном буфере, но и в модельной раневой жидкости.

Ковалентная сшивка повышает механическую прочность и управляемость деградации. Наиболее актуальны мягкие динамические связи: шифовые основания, гидразоновые, боронатные, дисульфидные и ферментативные связи. Они позволяют получать самовосстанавливающиеся и инъекционные гидрогели, однако требуют контроля остаточных альдегидов, окислителей, фотосенсибилизаторов и инициаторов [11, 18, 23]. Для белковых матриц особенно перспективна фотоиницируемая сшивка, в том числе на основе метакрилизованного желатина и фиброина, но ее масштабирование зависит от глубины проникновения света, геометрии изделия и равномерности дозы.

Ионная сшивка применима для композиций с альгинатом, хитозаном и гиалуроновой кислотой. Она технологически проста, но может приводить к быстрой ионообменной деградации в присутствии ионов натрия и белков экссудата. Поэтому для клинически значимых повязок чаще используются двойные сети: физическая сшивка обеспечивает мягкую адаптацию к ткани, а ковалентные или ферментативные связи формируют долговременную устойчивость.

Для промышленной разработки выбор метода сшивки должен быть связан с финальной лекарственной формой. Листовая стерильная повязка требует стабильности формы и упаковки; инъекционный непосредственно на месте применения гель – воспроизводимого времени гелеобразования при 32–37 °C; система, созданная с помощью трехмерной печати, – реологических характеристик биочернил; гидрогель с лекарственным веществом – совместимости с активным компонентом и сохранения профиля высвобождения после стерилизации.

Технологические способы формирования гидрогелевой сети относительно способа формирования сети представлены в таблице 2.

Стерилизация, стабильность и масштабирование. Раневые покрытия, контактирующие с поврежденной кожей, должны рассматриваться как изделия с высокими требованиями к микробиологической безопасности. Выбор стерилизации является одним из наиболее критичных этапов разработки. Гамма-излучение и электронный пучок технологически удобны для готовых упакованных изделий, но способны

вызывать разрыв полисахаридных цепей, окисление белков, изменение цвета, снижение вязкости и ускорение деградации. Этиленоксид эффективен для термолabileльных материалов, но требует контроля остаточного этиленоксида, этиленхлоргидрина и этиленгликоля. Асептическое производство и фильтрационная стерилизация применимы преимущественно для растворов-предшественников, но не для готовых сшитых гидрогелей.

Для белковых и полисахаридных матриц нельзя переносить режим стерилизации из справочника без экспериментальной проверки. Один и тот же метод может по-разному влиять на коллаген, хитозан и фиброин: у коллагена нарушается надмолекулярная структура, у хитозана меняется молекулярная масса, у фиброина увеличивается доля β-листов или хрупкость. Следовательно, валидация должна включать сравнение до и после стерилизации по механическим свойствам, набуханию, высвобождению, цитосовместимости и антибактериальной активности.

Стабильность гидрогелей определяется содержанием воды, активностью воды, pH, упаковкой, риском гидролиза, окисления, потери летучих компонентов и микробной контаминации. Для готовых водонасыщенных повязок существенны барьерные свойства упаковки и сохранение стерильности; для лиофилизированных или сухих прекурсоров – время регидратации, воспроизводимость гелеобразования и отсутствие необратимой агрегации. Ускоренные испытания стабильности должны дополняться реальными условиями хранения, поскольку механическая деградация и изменение высвобождения не всегда корректно прогнозируются только температурным стрессом.

Масштабирование связано с переходом от лабораторного смешивания к контролируемому производственному процессу. Критичны порядок внесения компонентов, скорость перемешивания, удаление пузырьков, температура, pH, время выдержки, толщина слоя, дозирование в первичную упаковку, однородность сшивки и валидация очистки оборудования. При наличии активного вещества необходимо дополнительно доказать однородность распределения и отсутствие несовместимости с полимером, упаковкой и методом стерилизации. Методы стерилизации относительно типов изделий из животного сырья представлены в таблице 3.

Выбор метода стерилизации должен быть сделан до фиксации финальной формулы. Для белковых и полисахаридных гидрогелей стерилизацию нельзя считать нейтральным этапом: она может менять молекулярную массу, вязкоупругость, набухание, цвет, скорость высвобождения и цитосовместимость. Поэтому в спецификацию необходимо включать сравнение показателей до и после стерилизации, а не только факт прохождения теста на стерильность.

Таблица 2. Технологические способы формирования гидрогелевой сети, практические метрики и риски разработки
Table 2. Technological methods of hydrogel network formation, practical metrics, and development risks

