

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ПРИРОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ КАК СТРУКТУРА ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Дремина Н.Н.,
Трухан И.С.,
Шурыгина И.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дремина Наталья Николаевна,
e-mail: drema76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Гидрогели – объёмные сетевые структуры, материалом для изготовления которых являются как природные, так и синтетические компоненты. Это гидрофильные полимеры, способные поглощать и удерживать значительное количество воды. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, программируемым в зависимости от цели дальнейшего применения, гидрогели широко используются в биомедицинской сфере. Данная обзорная статья посвящена природным материалам для создания гидрогелей с различными характеристиками.

*К природным материалам для изготовления гидрогелей относятся коллаген, эластин, желатин, хитозан, декстран, гиалуроновая кислота, альгинат, фиброин шёлка, гликозаминогликаны. Являясь компонентами внеклеточного матрикса, натуральные материалы считаются наиболее физиологическими или биосовместимыми и не оказывают токсического воздействия на организм. Другим не менее важным параметром считается биodeградируемость, которую необходимо учитывать при выборе компонентов для изготовления гидрогелей. Природные материалы обеспечивают хорошую клеточную адгезию, распространение биоактивных сигналов, а также способны влиять на поведение клеток *in vitro* и *in vivo*. Для синтеза гидрогелей используют физические и химические методы сшивания, с помощью которых задаются определённые свойства гидрогелей. Кроме того, гидрогели могут быть дополнительно модифицированы различными активными молекулами, факторами роста, повышающими их биофункциональность. На сегодняшний день гидрогели из природных материалов широко используются в офтальмологии, нейрохирургии, при лечении кожных ран, при различных сердечно-сосудистых патологиях, в восстановлении объёма циркулирующей крови, некоторых хрящевых дефектов, целенаправленной доставке фармакологических препаратов, активных молекул и во многом другом. Таким образом, гидрогели из природных компонентов являются крайне перспективным материалом в клеточных технологиях и тканевой инженерии.*

Ключевые слова: гидрогель, природные материалы, клеточные технологии, тканевая инженерия

Статья поступила: 29.11.2022

Статья принята: 25.09.2023

Статья опубликована: 05.12.2023

Для цитирования: Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А. Природные компоненты как структура гидрогелей для клеточной терапии и тканевой инженерии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 23-35. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.3

NATURAL COMPONENTS AS THE STRUCTURE OF HYDROGELS FOR CELLULAR THERAPY AND TISSUE ENGINEERING

**Dremina N.N.,
Trukhan I.S.,
Shurygina I.A.**

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (664003, Irkutsk,
Bortsov Revolyutsii str. 1,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya N. Dremina,
e-mail: drema76@mail.ru

ABSTRACT

Hydrogels are a class of dimensional hydrophilic polymer networks capable of absorbing and retaining large amounts of water. Natural and synthetic components can serve as a material for the hydrogel production. Hydrogels have unique physico-chemical properties, which are determined by the material composition and concentration, its density, crosslinking methods, and production approaches. This review article describes natural materials used for the production of hydrogels having different properties.

The natural components of hydrogels are collagen, elastin, gelatin, chitosan, dextran, hyaluronic acid, alginate, silk fibroin and glycosaminoglycans. These components are considered biodegradable and biocompatible, since they do not have a toxic effect on tissues. Natural materials provide good cell adhesion, the spread of bioactive signals as well as they affect the behavior of cells in vitro and in vivo. To obtain hydrogels, physical and chemical methods of crosslinking are used, which determine the properties of the final product. Also, hydrogels can be further modified by various active molecules, growth factors that increase their biological functionality. To date, hydrogels made of natural materials are widely used in ophthalmology, neurosurgery, in the treatment of skin wounds, in various cardiovascular pathologies, in restoring the volume of circulating blood, some cartilage defects, targeted delivery of pharmacological drugs, active molecules, etc. Thus, hydrogels produced from natural components are an extremely promising material for cellular technologies and tissue engineering.

