

ХИМИЯ

Научная статья

УДК 547.458; 577.114

Природные полисахариды как полимерные системы доставки лекарственных средств для лечения заболеваний ороназофарингеальной области: современное состояние и перспективы

Анета Ахмедовна Кокоева¹, Амина Суадиновна Виндижева²

^{1,2}Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова

¹al-aneta@mail.ru

²amina.vindizheva@mail.ru

Аннотация. В статье рассматриваются современные подходы к использованию природных полисахаридов – хитозана, альгината, гиалуроновой кислоты и пуллулана – в качестве полимерных матриц для доставки лекарственных средств при заболеваниях ороназофарингеальной области.

Ключевые слова: природные полисахариды, хитозан, альгинат натрия, гиалуроновая кислота, пуллулан, мукоадгезия, системы доставки лекарственных средств, ороназофарингеальная область, биосовместимость

Для цитирования: Кокоева А.А., Виндижева А.С. Природные полисахариды как полимерные системы доставки лекарственных средств для лечения заболеваний ороназофарингеальной области: современное состояние и перспективы // Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. 2026. Т. 16, № 2. С. 73–79.

CHEMISTRY

Original article

Natural polysaccharides as polymer drug delivery systems for the treatment of diseases of the oronasopharyngeal region: current state and prospects

Aneta A. Kokoeva¹, Amina S. Vindizheva²

^{1,2}Kabardino-Balkarian State University, Kabardino-Balkarian Republik, Nal'chik, Russia

¹al-aneta@mail.ru

²amina.vindizheva@mail.ru

Abstract. This review examines modern approaches to the use of natural polysaccharides: chitosan, alginate, hyaluronic acid, and pullulan as polymer matrices for drug delivery in diseases of the oronasopharyngeal region.

Keywords: natural polysaccharides, chitosan, sodium alginate, hyaluronic acid, pullulan, mucoadhesion, drug delivery systems, oronasopharyngeal region, biocompatibility

For citation: Kokoeva A.A., Vindizheva A.S. Natural polysaccharides as polymer drug delivery systems for the treatment of diseases of the oronasopharyngeal region: current state and prospects. *Proceeding of the Kabardino-Balkarian State University*. 2026;16(2):73–79. (In Russ.).

Заболевания слизистой оболочки ороназофарингеальной области (стоматиты, гингивиты, фарингиты, пародонтиты, кандидоз, рецидивирующий афтозный стоматит) широко распространены и характеризуются склонностью к рецидивированию, что существенно снижает качество жизни пациентов. Традиционные лекарственные формы (полоскания, спреи, гели) часто обладают низкой биодоступно-

стью из-за постоянного смывания слюной, короткого времени контакта со слизистой и ферментативной деградации активных компонентов [1, 2]. В связи с этим актуальной задачей является разработка мукоадгезивных систем доставки, обеспечивающих пролонгированное высвобождение лекарственных средств и их защиту от неблагоприятных факторов ротовой полости [3, 4].

Природные полисахариды привлекают всё большее внимание исследователей благодаря уникальному сочетанию таких свойств, как биосовместимость, биodeградируемость, низкая токсичность, доступность и способность к образованию гидрогелей. Хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота и пуллулан являются наиболее изученными представителями этого класса и демонстрируют высокий потенциал для создания систем доставки, предназначенных для топического лечения заболеваний слизистых оболочек [5, 6].

Настоящий обзор посвящен анализу современных исследований в области применения указанных полисахаридов для доставки лекарственных средств в оронозофарингеальной области.

Характеристика основных природных полисахаридов

Хитозан – линейный полисахарид, получаемый деацетилированием хитина, второго по распространенности природного полимера после целлюлозы. Химически представляет собой сополимер N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина, соединенных β -(1→4)-гликозидными связями. Наличие свободных аминогрупп придает хитозану катионные свойства, что определяет его способность к взаимодействию с отрицательно заряженными поверхностями, включая слизистые оболочки и клеточные мембраны микроорганизмов [5, 7, 8].