Способ формирования сети Network formation method	Типичные материалы Typical materials	Практические метрики Practical metrics	Ключевые риски Key risks	Контрольные показатели Control attributes	Источники References
Физическая/термическая сшивка Physical/thermal crosslinking	Желатин, фиброин, полочкамер- композиаты Gelatin, fibroin, poloxamer com- posites	Гелеобразование в диапазоне 25– 32 °C; для мягких гелей модуль на- копления порядка 0,8–2 кПа Gelation at 25–32 °C; storage mo- dulus of soft gels commonly around 0.8–2 kPa	Потеря формы и прочности в экс- кудате; температурная зави- симость Loss of shape and strength in exu- date; temperature dependence	Время гелеобразования, мо- дуль накопления и потеря, вяз- кость, распад в модельной раневой жидкости Gelation time, storage and loss moduli, viscosity, disintegration in simulated wound fluid	[5–7, 40–42]
Ионная сшивка Ionic crosslinking	Хитозан, альгинатные компози- ты, гиалурионовая кислота Chitosan, alginate composites, hyaluronic acid	Ионообмен с натрием и белками экскудата может быстро снизить прочность ионной сети Ion exchange with sodium and exu- date proteins may rapidly reduce ionic-network strength	Неоднородность сшивки, вымы- вание ионов, pH-зависимость Crosslinking heterogeneity, ion leaching, pH dependence	Набухание, прочность, выво- ждение ионов, потеря массы Swelling, strength, ion release, mass loss	[8–15, 35–37, 40–42]
Основания Шиффа / гид- разоны Schiff bases / hydrazones	Окисленная гиалурионовая кис- лота, хитозан, желатин Oxidized hyaluronic acid, chitosan, gelatin	Для отдельных динамических сетей восстановление структуры достигает ≥90 % за 10 мин при pH около 6,8 For selected dynamic networks, struc- tural recovery reaches ≥90 % within 10 min at pH around 6.8	Остаточные альдегиды, неста- бильность связи при изменении pH Residual aldehydes, bond instabili- ty with pH changes	Остаточные реагенты, время гелеобразования, цитотоксич- ность, самовосстановление Residual reagents, gelation time, cytotoxicity, self-healing	[8, 13–15, 23]
Фотосшивка Photocrosslinking	GeIMA, метакрилизованная ги- лурионовая кислота, фиброин GeIMA, methacrylated hyaluronic acid, fibroin	Для GeIMA-систем: 405 нм, 30 с; прочность при сжатии 2,054 ± ± 0,07 кПа; гелемодуль <2 % For GeIMA systems: 405 nm, 30 s; com- pressive strength 2.054 ± 0.07 kPa; hemolysis <2 %	Неполная конверсия, остаточ- ный инициатор, ограничение толщины изделия Incomplete conversion, residual initiator, limitation of product thickness	Степень конверсии, глубина сшивки, экстрагируемые ве- щества, гемолитиз Degree of conversion, crosslin- king depth, extractables, hemo- lysis	[24]
Ферментативная сшивка Enzymatic crosslinking	Коллаген, желатин, фиброин Collagen, gelatin, fibroin	Мягкие условия; остаточная актив- ность фермента должна соответст- вовать спецификации Mild conditions; residual enzyme ac- tivity must meet the specification	Стоимость, вариативность фер- мента, сложность инактивации Cost, enzyme variability, inactiva- tion complexity	Остаточная активность, одно- родность, стабильность, био- совместимость Residual activity, uniformity, sta- bility, biocompatibility	[23, 38, 40–42]
Двойные динамические сети Double dynamic networks	Хитозан / гиалурионовая кислота, фиброин / проводящие компо- ненты Chitosan / hyaluronic acid, fibroin / conductive components	Модуль может возрастать в 4–6 раз при сохранении набухания не ме- нее 250 % The modulus may increase 4–6-fold while maintaining swelling of at least 250 %	Сложная спецификация, трудная валидация масштабирования Complex specification, difficult scale-up validation	Модуль, усталостная проч- ность, деградация, высвобожд- ение, межсерийная воспро- изводимость Modulus, fatigue strength, deg- radation, release, batch-to-batch reproducibility	[8, 13–15, 20, 27, 28, 38, 39]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Таблица 3. Стерилизация гидрогелевых повязок: технологические преимущества, риски и контроль
Table 3. Sterilization of hydrogel dressings: technological advantages, risks, and controls

Метод стерилизации Sterilization method	Типичный режим Typical mode	Подходит для Suitable for	Основной риск Main risk	Обязательный контроль Required control	Источники References
Гамма-излучение / электронный пучок Gamma irradiation / electron beam	10–25 кГр; режим валидируют по ISO 11137-1 10–25 kGy; the mode is validated according to ISO 11137-1	Готовые упакованные изделия, сухие или устойчивые гидрогели Finished packaged products, dry or robust hydrogels	Разрыв цепей, снижение средней молекулярной массы, изменение модуля накопления, ускорение деградации Chain scission, reduced average molecular weight, altered storage modulus, accelerated degradation	Молекулярная масса, модуль накопления и потеря, набухание, высвобождение, цвет, цитосовместимость до и после стерилизации Molecular weight, storage and loss moduli, swelling, release, color, cytocompatibility before and after sterilization	ISO 11137-1:2025; [5–7, 40–42]
Этиленоксид Ethylene oxide	Низкотемпературный цикл с последующей аэрацией Low-temperature cycle followed by aeration	Термолabile и влаготчувствительные изделия Thermolabile and moisture-sensitive products	Остаточный этиленоксид, этиленхлоргидрин, этиленгликоль Residual ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, ethylene glycol	Остаточные агенты, биосовместимость, целостность упаковки, высвобождение Residual agents, biocompatibility, package integrity, release	[5–7, 40–42]
Асептическое производство + фильтрация растворов Aseptic manufacturing + solution filtration	Фильтрация 0,22 мкм для растворов-предшественников 0.22-µm filtration for precursor solutions	Системы, формирующиеся на месте применения, и растворы до сшивки In situ-forming systems and pre-crosslinking solutions	Неприменимо к готовому штифту; риск контаминации при смешивании Not applicable to finished crosslinked gels; contamination risk during mixing	Валидация асептики, бионагрузки, стерильность, время гелеобразования Aseptic-process validation, bio-burden, sterility, gelation time	[5–7, 40–42]
Паровая стерилизация Steam sterilization	121 °C, если матрица термостойкая 121 °C if the matrix is heat-resistant	Только стабильные водные или сухие системы Only stable aqueous or dry systems	Денатурация белков, гидролиз полисахаридов, изменение вязкости Protein denaturation, polysaccharide hydrolysis, viscosity changes	Структура белка, молекулярная масса, прочность, набухание, внешний вид Protein structure, molecular weight, strength, swelling, appearance	[5–7, 40–42]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Контроль качества и фармакопейные подходы. Для гидрогелевых повязок целесообразно формировать спецификацию по принципу «сырье – полуфабрикат – готовое изделие». На уровне сырья оценивают идентичность, чистоту, молекулярные характеристики и биобезопасность. На уровне полуфабриката контролируют pH, вязкость, содержание сухого остатка, отсутствие пузырьков, время гелеобразования, степень сшивки и однородность распределения активных компонентов. На уровне готового изделия оценивают внешний вид, размеры, массу, водопоглощение, прочность, адгезию, высвобождение, стерильность, биосовместимость и сохранение функциональных свойств.

Фармакопейная логика контроля должна быть дополнена методами, специфичными для медицинских изделий. Для раневых гидрогелей важны испытания набухания в модели раневой жидкости, скорость потери массы, газообмен, способность к сорбции экссудата, устойчивость к многократной деформации, адгезия к влажному субстрату и отсутствие травматизации при удалении. Антибактериальный эффект должен выражаться количественно: логарифмическое снижение, снижение колониеобразующих единиц (КОЕ), зона ингибирования, минимальная ингибирующая концентрация / минимальная бактерицидная концентрация (далее – МИК/МБК) для высвобождаемого агента, а не только качественными фразами «выраженная активность».

Кинетика высвобождения активных веществ должна описываться не одной точкой, а профилем во времени с расчетом начального выброса, периода поддерживающего высвобождения и остаточного содержания в матрице. Для нагруженных лекарственных средством повязок желательнее сопоставлять кинетику с антибактериальным порогом и цитосовместимостью. Механические испытания должны проводиться в гидратированном состоянии, поскольку сухая прочность не отражает поведения повязки на раневой поверхности.

Критические показатели качества гидрогелевых повязок на основе материалов животного происхождения представлены в таблице 4.