Key words: hydrogel, natural materials, cellular technologies, tissue engineering

Received: 29.11.2022
Accepted: 25.09.2023
Published: 05.12.2023

For citation: Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A. Natural components as the structure of hydrogels for cellular therapy and tissue engineering. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 23-35. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.3

ВВЕДЕНИЕ

Гидрогели представляют собой трёхмерные сети, состоящие из гидрофильных полимеров, сшитых через ковалентные связи либо удерживаемых вместе с помощью физических внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий, где дисперсионной средой является вода. Охарактеризовать их можно такими физическими параметрами, как размер, модуль упругости и вязкости, набухание и скорость деградации. По этой причине гидрогели являются уникальными вязкоупругими материалами.

Гидрогели способны поглощать до 90 % воды и считаются суперабсорбирующими материалами [1]. Благодаря способности поглощать воду гидрогели имеют широкое применение в различных областях, среди которых одно из ведущих мест занимает медицина. Высокая гидрофильность гидрогелей обусловлена наличием гидрофильных частиц, таких как карбоксильные, амидные, amino- и гидроксильные группы, распределённые вдоль основы полимерных цепей. Поглощение воды гидрогелем происходит до тех пор, пока не наступит баланс между осмотическими силами, стимулирующими поступление воды в гидрогелевый матрикс, и силами сцепления полимерных связей внутри гидрогеля, которые предотвращают чрезмерное поглощение воды. Другими словами, чем выше степень сшивания конкретного гидрогеля, тем ниже степень набухания [2].

Благодаря уникальным свойствам гидрогелям уделяется пристальное внимание, проводятся многочисленные научные изучения исследователями всего мира, а также осуществляется практическое применение био-гидрогелей. Таким образом, гидрогели из природных компонентов являются крайне перспективным материалом в клеточных технологиях и тканевой инженерии.

Целью данной статьи является проведение аналитического обзора природных компонентов для изготовления гидрогелей, а также выявление их преимуществ и недостатков.

Классификация гидрогелей. По происхождению гидрогели можно разделить на природные, синтетические и полусинтетические. К природным гидрогелям относят коллаген, фиброин шелка, декстран, гиалуроновую кислоту и производные природных материалов, таких как хитозан, альгинат и другие гидрогели, полученные из децеллюляризованных тканей [3]. Считается, что именно гидрогели из природных материалов наиболее физиологические, так как являются компонентами внеклеточного матрикса. Однако их окончательную микроструктуру и свойства трудно контролировать. Механические свойства и зависимость от условий полимеризации или гелеобразования часто плохо понимаются производителями, а из-за их природного происхождения (фибриноген крупного рогатого скота, коллаген из хвоста крысы) состав от одной партии к другой может значительно варьироваться. По этим причинам гидрогели из природных материалов часто объединяют с синтетическими, создавая композитные полимеры, которые в настоящее время активно исследуются. В зави-

симости от характеристик стабильности в физиологической среде гидрогели могут быть не биодеградируемыми и биоразлагаемыми.

Биосовместимость и биодеградируемость являются двумя важными параметрами, на которые необходимо обращать особое внимание при выборе полимера [4]. Следует также заметить, что биосовместимые материалы не всегда биодеградируемые и наоборот, что ещё раз подчёркивает важность правильного подбора материала.

Биосовместимость относится к специфическим свойствам материала, которые не оказывают токсического или другого вредного воздействия на биологические ткани и системы, в то время как биологически несовместимые материалы способны вызывать реакцию тканей, к которым относятся некроз, дистрофическая кальцификация, значительный фиброз, реакция на инородное тело.

Биодеградация, или изменение физических, химических и биохимических свойств материала под воздействием биологической среды, как правило, включает в себя два этапа:

1. Вода проникает в полимерную матрицу, взаимодействует с химическими веществами путём гидролиза, укорачивая длину полимерной цепи, что в итоге приводит к снижению молекулярной массы, метаболизму фрагментов и объёмной эрозии.