В обзоре Abu Elella M.H. и Kolawole O.M. (2024) подробно рассмотрены достижения в области химической модификации хитозана для создания производных с улучшенными мукоадгезивными свойствами [5]. Авторы описывают тиолированные, акрилированные, метакрилированные, борированные и катехол-функционализированные производные, которые образуют ковалентные связи с тиольными группами муцина, обеспечивая значительно более длительное удержание на слизистой по сравнению с немодифицированным хитозаном. Такие системы перспективны для создания лекарственных форм, применяемых через слизистую оболочку полости рта, носа и других локализаций.

Альгинат – природный анионный полисахарид, выделяемый из бурых водорослей. Состоит из остатков β -D-маннуриновой и α -L-гулуриновой кислот, соединенных гликозидными связями. Уникальной особенностью альгината является способность к образованию стабильных гидрогелей в присутствии двухвалентных катионов (Ca^{2+}), а также возможность формирования динамических бороновых эфирных связей при модификации фенилбороновой кислотой [1, 9].

Liu J. с соавторами (2025) разработали инновационную систему доставки на основе модифицированного альгината – спреевый порошок быстрого гелеобразования (SRGP) для лечения рецидивирующих афтозных язв полости рта [1]. Система включает альгинат, модифицированный четвертичными аммониевыми группами для антимикробной активности, а также фенилбороновой кислотой и дофамином для образования динамических бороновых эфирных связей. При контакте со слюной SRGP образует адгезивный гидрогелевый барьер за 2 секунды и обеспечивает высвобождение лекарств в течение 12 часов и более. В экспериментах на крысах и собаках препарат, нагруженный лидокаином и дексаметазоном, достоверно снижал воспаление и сокращал время заживления на 2–3 дня по сравнению с коммерческими средствами.

Гиалуроновая кислота – линейный несulfатированный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Является естественным компонентом внеклеточного матрикса, участвует в регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, модулирует воспалительный ответ [10, 11].

Halder J. с соавторами (2023) разработали нановолокна на основе гиалуроновой кислоты (мол. масса ~1500), нагруженные глицирризином, в качестве искусственной слюны для лечения орального мукозита, индуцированного химиотерапией [10]. Нановолокна, полученные методом электроспиннинга и оптимизированные с использованием подхода «качество путем разработки» (QbD), показали высокую влагоудерживающую способность (86,16 %) и эффективно снижали уровень провоспалительных цито-

кинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в макрофагах RAW 264.7, сохраняя при этом высокую жизнеспособность клеток (83 %) после обработки 5-фторурацилом.

Пуллулан – микробный полисахарид, продуцируемый грибом *Aureobasidium pullulans*. Представляет собой линейный полимер из мальтотриозных единиц, соединенных α -(1 $\rightarrow$ 6)-связями. Благодаря уникальной структуре пуллулан образует прочные, эластичные и прозрачные пленки, растворимые в воде, с высокой адгезией к различным поверхностям [12–14].

Akbarzadeh M. с соавторами (2025) разработали систему с двойным паттерном высвобождения на основе орально-диспергируемых пленок из пуллулана и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащих мукоадгезивные наночастицы с покрытием из карбопола [12]. Наночастицы из фиброина шелка, нагруженные мидазоламом и покрытые карбополом, имели средний диаметр 260,3 нм и эффективность инкапсуляции 80,6 %. Конечный продукт продемонстрировал быстрое начальное высвобождение (45,6 % за 30 мин) с последующим пролонгированным высвобождением (91 % за 20 ч), что открывает перспективы для создания комбинированных препаратов экстренной и пролонгированной терапии.

Мукоадгезивные свойства полисахаридов

Эффективность топической терапии заболеваний ороназофарингеальной области напрямую зависит от продолжительности контакта лекарственной формы со слизистой оболочкой. Мукоадгезия – способность полимеров к взаимодействию со слоем слизи, покрывающим эпителий – обеспечивает ретенцию препарата в зоне патологического процесса и пролонгированное высвобождение активных ингредиентов [3].