Коллаген. Коллагеновые повязки имеют наиболее понятное биологическое обоснование, поскольку коллаген является естественным компонентом дермы и участвует в клеточной адгезии, миграции и ремоделировании. Клиническая база для коллагенсодержащих материалов шире, чем для большинства новых нанокомпозитных гидрогелей: опубликованы данные реальной клинической практики по фетальному бычьему коллагену и сравнительные обзоры по комбинации «коллаген – окисленная регенерированная целлюлоза» в лечении диабетических язв [25, 26]. Это повышает уровень доказательности коллагеновой платформы относительно

систем, которые пока подтверждены только на доклинических моделях.

Главное технологическое ограничение коллагена – слабая механическая устойчивость и чувствительность к денатурации. Поэтому современная разработка должна уходить от простой коллагеновой губки к композитным сетям. В них коллаген обеспечивает биологическое сходство с дермальным матриксом, а второй компонент решает конкретную технологическую задачу: хитозан или катионно-модифицированный полимер может усиливать контактное антимикробное действие, проводящий полимер – обеспечивать электростимулирующий эффект, а динамическая сшивка – повышать прочность и самовосстановление сети [23, 27, 28]. Для регистрационного досье особенно важны источник сырья, вирусная безопасность, иммуногенность и доказательство сохранения структуры после стерилизации.

Количественные данные для коллагеновых матриц позволяют перевести оценку из биологического описания в технологический профиль качества. В коллагеновой тераностической повязке с бромтимоловым синим эффективность загрузки индикатора составляла около 99 мас.%, изменение цвета при имитации инфицированной среды происходило в течение 1 мин, а вариант с иммобилизацией методом нанесения капли удерживал до 85 мас.% индикатора после 96 ч в модельной раневой среде; при этом жизнеспособность L929-фибробластов в экстрактах сохранялась на уровне 92 % через 7 сут [29]. Для коллагеновой платформы эти цифры важны не только как демонстрация диагностической функции, но и как пример регуляторно значимого набора параметров: загрузка, удержание, время отклика, цитосовместимость и стабильность функционального компонента.

Желатин. Желатин технологичнее коллагена, легче растворяется и модифицируется, что делает его удобной основой для фотосшиваемых гидрогелей, инъекционных систем и трехмерной печати. Варианты метакрилированного желатина позволяют точно регулировать степень сшивки и механические свойства, а также включать антибактериальные пептиды, антибиотики и наночастицы [6, 30–33]. В то же время желатин быстро набухает и деградирует, поэтому без контролируемой сшивки он редко подходит для длительного контакта с экссудативной раной.

Для желатиновых систем критична оценка остаточных фотоинициаторов, степени метакрилирования, цитотоксичности продуктов деградации и глубины фотополимеризации. В научных публикациях нередко демонстрируется успешное закрытие раны на животных, но отсутствует сопоставление с промышленно достижимой толщиной изделия и равномерностью сшивки. Это ограничивает перенос лабораторных результатов в производство.

Таблица 4. Рекомендуемые критические показатели качества гидрогелевых раневых повязок
Table 4. Recommended critical quality attributes of hydrogel wound dressings

Блок контроля Control block	Показатели Attributes	Практический ориентир Practical benchmark	Назначение Purpose	Риск без контроля Risk without control	Источники References
Идентичность и чистота Identity and purity	ИК-фурье-спектроскопия, ЯМР, аминокислотный профиль, молекулярная масса, остаточные реагенты FTIR, NMR, amino-acid profile, molecular weight, residual reagents	Соответствие спецификации сырья и полуфабриката Compliance with raw-material and intermediate specifications	Подтверждение состава и воспроизводимости Confirmation of composition and reproducibility	Межсерийные различия свойств Batch-to-batch property differences	[8–24, 27–39]
Физико-химические свойства Physicochemical properties	pH, осмолярность, сухой остаток, вязкость, активность воды pH, osmolality, dry residue, viscosity, water activity	pH близок к раневой среде; активность воды обычно 0,90–0,97 для водонасыщенных систем pH close to the wound environment; water activity commonly 0.90–0.97 for water-rich systems	Совместимость с тканями и технологичность Tissue compatibility and processability	Раздражение, нестабильность, неоднородное нанесение Irritation, instability, nonuniform application	[5–7, 40–42]
Гидрогелевая сеть Hydrogel network	Гель-фракция, модули накопления и потеря, время гелеобразования, набухание, деградация Gel fraction, storage and loss moduli, gelation time, swelling, degradation	Набухание обеспечивает сорбцию экссудата без разрушения; для in-situ-систем время гелеобразования воспроизводимо при 32–37 °C Swelling enables exudate uptake without disintegration; for in situ systems, gelation time is reproducible at 32–37 °C	Прогноз поведения на влажной ране Prediction of behavior on a moist wound	Разрушение геля или чрезмерное уплотнение Gel disintegration or excessive densification	[5–7, 23, 24, 40–42]
Механика и адгезия Mechanics and adhesion	Растяжение/сжатие, прочность, отслаивание / липкость к влажной ткани Tension/compression, strength, peel / tack on wet tissue	Испытание в гидратированном состоянии; ориентир по отслаиванию 1–5 Н/см для адгезивных систем Testing in the hydrated state; peel benchmark of 1–5 N/cm for adhesive systems	Сохранение контакта с раной Maintenance of wound contact	Отслоение или травматичное удаление Detachment or traumatic removal	[6, 7, 23, 24, 27–39]
Высвобождение Release	Профиль высвобождения, начальный выброс, остаточное содержание, фактор сходства f2 между партиями Release profile, initial burst, residual content, similarity factor f2 between batches	f2 ≥ 50 между сериями; начальный выброс ограничен токсикологическим порогом f2 ≥ 50 between batches; initial burst limited by the toxicological threshold	Доза и длительность локального действия Dose and duration of local action	Токсичность или отсутствие терапевтического уровня Toxicity or failure to reach a therapeutic level	[13–15, 23, 24, 30–39]
Микробиология Microbiology	Стерильность, бионагрузка, эндотоксины, КОЕ / логарифмическое снижение, МИК/МБК Sterility, bioburden, endotoxins, CFU / log reduction, MIC/MBC	Для антимикробного заявления желательна редукция ≥ 3 log10 КОЕ за 24 ч For an antimicrobial claim, a reduction of ≥ 3 log10 CFU within 24 h is desirable	Безопасность и подтверждение заявленной активности Safety and substantiation of the claimed activity	Инфекционный риск или не подтвержденное заявление Infection risk or unsupported claim	[6, 8–12, 16–24, 27–39]