2. Поверхностная эрозия полимера возникает, когда скорость, с которой молекулы воды проникают в матрицу, медленнее, чем скорость превращения полимера в водорастворимые материалы.

Биодеградация полимерного материала может протекать как в поверхностном слое, доступном для жидкой окружающей среды, когда свойства материала не изменяются до разрушения поверхностного слоя, так и в объёме полимерного изделия, при котором скорость жидкой биологической среды превышает скорость распада полимера [5]. Преимущество биодеградируемых полимеров заключается в том, что большинство из них способны обеспечить хорошую адгезию и пролиферацию клеток *in vivo*, сохранение их свойств в течение определённого времени благодаря настраиваемым свойствам (проницаемость, эластичность, жёсткость и химическая реактивность), а затем деградацию без вредных воздействий на организм [6].

Жизненно важную роль в формировании и деградации структуры гидрогеля играют поперечные связи, благодаря которым происходит стабилизация (сшивание) полимеров, что в свою очередь приводит к многомерному расширению полимерных цепей, в результате чего образуются устойчивые сетевые структуры. На основании типов перекрёстных соединений гидрогели можно разделить на две группы: химически сшитые и физически сшитые [7].

Химическое сшивание гидрофильных полимеров, которое включает в себя свободнорадикальную полимеризацию, полиприсоединения и поликонденсации, а также радиационную полимеризацию, является одним из основных методов получения гидрогеля. При химическом сшивании происходит взаимодействие раствора

гидрофильного полимера с бифункциональным сшивающим агентом. Этот метод подходит для получения гидрогелей как из природных, так и из синтетических гидрофильных полимеров. Например, гидрогели на основе альбумина и желатина были разработаны с использованием диальдегида или формальдегида в качестве сшивающих агентов. Также этим методом разработаны гидрогели высокого содержания воды на основе сшивания функционализированного полиэтиленгликоля и лизинсодержащего полипептида [2].

Свободнорадикальная полимеризация в отношении гидрогелей из природных материалов используется при условии, что эти полимеры имеют подходящие функциональные группы или функционализированы радикально полимеризуемыми группами. Например, этот метод использовался для разработки различных гидрогелей на основе хитозана [8]. Суть метода заключается в том, что радикалы реагируют с мономерами, превращая их в активные формы, которые взаимодействуют с большим количеством других мономеров, в результате чего образуются полимерные матрицы. Данный способ может применяться для приготовления как в растворе, так и объёмно. Полимеризация раствора преимущественна при синтезе больших количеств гидрогелей, и в этом случае вода является наиболее часто используемым растворителем. Объёмная полимеризация происходит быстрее, чем полимеризация раствора, и не нуждается в удалении растворителя, что во многих случаях отнимает много времени.

К методам **физического сшивания** относятся ионное взаимодействие, водородная связь и гидрофобная ассоциация.

При ионном взаимодействии происходит присоединение полиэлектролита к поливалентным ионам противоположного заряда с образованием полиэлектролитных комплексов, в которых образуются связи между парами заряженных участков вдоль полимерных цепей. Таким образом, например, происходит сшивка альгината, состоящего из остатков глюкуроновой и маннуроновой кислот, которые сшиваются с помощью ионов кальция [9].

Водородная связь между полимерными цепями также может участвовать в образовании гидрогеля, например, карбоксиметилцеллюлозы, с формирующимися водородными связями в процессе диспергирования в соляной кислоте. Механизм включает в себя замену натрия на водород в кислотном растворе для стимулирования создания водородных связей. Условием является снижение pH водного раствора полимера. При этом немаловажную роль играют и такие факторы, как концентрация полимера, молярное соотношение полимеров, тип растворителя, температура раствора и степень связи между функциональными возможностями полимера.