Kumari A. и Singh B. (2025) в своем всестороннем обзоре, посвященном мукоадгезивным гидрогелям на основе полисахаридов, подробно анализируют теории мукоадгезии и факторы, влияющие на взаимодействие полимеров со слизью. Взаимодействие реализуется через несколько механизмов [2–4, 15, 16]:

1. Электростатические взаимодействия – характерны для катионных полимеров (хитозан), взаимодействующих с отрицательно заряженными сиаловыми остатками муцина.
2. Водородные связи – гидроксильные и карбоксильные группы полисахаридов (альгинат, гиалуроновая кислота) образуют водородные связи с гликопротеинами слизи.
3. Гидрофобные взаимодействия – играют роль при наличии гидрофобных участков в структуре полимера или после химической модификации.
4. Диффузия и межмолекулярное проникновение – цепи полимера диффундируют в сетку муцина, образуя межмолекулярные связи.
5. Образование ковалентных связей – тиолированные и катехол-функционализированные производные полисахаридов способны образовывать ковалентные связи с цистеиновыми остатками муцина, обеспечивая наиболее прочную адгезию [5].

Исследования последних лет показывают, что химическая модификация полисахаридов позволяет значительно улучшить их мукоадгезивные свойства [5, 16]. Abu Elella M.H. и Kolawole O.M. (2024) подробно описывают различные подходы к функционализации хитозана [5]:

Тиолированные производные – образуют дисульфидные связи с муцином, увеличивая время удержания в 2–10 раз.

Катехол-функционализированные производные – обеспечивают адгезию за счет образования комплексов с металлами и водородных связей, а также могут участвовать в окислительном сшивании.

Борированные производные – формируют обратимые бороновые эфирные связи с диолами муцина, что особенно перспективно для создания систем с контролируемой адгезией.

Liu J. с соавторами (2025) использовали комбинацию катехольных и бороновых групп в модифицированном альгинате для создания системы SRGP, где динамические бороновые эфирные связи обеспечивают быстрое гелеобразование и прочную адгезию к слизистой [1]. Адгезивные свойства точно регулировались путем оптимизации содержания катехольных групп.

Биологическая активность полимерных систем: антимикробные и антиоксидантные свойства

Природные полисахариды могут обладать собственной антимикробной активностью или служить матрицей для включения антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов.

Хитозан проявляет выраженную антимикробную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов. Механизм действия связан с электростатическим взаимодействием положительно заряженных аминогрупп хитозана с отрицательно заряженными компонентами клеточной стенки, что приводит к нарушению проницаемости, выходу цитоплазматического содержимого и гибели клетки. Эффективность зависит от молекулярной массы и степени деацетилирования [4].

Альгинат и гиалуроновая кислота обладают умеренной антимикробной активностью, которая может быть усилена путем химической модификации. Liu J. с соавторами (2025) модифицировали альгинат четвертичными аммониевыми группами, что придало системе SRGP собственную антибактериальную активность [1].

Пуллулан сам по себе не проявляет выраженной антимикробной активности, однако его пленки могут служить эффективным барьером, предотвращающим колонизацию микроорганизмами, и матрицей для включения антимикробных агентов [6].

Особый интерес представляют системы, содержащие природные антимикробные соединения. Halder J. с соавторами (2023) использовали глицирризин – основной тритерпеновый сапонин из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*), обладающий противовоспалительной, антимикробной и антиоксидантной активностью [10]. Нановолокна на основе гиалуроновой кислоты с глицирризином показали хорошую антимикробную активность и способность снижать уровень провоспалительных цитокинов.

Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний слизистых оболочек. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) активированными нейтрофилами и макрофагами приводит к повреждению тканей, хронизации воспаления и нарушению репаративных процессов. Поэтому включение антиоксидантов в полимерные системы доставки является перспективным подходом к комплексной терапии.

Многие природные полисахариды обладают собственной антиоксидантной активностью, связанной с наличием гидроксильных групп, способных нейтрализовать свободные радикалы. Halder J. с соавторами (2023) подтвердили антиоксидантную активность разработанных нановолокон с глицирризином, что особенно важно для защиты тканей от окислительного стресса при мукозите [10].

Исследование Liu Y. с соавторами (2024) показало, что полисахарид из лекарственного гриба *Armillariella tabescens* (PAT-W) не только подавляет воспаление (снижение TNF- α , IL-1 β , IL-6), но и активирует эндогенную антиоксидантную защиту через сигнальный путь Nrf2/HO-1 в модели оральных язв у крыс [17]. Это открывает новое направление в разработке полисахаридных систем доставки – как носителей, так и активных фармацевтических ингредиентов, модулирующих клеточные защитные механизмы.