Окончание таблицы 4

Блок контроля Control block	Показатели Attributes	Практический ориентир Practical benchmark	Назначение Purpose	Риск без контроля Risk without control	Источники References
Биологическая безопасность Biological safety	Цитотоксичность, раздражение, сенсибилизация, гемосовместимость Cytotoxicity, irritation, sensitization, hemocompatibility	План испытаний по ISO 10993-1 с учетом контакта с поврежденной кожей Test plan according to ISO 10993-1 considering contact with breached skin	Регистрационное обоснование безопасности Regulatory substantiation of safety	Невозможность перехода к клиническому применению Failure to progress to clinical use	ISO 10993-1:2025
Стабильность Stability	Модуль накопления, высвобождение, pH, масса, содержание воды, стерильность после хранения Storage modulus, release, pH, mass, water content, sterility after storage	Отклонения модуля накопления и высвобождения остаются в спецификации; ускоренное старение подтверждают реальным хранением Changes in storage modulus and release remain within specification; accelerated aging is confirmed by real-time storage	Подтверждение срока годности Shelf-life substantiation	Потеря функции до окончания срока годности Loss of function before expiry	[5–7, 40–42]
Упаковка Packaging	Барьер для влаги и кислорода, совместимость, целостность шва Moisture and oxygen barrier, compatibility, seal integrity	Для чувствительных гелей предпочтительна упаковка с низкой кислородо- и паропроницаемостью For sensitive gels, packaging with low oxygen and water-vapor permeability is preferred	Сохранение стерильности и воды Maintenance of sterility and water content	Высыхание, окисление, нарушение стерильного барьера Drying, oxidation, breach of the sterile barrier	[5–7, 40–42]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Для платформ на основе метакрилированного желатина показательная работа с антимикробным пептидом и максеном: при фотосшивке 405 нм в течение 30 с включение функциональных компонентов повышало максимальную компрессионную прочность с $1,020 \pm 0,04$ до $2,054 \pm 0,07$ кПа, тогда как равновесное набухание сохранялось в диапазоне 280–380 %, а гемолиз оставался ниже 2 %. В модели полнослойной раны закрытие дефекта на 14-е сутки достигало 99,1 % [24]. Следовательно, для желатина критерием перспективности является не сам факт образования геля, а сохранение баланса между фотополимеризацией, прочностью, набуханием, гемосовместимостью и репаративным эффектом.

Хитозан. Хитозан является наиболее технологически гибким полисахаридом для антибактериальных и гемостатических повязок. Его катионная природа обеспечивает взаимодействие с клеточными стенками бактерий, эритроцитами и белками экссудата; функциональные аминогруппы позволяют формировать динамические сети через шиффовы основания, ионные комплексы и ковалентные модификации [10–12, 34]. Современные хитозановые гидрогели часто объединяют самовосстановление, адгезию, антиоксидантную активность и контролируемое высвобождение.

Критически важно, что хитозан нельзя оценивать как единый материал. Степень деацетилирования, молекулярная масса и растворимость определяют как антимикробность, так и цитосовместимость. Чрезмерно катионные или плохо очищенные образцы могут быть токсичны для клеток кожи. Поэтому перспективны не максимально «активные», а сбалансированные композиции, где антибактериальное действие достигается без подавления пролиферации фибробластов и кератиноцитов [35–37].

В пленках хитозан / поливиниловый спирт с медом количественные показатели хорошо демонстрируют зависимость технологических свойств от состава: влагопоглощение составляло $11,35 \pm 0,07$ – $14,96 \pm 0,06$ %, скорость паропроницаемости – $1650,50 \pm 35,86$ – $2698,65 \pm 76,29$ г/м²/сут, а зона ингибирования *Staphylococcus aureus* для выбранной серии достигала $5,01 \pm 0,32$ мм [38]. Высвобождение активного компонента для большинства составов лучше описывалось моделью Корсмейера – Пеппаса с $n = 0,359$ – $0,688$, что указывает на необходимость рассматривать хитозановые повязки как системы контролируемого высвобождения, а не только как природно антибактериальный материал [34].

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота обеспечивает гидратацию, миграцию клеток и вязкоупругость, но сама по себе не является сильным антибактериальным компонентом. По этой причине ее используют как биосовместимую основу для доставки антибиотиков, доноров оксида азота, антиоксидантов, фототермических агентов или кватернизированного хитозана [13–19]. В 2024 г. особенно актив-

но развивались динамически сшитые и фототермические гидрогели на основе гиалуроновой кислоты для диабетических инфицированных ран [18, 19].

Основная технологическая проблема гиалуроновой кислоты – быстрая ферментативная деградация и зависимость свойств от молекулярной массы. Слишком быстрое разрушение приводит к потере покрытия и ускоренному высвобождению; чрезмерная сшивка снижает биологическую доступность и клеточную миграцию. Поэтому платформы на основе гиалуроновой кислоты требуют строгой спецификации молекулярной массы, степени окисления или метакрилирования и профиля деградации в среде с гиалуронидазой.

Композиция хитозан / гиалуроновая кислота / мед представляет интерес не только как смешанная матрица. Катионный хитозан и анионная гиалуроновая кислота способны образовывать интерполиэлектролитный комплекс (ИПЭК), в котором электростатическое взаимодействие между полимерами изменяет набухание, механическую устойчивость, адгезию и скорость высвобождения по сравнению с индивидуальными полиэлектролитами. Мед дополнительно обеспечивает осмотический и антимикробный вклад. В исследованных гидрогелях пористость составляла 13–16 %, пролиферация NIH-3T3-фибробластов в медсодержащих образцах достигала 144 %, а полное закрытие раны в экспериментальной модели отмечалось к 21-м суткам [37]. Эти данные показывают, что для ГК-повязок необходимо одновременно нормировать молекулярную массу и деградацию ГК, пористость, биологический ответ фибробластов и срок сохранения покрытия на ране.

Кератин. Кератиновые гидрогели и композиты притягивают внимание благодаря наличию цистеиновых остатков, адгезивных мотивов и возможности формирования сетей за счет дисульфидных взаимодействий. Они потенциально подходят для антиоксидантных и антибактериальных повязок, особенно при использовании хлоргексидина, оксида цинка, графеновых квантовых точек или других функциональных добавок [20–22, 38, 39].

Однако кератин остается менее популярной платформой по сравнению с коллагеном, хитозаном и гиалуроновой кислотой. Основные ограничения связаны с жесткими условиями выделения, вариативностью сырья, остаточными восстановителями, запахом, цветом и сложностью стандартизации. Для повышения потенциала применения кератиновые разработки должны включать в себя не только скорость регенеративного процесса, но и контроль остаточных химических реагентов, стабильности дисульфидной сети и безопасности продуктов деградации.