Гидрофобная ассоциация – ещё один способ получения гидрогелей, который заключается в гидрофобных взаимодействиях [10]. Полимеры и сополимеры образуют структуры, разделённые гидрофобными микродоменами, действующие как ассоциированные точки сшивания во всей полимерной структуре и окружённые гидрофильными водопоглощающими областями. Однако не-

смотря на низкую стоимость, данный метод практически не используется из-за плохой межфазной адгезии.

Методы ионизирующего излучения также являются эффективными методами синтеза гидрогелей. Ионизирующие излучения, такие как электронный пучок и γ -лучи, обладают высокой энергией и способны ионизировать простые молекулы как в воздухе, так и в воде. В процессе облучения полимерного раствора вдоль нитей полимера формируются реакционноспособные участки, что в итоге приводит к образованию большого количества сшивок [11]. Преимуществами данного метода являются простота, высокая скорость, отсутствие катализаторов для начала реакции полимеризации и возможность контролировать процесс, изменяя дозу облучения [12]. Однако этот метод не применяется, если полимеры под ионизирующим облучением разлагаются.

При этом гидрогели, полученные физическим способом, не являются однородными, так как кластеры, образуемые межмолекулярными или гидрофобными/ионно-связанными областями, создают неоднородности в структуре, разрушение которой может произойти при изменении условий: ионная сила, pH, температура, направленная сила, добавление растворённых веществ.

Свойство материала зависит также от его надмолекулярной структуры. Под этим термином понимают «способ упаковки макромолекул в пространстве выделяемых элементов, размеры и форму таких элементов и их взаимное расположение в пространстве». Пористые гидрогели представляют собой дисперсную систему, состоящую из ячеек-пор, взаимосвязь которых осуществляется через фазу полимерного каркаса, способствуя миграции клеток и улучшая доступную площадь поверхности для взаимодействия клеток с окружающими тканями. Важны и другие параметры, такие как объём пор, распределение пор по размеру, размер отверстия пор, шероховатость стенки пор, функциональность поверхности, структура полимера и пористая взаимосвязь [2].

В зависимости от размера поры можно разделить на микропоры (менее 2 нм), мезопоры (2–50 нм) и макропоры (более 50 нм). Так, в экспериментах было определено, что оптимальный размер пор для ангиогенеза и остеогенеза составляет 50–100 мкм [13], 100–200 мкм необходимо для регенерации хряща [14] и 200–300 мкм – для регенерации повреждённой кожи [15].

Гидрогели природного происхождения можно классифицировать на три группы: материалы на основе **белка** (коллаген, фибрин, эластин, желатин, фиброин шелка), **полисахаридов** (альгинат, хитозан, гликозаминогликаны) и **материалы из децеллюляризированной ткани**. Натуральные гели обычно образуются из белков и компонентов внеклеточного матрикса, что делает их биосовместимыми, биологически активными и перспективными материалами для биомедицинского применения. Источником белков в основном является животный экстракт, коллаген из ткани свиней или из хвостов крыс, в то время как фиброин извлекается из насекомых.

Коллаген. Коллаген, как правило, – нерастворимый фибриллярный белок с вытянутой нитевидной формой молекул, составляющий основу соединительной ткани,