Биосовместимость и безопасность

Оценка биосовместимости является обязательным этапом доклинических исследований полимерных материалов медицинского назначения. Природные полисахариды, как правило, характеризуются высокой биосовместимостью, однако необходима тщательная оценка возможных цитотоксических, иммуногенных и мутагенных эффектов, особенно при длительном применении.

В исследованиях последних лет [16–19] применяются различные подходы к оценке биосовместимости:

- исследование цитотоксичности на культурах клеток (фибробласты, кератиноциты, эпителиоциты);
- оценка продукции провоспалительных цитокинов при контакте с полимерными материалами;
- гистологический анализ тканей после аппликации;
- исследования *in vivo* на экспериментальных животных.

Halder J. с соавторами (2023) провели комплексную оценку цитотоксичности нановолокон с глицирризином на здоровых клетках, обработанных 5-фторурацилом, и подтвердили высокий профиль безопасности (83 % жизнеспособности) [10]. Akbarzadeh M. с соавторами (2025) выполнили гистологическую оценку тканей щечной слизистой кролика после аппликации разработанных пленок и не выявили признаков повреждения микроструктуры тканей [12]. Liu J. с соавторами (2025) провели эксперименты на крысах и собаках с индуцированными оральными язвами, подтвердив безопасность и эффективность системы SRGP *in vivo* [1].

Клинические применения и перспективные направления

Современные тенденции включают создание комбинированных систем (полисахарид + природные полифенолы/терпеноиды), стимул-чувствительных систем, нановолокон и наночастиц, а также учет влияния на микробиом слизистых. Особого внимания заслуживают исследования природных полисахаридов из лекарственных грибов, обладающих собственной терапевтической активностью [17].

Наиболее разработанными лекарственными формами на основе природных полисахаридов являются мукоадгезивные гели, пленки и спреи. Инновационная система SRGP на основе модифицирован-

ного альгината сочетает удобство спреевой аппликации с быстрым образованием прочного гидрогелевого барьера, что делает ее особенно перспективной для лечения язвенных поражений слизистой [1].

Наиболее изученным является хитозан, особенно его модифицированные производные с улучшенными мукоадгезивными свойствами [5]. Альгинат перспективен для создания спреевых форм, быстро образующих гидрогель *in situ* [1]. Гиалуроновая кислота успешно применяется в составе нановолокон для создания искусственной слюны с регенеративными свойствами [10]. Пуллулан представляет особый интерес для разработки мукоадгезивных пленок и комбинированных систем с наночастицами [12].

Метод электроспиннинга позволяет получать нановолокна из растворов полисахаридов, которые по структуре напоминают внеклеточный матрикс и обеспечивают высокую площадь поверхности для адгезии и высвобождения лекарств. Halder J. с соавторами (2023) успешно применили эту технологию для создания искусственной слюны на основе гиалуроновой кислоты [10]. Akbarzadeh M. с соавторами (2025) разработали комбинированную систему, объединяющую орально-диспергируемые пленки с мукоадгезивными наночастицами для достижения двухфазного высвобождения [12].

Разработка систем, высвобождающих лекарственное средство в ответ на специфические стимулы (pH, температура, ферменты, окислительно-восстановительный потенциал), открывает возможности для таргетной терапии. Система SRGP Liu J. с соавторами (2025) использует динамические бороновые эфирные связи, которые могут быть чувствительны к pH и другим факторам микроокружения [1]. Ouyang T. с соавторами (2026) разработали термочувствительный и мукоадгезивный гидрогель на основе полоксамера 407 и альгината натрия для доставки спермидина при лечении язвенного колита [18].

Исследование Liu Y. с соавторами (2024) показало, что полисахарид из *Armillariella tabescens* не только подавляет воспаление и окислительный стресс, но и модулирует состав микробиоты полости рта, что открывает новые перспективы для создания препаратов, воздействующих на микробиом при лечении рецидивирующих заболеваний слизистой [17].