В гидрогелях поли-N-изопропилакриламид (PNIPAAm) и кератин с двойной сеткой степень набухания возрастала примерно от 2600 до 4600 % по мере увеличения доли кератина, а антиоксидантная эф-

фективность составляла около 33,1 % против 18,2 % у PNIPAAm-геля без кератина [18]. Такое сопоставление показывает, что кератин может быть не просто белковым наполнителем, а функциональным модификатором водопоглощения и антиоксидантной активности, однако эти преимущества должны подтверждаться контролем остаточных реагентов и воспроизводимостью дисульфидной сети.

Шелковый фиброин. Шелковый фиброин отличается высокой механической прочностью, способностью формировать пленки, мембраны, губки и создаваемые с помощью трехмерной печати структуры, а также возможностью электропроводящих и фотосшиваемых модификаций. В 2024 г. опубликованы работы по фиброиновым повязкам с антибактериальными, противовоспалительными свойствами, способностью к самовосстановлению и высвобождению лекарств. Это делает фиброин одной из наиболее перспективных матриц для прочных и функциональных покрытий.

Технологическое ограничение фиброина – сложность получения раствора и необходимость удаления серцина и солей. Увеличение доли β -листов повышает прочность, но может замедлять деградацию и снижать эластичность. Поэтому для раневых гидрогелей оптимизация должна учитывать не только прочность, но и гибкость, площадь контакта с влажной тканью, скорость деградации и сохранение активности лекарственного компонента после стерилизации.

В фиброиновом нанокомпозитном гидрогеле способность восстановления формы составляла $97,7 \pm 1,1$ %, зоны ингибирования *S. aureus* – $34,00 \pm 1,00$ мм и *E. coli* – $27,60 \pm 2,08$ мм, а после добавления тетрациклина прирост зон ингибирования составлял примерно 45 и 27 % соответственно; при этом жизнеспособность L929-клеток превышала 90 % [39]. Эти цифры позволяют рассматривать фиброин как технологическую платформу для прочных повязок, но одновременно задают требования к контролю конечной формы, лекарственной нагрузки, антибактериального высвобождения и цитосовместимости.

Антибактериальная и репаративная функционализация. Антибактериальные свойства гидрогелей могут обеспечиваться тремя путями: собственной активностью матрицы, включением лекарственного или антисептического агента и созданием физико-химической среды, неблагоприятной для биопленки микроорганизмов. Хитозан частично реализует первый механизм; серебро, хлоргексидин, полигексаметиленбигуанид, ванкомицин и другие агенты – второй; фототермические, электропроводящие и высвобождающие оксид азота системы – третий [16–20].

При этом антимикробная активность должна быть сопоставлена с безопасностью. Для раневого покрытия недопустимо оценивать только зону инги-

бирования, поскольку сильная зона может отражать высокую диффузию цитотоксичного агента. Более информативна совокупность: логарифмическое снижение против *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, влияние на биопленку, цитосовместимость с фибробластами и кератиноцитами, воспалительный профиль макрофагов и скорость закрытия раны в условиях организма.

Репаративный эффект должен подтверждаться не только уменьшением площади раны. Значимыми маркерами являются скорость эпителизации, толщина грануляционной ткани, ангиогенез, соотношение коллагена I/III, экспрессия факторов роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста β , интерлейкин-6, матриксные металлопротеиназы и показатели ремоделирования рубца. Для клинического перехода необходимо заранее определить, какое явление будет сделано: «барьерная повязка», «антимикробная повязка», «повязка с лекарственным веществом» или «изделие, способствующее заживлению».

Принципиальное различие между заявлениями определяется конечным назначением и основным механизмом действия продукта. Барьерная или влагоподдерживающая повязка действует преимущественно физически: закрывает дефект, поддерживает уровень влажности раневой среды и сорбирует экссудат; примером является стерильный листовой гидрогель без высвобождаемого активного вещества. Антимикробная повязка дополнительно заявляет снижение микробной нагрузки, которое может обеспечиваться собственной антимикробной активностью матрицы, например катионного хитозана. В повязке с лекарственным веществом высвобождаемый антибиотик, антисептик или иной агент оказывает фармакологическое действие; его роль – вспомогательная либо основная – определяет регистрационный маршрут. Заявление «изделие, способствующее заживлению» требует доказать не только создание благоприятной влажной среды, но и клинически значимое улучшение эпителизации, грануляции или срока закрытия раны по сравнению с контролем. Примеры и соответствующие требования приведены в таблице 5.

Клиническая доказательность и регистрационные аспекты. Клиническая доказательность остается наиболее слабым звеном большинства гидрогелевых разработок. Значительная часть публикаций ограничивается *in-vitro*/*in-vivo*-моделями; такие данные важны для выбора состава, но недостаточны для обоснования эффективности у пациентов с диабетическими язвами, ожогами или пролежнями. Наиболее высокий уровень доказательности сегодня имеют отдельные коллагенсодержащие и коммерчески близкие повязки, по которым доступны сравнительные клинические данные и метаанализы [25, 26]. Для хитозана, ГК, кератина и фиброина доказательная база чаще остается доклинической или ранней клинической.

Таблица 5. Уровень доказательности и регистрационные акценты для разных типов гидрогелевых повязок
Table 5. Level of evidence and regulatory focus for different types of hydrogel dressings

Тип продукта/заявления Product/claim type	Пример и типичные данные Example and typical data	Уровень доказательности Level of evidence	Регистрационный акцент Regulatory focus	Что требуется усилить What should be strengthened	Источники References
Барьерная/влагоподдерживающая гидрогелевая повязка Barrier/moisture-maintaining hydrogel dressing	Стерильный листовой гидрогель без высвобождаемого активного вещества; физико-химические свойства, сорбция, биосовместимость Sterile sheet hydrogel without a releasable active substance; physicochemical properties, absorption, biocompatibility	Низкий – средний Low – moderate	Медицинское изделие: физический механизм, безопасность и функциональность Medical device: physical mechanism, safety, and functionality	Стерильность, стабильность, сорбция экссудата, отсутствие травматизации Sterility, stability, exudate absorption, atraumatic removal	[5, 40–42]
Антимикробная повязка без лекарственного вещества Antimicrobial dressing without a medicinal substance	Хитозановая или контактно-активная матрица; <i>in vitro</i> , биопленки, модели инфицированной раны Chitosan-based or contact-active matrix; <i>in vitro</i> tests, biofilms, infected-wound models	Средний Moderate	Подтверждение антимикробного заявления при отсутствии цитотоксичности Substantiation of the antimicrobial claim without cytotoxicity	КОЕ / логарифмическое снижение, МИК/МБК, сравнение с контролем и коммерческой повязкой CFU / log reduction, MIC/MBC, comparison with control and a commercial dressing	[6, 8–12, 16–22, 27–39]
Повязка с лекарственным веществом Dressing containing a medicinal substance	Гидрогель с антибиотиком, антисептиком или донором оксида азота; высвобождение, фармакодинамика, безопасность, <i>in vivo</i> Hydrogel with an antibiotic, antiseptic, or nitric-oxide donor; release, pharmacodynamics, safety, <i>in vivo</i> data	Средний – высокий Moderate – high	Комбинированный продукт или изделие с веществом вспомогательного действия; оценка основного механизма Combination product or device with an ancillary substance; assessment of the principal mode of action	Доза, начальный выброс, стабильность, остаточное содержание, клинические конечные точки Dose, initial burst, stability, residual content, clinical endpoints	[13–15, 23, 24, 30–39]
Изделие, способствующее заживлению Device intended to support wound healing	Матрица, для которой заявлено ускорение эпителизации/грануляции по сравнению с контролем Matrix claiming accelerated epithelialization / granulation versus control	Средний – высокий Moderate – high	Клиническое подтверждение заявленного эффекта сверх физического барьерного действия Clinical substantiation of an effect beyond the physical barrier function	Сравнительное исследование, время до закрытия раны, эпителизация, боль, качество рубца Comparative study, time to wound closure, epithelialization, pain, scar quality	[25, 26, 40–42]
Фототермическая или проводящая система Photothermal or conductive system	Доклинические модели, параметры световой или электрической активации Preclinical models, light- or electrical-activation parameters	Низкий – средний Low – moderate	Управление рисками, безопасность наноматериалов и энергии Risk management, safety of nanomaterials and energy delivery	Стандартизация режима активации, токсикология, контроль перегрева ткани Standardization of activation mode, toxicology, tissue-overheating control	[15, 20, 28, 38, 39]

Окончание таблицы 5

Тип продукта/заявления Product/claim type	Пример и типичные данные Example and typical data	Уровень доказательности Level of evidence	Регистрационный акцент Regulatory focus	Что требуется усилить What should be strengthened	Источники References
Биоактивные матрицы с клетками / факторами роста Bioactive matrices with cells / growth factors	Клинические данные для отдельных продуктов и данные реальной практики Clinical and real-world data for selected products	Средний – высокий Moderate – high	Повышенные требования к безопасности, производству и клинической оценке Enhanced requirements for safety, manufacturing, and clinical evaluation	Сравнительные исследования, иммуногенность, долгосрочное наблюдение Comparative studies, immunogenicity, long-term follow-up	[25, 26]
Патенты и прототипы Patents and prototypes	Описание состава и предполагаемого применения Description of composition and intended use	Не являются доказательством эффективности Do not constitute evidence of efficacy	Характеризуют технологическое поле, но не заменяют испытания Describe the technological landscape but do not replace testing	Независимые данные по критическим показателям качества, стерилизации, стабильности и клинике Independent data on critical quality attributes, sterilization, stability, and clinical performance	[43]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Анализ ClinicalTrials.gov показывает тот же разрыв между лабораторными прототипами и клинической применимостью. В реестре встречаются исследования по гидрогелевым и гелевым повязкам, хитозановым гелям, коллагенсодержащим повязкам, порошково-гидрогелевым системам и повязкам с высвобождением оксида азота. Однако такие исследования часто включают разные конечные точки, разные типы ран и несопоставимые режимы лечения. Поэтому в обзоре нельзя переносить данные отдельной клинической серии на биополимерную платформу в целом.

Регистрационный маршрут зависит от заявленного основного механизма действия. Если повязка действует преимущественно как физический барьер, абсорбент, матрица или средство поддержания влажной среды, она обычно рассматривается как медицинское изделие. Если терапевтический эффект обусловлен фармакологическим, иммунологическим или метаболическим действием высвобождаемого вещества, возникает вопрос о лекарственном препарате или комбинированном продукте. В российской практике актуальны Правила государственной регистрации медицинских изделий, утвержденные постановлением Правительства РФ от 30.11.2024 № 1684¹, а также Правила регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденные решением Совета ЕЭК от 12.02.2016 № 46.56².

Для повязок с антибиотиками, антисептиками, серебром, донорами оксида азота, факторами роста или клеточными компонентами необходимо заранее определить, является ли активное вещество вспомогательным по отношению к изделию или определяет основной механизм действия. Это влияет на состав досье, объем доклинических испытаний, требования к стабильности, контролю высвобождения и клиническим конечным точкам. При международной разработке дополнительно учитываются требования Регламента о медицинских изделиях (ед. эндотоксина) 2017/745, ISO 10993-1 по биологической оценке, ISO 14971 по управлению рисками и стандарты стерилизации, включая ISO 11137 для радиационной стерилизации. Уровень доказательности и регистрационные акценты для разных типов гидрогелевых повязок представлены в таблице 5.

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2024 № 1684 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий». Доступно по: <http://government.ru/docs/all/156514/> Ссылка активна на 02.07.2026.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 № 46 «О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2370/> Ссылка активна на 02.07.2026.

Нерешенные вопросы и пути фармацевтического решения. Первый нерешенный вопрос – вариабельность биологического сырья. Фармацевтическое решение состоит не в отказе от природных полимеров, а в жесткой стандартизации: источник, метод выделения, молекулярные характеристики, остаточные примеси, бионагрузка, эндотоксины и функциональные тесты должны входить в спецификацию. Для хитозана обязательны степень деацетилирования и молекулярная масса; для кислоты гиалуроновой – молекулярная масса и эндотоксины; для фиброина – удаление сердина и остаточные соли; для коллагена – тип, денатурация и безопасность источника.

Второй вопрос – выбор стерилизации. Разработчик должен проводить сравнительный скрининг методов стерилизации на раннем этапе, а не после выбора финальной формулы. Стерилизация должна оцениваться как технологический фактор, влияющий на структуру сети, высвобождение, прочность и биологическую активность. Неприемлемо заявлять стерильное изделие без демонстрации сохранения свойств после выбранного режима.

Третий вопрос – разрыв между доклинической эффективностью и клинической применимостью. Для его преодоления необходимы унифицированные конечные точки: процент закрытия раны, время до полной эпителизации, частота инфекции, боль при смене повязки, потребность в системных антибиотиках, качество рубца и экономические показатели. В обзорах следует разделять патенты, *in vivo*, *in vitro*, ранние клинические исследования, рандомизированные испытания и данные реальной практики, не объединяя их в одну доказательную категорию.