Заключение

Анализ современных литературных данных подтверждает высокий потенциал природных полисахаридов – хитозана, альгината, гиалуроновой кислоты и пуллулана – для создания систем доставки лекарственных средств при лечении заболеваний ороназофарингеальной области. Благодаря уникальному сочетанию биосовместимости, мукоадгезивных свойств, способности к образованию гидрогелей и пленок, а также собственной биологической активности, эти полимеры могут служить как самостоятельными терапевтическими агентами, так и матрицами для включения антимикробных, противовоспалительных и антиоксидантных соединений. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию составов, изучение стабильности, расширение доклинических и клинических испытаний, а также на разработку технологий масштабирования производства для обеспечения перехода от лабораторных разработок к клинической практике.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для КБГУ (FZZR - 2026-0003).

Библиография

1. Liu J., Zhang S., Feng J., Feng Z., Zhang M., Li A., Xu F. A patient-friendly sprayable rapid gelation powder (SRGP) with prolonged mucoadhesion for oral ulcer therapy // *Chemical Engineering Journal*. 2025. V. 518, N 15. P. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.164348>.
2. Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005. V. 57, N 11. P. 1556–1568. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.001>.
3. Kumar S., Suraj Kumar, Rishabha M., Sathvik B.S., Tarun W., Javedh S., Dhanalekshmi U. M. Polysaccharide-based implant drug delivery systems for precise therapy: Recent developments, and future trends // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2024. V. 83, N 3. P. 407–427. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2024.12.004>.
4. Sosnik A., das Neves J., Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review // *Progress in Polymer Science*. 2014. V. 39, N 12. P. 2030–2075. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.07.010>.
5. Abu Elella M.H., Kolawole O.M. Recent advances in modified chitosan-based drug delivery systems for transmucosal applications: A comprehensive review // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. V. 277. P. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134531>.

6. Wróblewska-Krepsztul J., Rydzkowski T., Michalska-Požoga I. Thakur V.K. Biopolymers for Bio-medical and Pharmaceutical Applications: Recent Advances and Overview of Alginate Electrospinning // *Nanomaterials*, 2019. V. 9. P. 404. <https://doi.org/10.3390/nano9030404>.
7. Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22, N 17. P. 9652. <https://doi.org/10.3390/ijms22179652>.
8. Ways T.M.M., Lau W.M., Khutoryanskiy V.V. Chitosan and Its Derivatives for Application in Mucoadhesive Drug Delivery Systems // *Polymers*. 2018. V. 10, N 3. P. 267. <https://doi.org/10.3390/polym10030267>.
9. Sahoo D.R., Biswal T. Alginate and its application to tissue engineering // *SN Applied Sciences*. 2021. V. 3, N 1. P. 30. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-04096-w>.
10. Halder J., Rajwar T.K., Pradhan D., Rai V.K., Dubey D., Kar B., Ghosh G., Rath G. Glycyrrhizin loaded hyaluronic acid nanofiber-based artificial saliva for the management of oral mucositis: Preparation, optimization and in-vitro evaluation // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. V. 86. P. 104. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104777>.
11. Bayer I.S. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review // *Molecules*. 2020. V. 25, N 11. P. 2649. <https://doi.org/10.3390/molecules25112649>.
12. Akbarzadeh M. Orally disintegrating films based on pullulan and HPMC with carbopol-coated mucoadhesive nanoparticles for dual-pattern drug release // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025. V. 295. P. 104–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139611>.
13. Singh R.S., Kaur N., Hassan M., Kennedy J.F. Pullulan in biomedical research and development – A review // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. V. 166. P. 694–706. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.227>.
14. Pacheco M.S., Barbieri D., da Silva C.F., de Moraes M.A. A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 178. P. 504–513. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.180>.
15. Peppas N.A., Buri P.A. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues // *Journal of Controlled Release*. 1985. V. 2. P. 257–275. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90050-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90050-1).
16. Kumari A., Singh B. Emerging trends in designing polysaccharide based mucoadhesive network hydrogels as versatile platforms for innovative delivery of therapeutic agents: A review // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025. V. 300. P. 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140229>.
17. Zhang K., Chen H., Hao Y., Li W., Li Y., Zhang W., Chen Y. *Armillariella tabescens* polysaccharide treated rats with oral ulcers through modulation of oral microbiota and activation of the Nrf2/HO-1 pathway // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. V. 261, N 1. P. 11. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129697>.
18. Ouyang T., Ouyang S., Chen Y., Wang J., Chen Y., Tong B., Hu S., Wang L., Xu H., Mao K. Thermosensitive and mucoadhesive poloxamer 407/sodium alginate hydrogel loaded with spermidine for targeted autophagy activation and mucosal repair in ulcerative colitis // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2026. V. 335. P. 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.149255>.
19. Matichescu A., Ardelean L.C., Rusu L.C., Craciun D., Bratu E.A., Babucea M., Leretter M. Advanced Biomaterials and Techniques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. *Materials (Basel)*. 2020. V. 13, N 22. P. 5303. <https://doi.org/10.3390/ma13225303>.

References

1. Liu J., Zhang S., Feng J., Feng Z., Zhang M., Li A., Xu F. A patient-friendly sprayable rapid gelation powder (SRGP) with prolonged mucoadhesion for oral ulcer therapy. *Chemical Engineering Journal*. 2025;518(15):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.164348>.
2. Smart J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;571(11):1556–1568. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.001>.
3. Kumar S., Suraj Kumar, Rishabha M., Sathvik B.S., Tarun W., Javedh S., Dhanalekshmi U. M. Polysaccharide-based implant drug delivery systems for precise therapy: Recent developments, and future trends. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2024;83(3):407–427. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2024.12.004>.
4. Sosnik A., das Neves J., Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Progress in Polymer Science*. 2014; 39(12): 2030–2075. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.07.010>.

5. Abu Elella M.H., Kolawole O.M. Recent advances in modified chitosan-based drug delivery systems for transmucosal applications: A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024; 277:1–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134531>.
6. Wróblewska-Krepsztul J., Rydzkowski T., Michalska-Požoga I. Thakur V.K. Biopolymers for Bio-medical and Pharmaceutical Applications: Recent Advances and Overview of Alginate Electrospinning. *Nano-materials*. 2019;9:404. <https://doi.org/10.3390/nano9030404>.
7. Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9652. DOI: 10.3390/ijms22179652.
8. Ways T.M.M., Lau W.M., Khutoryanskiy V.V. Chitosan and Its Derivatives for Application in Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Polymers*. 2018;10(3):267. <https://doi.org/10.3390/polym10030267>.
9. Sahoo D.R., Biswal T. Alginate and its application to tissue engineering // *SN Applied Sciences*. 2021;3(1):30. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-04096-y>.
10. Halder J., Rajwar T.K., Pradhan D., Rai V.K., Dubey D., Kar B., Ghosh G., Rath G. Glycyrrhizin loaded hyaluronic acid nanofiber-based artificial saliva for the management of oral mucositis: Preparation, optimization and in-vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;86:104. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104777>.
11. Bayer I.S. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review // *Molecules*. 2020; 25(11):2649. <https://doi.org/10.3390/molecules25112649>.
12. Akbarzadeh M. Orally disintegrating films based on pullulan and HPMC with carbopol-coated mucoadhesive nanoparticles for dual-pattern drug release // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;295:104–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139611>.
13. Singh R.S., Kaur N., Hassan M., Kennedy J.F. Pullulan in biomedical research and development – A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;166:694–706. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.227>.
14. Pacheco M.S., Barbieri D., da Silva C.F., de Moraes M.A. A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;178:504–513. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.180>.
15. Peppas N.A., Buri P.A. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*. 1985; 2: 257–275. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90050-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90050-1).
16. Kumari A., Singh B. Emerging trends in designing polysaccharide based mucoadhesive network hydrogels as versatile platforms for innovative delivery of therapeutic agents: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;300:649–656. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140229>.
17. Zhang K., Chen H., Hao Y., Li W., Li Y., Zhang W., Chen Y. *Armillariella tabescens* polysaccharide treated rats with oral ulcers through modulation of oral microbiota and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;261(1):11. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129697>.
18. Ouyang T., Ouyang S., Chen Y., Wang J., Chen Y., Tong B., Hu S., Wang L., Xu H., Mao K. Thermosensitive and mucoadhesive poloxamer 407/sodium alginate hydrogel loaded with spermidine for targeted autophagy activation and mucosal repair in ulcerative colitis. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2026;335:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.09812-5>.
19. Matichescu A., Ardelean L.C., Rusu L.C., Craciun D., Bratu E.A., Babucea M., Leretter M. Advanced Biomaterials and Techniques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. *Materials (Basel)*. 2020;13(22):5303. <https://doi.org/10.3390/ma13225303>.