Четвертый вопрос – масштабирование. Наиболее перспективными являются составы, которые можно производить с контролируемым смешиванием, дозированием, сшивкой, стерилизацией и упаковкой. Слишком сложные лабораторные композиции с несколькими нанокомпонентами, фототермическими агентами и нестабильными биомолекулами могут быть научно интересны, но технологически слабее простых систем с доказанной стабильностью и воспроизводимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гелевые и гидрогелевые повязки на основе материалов животного сырья являются перспективным направлением фармацевтической технологии, поскольку объединяют биосовместимость, сходство с внеклеточным матриксом, возможность локального высвобождения активных веществ и адаптацию к влажной раневой поверхности. Однако их дальнейшее развитие должно оцениваться не только по биологическим эффектам, но и по технологической воспроизводимости.

Коллаген имеет наиболее сильную клиническую аргументацию, но требует укрепления и контроля иммуногенности. Желатин удобен для фотосшивки и

трехмерной печати, но нуждается в управлении деградацией. Хитозан технологически ценен благодаря гомеостатическим и антимикробным свойствам, однако его активность напрямую зависит от степени деацетилирования и молекулярной массы. Гиалуроновая кислота является эффективной гидратирующей и доставочной матрицей, но требует сшивки и функционализации. Кератин перспективен, но пока ограничен сложностью стандартизации. Шелковый фиброин выделяется механической прочностью и возможностью создания современных, полученных с помощью трехмерной печати и проводящих систем, но требует строгого контроля очистки и структуры.

Для перехода к регистрации и клиническому применению таких материалов необходимо заранее формировать профиль качества: стандартизованное сырье, валидируемый метод сшивки, выбранный и подтвержденный способ стерилизации, стабильность, количественную антибактериальную активность, контролируемое высвобождение, механические испытания во влажном состоянии и биологическую безопасность. Именно такой подход позволяет перевести гидрогелевые повязки из области экспериментальной регенеративной биомедицины в область воспроизводимых фармацевтико-технологических продуктов.

Практически это означает следующий маршрут разработки: сначала задается профиль продукта и клинические показания; затем выбирается сырье с измеряемыми параметрами; после этого подбирается сшивка, совместимая со стерилизацией и упаковкой; далее строится спецификация на полуфабрикат и готовое изделие; только после подтверждения стабильности, высвобождения, механики и биобезопасности проводится доклиническая и клиническая оценка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sen C.K. Human wound and its burden: updated 2022 compendium of estimates. *Advances in Wound Care*. 2023;12(12):657–670. <https://doi.org/10.1089/wound.2023.0150>
2. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., Car J., Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>
3. desJardins-Park H.E., Gurtner G.C., Wan D.C., Longaker M.T. From chronic wounds to scarring: the growing health care burden of under- and over-healing wounds. *Advances in Wound Care*. 2022;11(9):496–510. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0039>
4. Eriksson E., Liu P.Y., Schultz G.S., Martins-Green M.M., Tanaka R., Weir D., Gould L.J., Armstrong D.G., Gibbons G.W., Wolcott R., Olutoye O.O., Kirsner R.S., Gurtner G.C. Chronic wounds: treatment consensus. *Wound Repair and Regeneration*. 2022;30(2):156–171. <https://doi.org/10.1111/wrr.12994>

5. Surowiecka A., Strużyna J., Winiarska A., Korzeniowski T. Hydrogels in burn wound management – a review. *Gels*. 2022;8(2):122. <https://doi.org/10.3390/gels8020122>
6. Jia B., Li G., Cao E., Luo J., Zhao X., Huang H. Recent progress of antibacterial hydrogels in wound dressings. *Materials Today Bio*. 2023;19:100582. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100582>
7. Butenko S., Nagalla R.R., Guerrero-Juarez C.F., Palomba F., David L.-M., Nguyen R.Q., Gay D., Almet A.A., Dignan M.A., Nie Q., Scumpia P.O., Plikus M.V., Liu W.F. Hydrogel crosslinking modulates macrophages, fibroblasts, and their communication, during wound healing. *Nature Communications*. 2024;15:6820. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50072-y>
8. Yu Q., Yan Y., Huang J., Liang Q., Li J., Wang B., Ma B., Bianco A., Ge S., Shao J. A multifunctional chitosan-based hydrogel with self-healing, antibacterial, and immunomodulatory effects as wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;231:123149. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123149>
9. Zhao J., Qiu P., Wang Y., Wang Y., Zhou J., Zhang B., Zhang L., Gou D. Chitosan-based hydrogel wound dressing: from mechanism to applications, a review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;244:125250. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125250>
10. Yang Y., Ma Y., Wang H., Li C., Li C., Zhang R., Zhong S., He W., Cui X. Chitosan-based hydrogel dressings with antibacterial and antioxidant for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;280:135939. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135939>
11. Zhao X., Wu H., Guo B., Dong R., Qiu Y., Ma P.X. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. *Biomaterials*. 2017;122:34–47. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.011>
12. Guo W., Ding X., Zhang H., Liu Z., Han Y., Wei Q., Okoro O.V., Shavandi A., Nie L. Recent advances of chitosan-based hydrogels for skin-wound dressings. *Gels*. 2024;10(3):175. <https://doi.org/10.3390/gels10030175>
13. Watson A.L., Eckhart K.E., Wolf M.E., Sydlík S.A. Hyaluronic acid-based antibacterial hydrogels for use as wound dressings. *ACS Applied Bio Materials*. 2022;5(12):5608–5616. <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00647>
14. Yang K., Yang J., Chen R., Dong Q., Yang H., Gu S., Zhou Y. Antibacterial hyaluronic acid hydrogels with enhanced self-healing properties via multiple dynamic bond crosslinking. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;256(Pt 2):128320. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128320>
15. He C., Bi S., Zhang R., Chen C., Liu R., Zhao X., Gu J., Yan B. A hyaluronic acid hydrogel as a mild photothermal antibacterial, antioxidant, and nitric oxide release platform for diabetic wound healing. *Journal of Controlled Release*. 2024;370:543–555. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.011>
16. Zhai M., Xu Y., Zhou B., Jing W. Keratin-chitosan/n-ZnO nanocomposite hydrogel for antimicrobial treatment of burn wound healing: characterization and biomedical application. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2018;180:253–258. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.02.018>
17. Shang Y., Wang P., Wan X., Wang L., Liu X., Yuan J., Chi B., Shen J. Chlorhexidine-loaded polysulfobetaine/keratin hydrogels with antioxidant and antibacterial activity for infected wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;242(1):124754. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124754>
18. Han X., Yang R., Wan X., Dou J., Yuan J., Chi B., Shen J. Antioxidant and multi-sensitive PNIPAAm/keratin double network gels for self-stripping wound dressing application. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021;9(31):6212–6225. <https://doi.org/10.1039/D1TB00702E>
19. Ren Y., Yu X., Li Z., Liu D., Xue X. Fabrication of pH-responsive TA-keratin bio-composited hydrogels encapsulated with photoluminescent GO quantum dots for improved bacterial inhibition and healing efficacy in wound care management: in vivo wound evaluations. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2020;202:111676. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111676>
20. Liu R., Bi S., Zhang L., Li X., Dai K., Wang H., Zhang Z., Gu J. Flexible and antibacterial conductive hydrogels based on silk fibroin/polyaniline/AgNPs for motion sensing and wound healing promotion under electrical stimulation. *Journal of Materials Chemistry B*. 2024;12(40):10346–10356. <https://doi.org/10.1039/D4TB01505C>
21. González-Restrepo D., Zuluaga-Vélez A., Orozco L.M., Sepúlveda-Arias J.C. Silk fibroin-based dressings with antibacterial and anti-inflammatory properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;195:106710. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106710>
22. Wang S.-L., Zhuo J.-J., Fang S.-M., Xu W., Yu Q.-Y. Silk sericin and its composite materials with antibacterial properties to enhance wound healing: a review. *Biomolecules*. 2024;14(6):723. <https://doi.org/10.3390/biom14060723>
23. Li J., Zhai Y.-N., Xu J.-P., Zhu X.-Y., Yang H.-R., Che H.-J., Liu C.-K., Qu J.-B. An injectable collagen peptide-based hydrogel with desirable antibacterial, self-healing and wound-healing properties based on multiple-dynamic crosslinking. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;259(Pt 1):129006. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129006>
24. Liang C., Wang H., Lin Z., Zhang C., Liu G., Hu Y. Augmented wound healing potential of photosensitive GelMA hydrogel incorporating antimicrobial peptides and MXene nanoparticles. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1310349. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1310349>
25. Sabolinski M.L., Archambault T. Real-world data analysis of bilayered living cellular construct and fetal bovine collagen dressing treatment for pressure injuries: a comparative effectiveness study. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2024;13(4):e230109. <https://doi.org/10.57264/cer-2023-0109>
26. Theodorakopoulos G., Armstrong D.G. Collagen-ORC versus standard treatment in diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *International Wound Journal*. 2025;22(11):e70782. <https://doi.org/10.1111/iwj.70782>
27. Wang X., Zhao D., Li Y., Zhou X., Hui Z., Lei X., Qiu L., Bai Y., Wang C., Xia J., Xuan Y., Jiang P., Wang J. Collagen hydrogel with multiple antimicrobial mechanisms as antibacterial wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;232:123413. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123413>
28. Lin X., Yang X., Li P., Xu Z., Zhao L., Mu C., Li D., Ge L. Antibacterial conductive collagen-based hydrogels for accelerated full-thickness wound healing. *ACS Applied Ma-*

- terials & Interfaces. 2023;15(19):22817–22829. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c22932>
29. Brooker C., Tronci G. A collagen-based theranostic wound dressing with visual, long-lasting infection detection capability. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;236:123866. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123866>
30. Gharibi R., Shaker A., Rezapour-Lactoe A., Agarwal S. Antibacterial and biocompatible hydrogel dressing based on gelatin- and castor-oil-derived biocidal agent. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021;7(8):3633–3647. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00706>
31. Karamanlioglu M., Yesilkir-Baydar S. Characterization of gelatin-based wound dressing biomaterials containing increasing coconut oil concentrations. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2024;35(1):16–44. <https://doi.org/10.1080/09205063.2023.2265624>
32. Hoque J., Prakash R. G., Paramanandham K., Shome B. R., Halder J. Biocompatible injectable hydrogel with potent wound healing and antibacterial properties. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(4):1218–1230. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01104>
33. Bakadia B. M., Lamboni L., Ahmed A. A. Q., Zheng R., Boni B. O. O., Shi Z., Song S., Souho T., Mukole B. M., Qi F., Yang G. Antibacterial silk sericin/poly (vinyl alcohol) hydrogel with antifungal property for potential infected large burn wound healing: systemic evaluation. *Smart Materials in Medicine*. 2023;4:37–58. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2022.07.002>
34. Chopra H., Bibi S., Kumar S., Khan M. S., Kumar P., Singh I. Preparation and evaluation of chitosan/PVA based hydrogel films loaded with honey for wound healing application. *Gels*. 2022;8(2):111. <https://doi.org/10.3390/gels8020111>
35. Sayyar Z., Mahdavinia G. R., Khataee A. Dual-drug (Curcumin/Ciprofloxacin) loading and release from chitosan-based hydrogels embedded with magnetic Montmorillonite/Hyaluronic acid for enhancing wound healing. *Journal of Biological Engineering*. 2023;17:66. <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00385-1>
36. Khaliq T., Sohail M., Minhas M. U., Mahmood A., Munir A., Qalawlus A. H. M., Jabeen N., Kousar M., Anwar Z. Hyaluronic acid/alginate-based biomimetic hydrogel membranes for accelerated diabetic wound repair. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;643:123244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123244>
37. Şalva E., Akdağ A. E., Alan S., Arısoy S., Akbuğa F. J. Evaluation of the effect of honey-containing chitosan/hyaluronic acid hydrogels on wound healing. *Gels*. 2023;9(11):856. <https://doi.org/10.3390/gels9110856>
38. Guo Z., Yan L., Zhou B., Zhao P., Wang W., Dong S., Cheng B., Yang J., Wang X., Li B. In situ photo-crosslinking silk fibroin based hydrogel accelerates diabetic wound healing through antibacterial and antioxidant. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;242(3):125028. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125028>
39. Sheybanikashani S., Zandi N., Hosseini D., Lotfi R., Simchi A. A sustainable and self-healable silk fibroin nanocomposite with antibacterial and drug eluting properties for 3D printed wound dressings. *Journal of Materials Chemistry B*. 2024;12(3):784–799. <https://doi.org/10.1039/D3TB02363J>
40. Shu W., Wang Y., Zhang X., Li C., Le H., Chang F. Functional hydrogel dressings for treatment of burn wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:788461. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.788461>
41. Ning S., Zhang T., Lyu M., Wing J., Lam Y., Zhu D., Huang Q., Tang B. Z. A type I AIE photosensitizer-loaded biomimetic nanosystem allowing precise depletion of cancer stem cells and prevention of cancer recurrence after radiotherapy. *Biomaterials*. 2023;295:122034. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122034>
42. Baniasadi H. State-of-the-art in natural hydrogel-based wound dressings: design, functionalization, and fabrication approaches. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2025;342:103527. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2025.103527>
43. Caló E., Khutoryanskiy V. V. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 2015;65:252–267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>