обеспечивающий её прочность и упругость, а также играющий важную роль в клеточной сигнализации и модуляции поведения клеток. Различные типы коллагена сегодня доступны из сухожилий, кожи, кишечника, роговицы и кровеносных сосудов некоторых млекопитающих животных, а также морских организмов и рыб [16]. С биологической точки зрения, коллаген обладает низкими антигенностью и воспалительной реакцией, но в то же время высокими биосовместимостью и биоразлагаемостью. В тканях млекопитающих существует более 29 форм коллагена, из которых только коллагены типов I, II и III считаются истинными фибриллярными белками. Коллаген типа I является наиболее распространённым фибриллярным белком, на долю которого приходится 90 % коллагена в организме. Коллаген имеет сложную иерархическую четырёхуровневую структуру, в которой первичная структура представляет собой аминокислотный триплет последовательностью Gly-X-Y, где Gly представлен глицином, составляющим до 30 % от общего содержания аминокислот в коллагене, а X-Y являются пролином и гидроксипролином соответственно. Вторичная структура представляет собой повторения данной аминокислотной триплетной цепи, которые затем собираются в тройную спираль, формируя третичный уровень организации, где каждая цепь содержит около 1000 аминокислот. Сами коллагеновые волокна являются четвертичной структурой коллагена и образованы самосборными волокнами [17]. Также стоит отметить, что структурные и механические свойства коллагеновых фибрилл связаны с концентрациями Ca^{2+} из-за хелатирования между молекулами коллагена и Ca^{2+} . В нативных тканях механические свойства коллагена идеальны, однако в биоматериалах на основе коллагена I механическая прочность недостаточна из-за отсутствия ковалентных (дисульфидных) связей, присутствующих в коллагенах III, IV, VI, VII и XVI типов. По этой причине сшивание физическими, химическими и биологическими методами используется в основном для увеличения механических характеристик материала. Кроме того, различные молекулярные формы коллагена в организме способны образовывать комплексы, также улучшающие механические свойства, благодаря трансмембранным рецепторам, основными из которых являются интегрины $\alpha 1\beta 1$ и $\alpha 2\beta 1$, обеспечивающие взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом. Идентифицированы данные интегрины на активированных Т-клетках, тромбоцитах, сосудистых, эпителиальных клетках и фибробластах [18]. Передача сигналов через $\alpha 1$ способствует регуляции состава внеклеточного матрикса, пролиферации. Наряду с этим через $\alpha 1$ проходит сигнал для выживания, считающийся уникальным среди интегринов, связывающих коллаген [19]. Интегрин $\alpha 2\beta 1$ способен опосредовать клеточную адгезию, распространение на фибриллярной оболочке I и является единственным коллаген-связывающим интегрином в тромбоцитах, а также распознает коллагены IV, VI и XII типов [20]. Однако точный механизм распознавания коллагена интегринными на сегодняшний день до конца неясен.

Свойства коллагенового гидрогеля зависят как от источника коллагена (сухожилие крысиного хвоста, кожа

крупного рогатого скота, свиньи и т. д.), так и от способа экстракции. В настоящее время коллагеновые гидрогели, как правило, синтезируют путём экстракции при низких значениях pH с использованием уксусной кислоты. Затем кислотно-растворённый коллаген нейтрализуют с помощью концентрированных (10x) фосфатного буфера (PBS, phosphate-buffered saline), сбалансированного солевого раствора Хэнкса или питательной среды для клеточной культуры с последующим добавлением нейтрализующих агентов (NaOH, HEPES) и других реагентов (вода, 1x среда, 1x PBS) для начала самосборки фибрилл при температуре, близкой к физиологическому pH и полимеризации, – 37 °C. Однако повышение pH вокруг изоэлектрической точки при низкой ионной прочности может улучшить линейные вязкоупругие свойства и прозрачность [21]. Несмотря на это для физиологической инкапсуляции pH гидрогелей ограничен между 7,4 и 8,4 для поддержания жизнеспособности клеток. Полученный таким образом коллаген в значительной степени сохраняет теплопептидные области, являющиеся участками для сшивания, и фактически эта экстракция совместно изолирует небольшое количество мультимеров с неповреждёнными сшивающимися местами [22].

Наряду с кислотной экстракцией коллагена существует комбинация осаждения соли с ферментативной экстракцией. При этом переваривание пепсином приводит к полностью расщеплённым концевым неспиральным областям, которые содержат межмолекулярные сшивки, и коллаген приобретает растворимую форму [17].

Немаловажную роль для некоторых тканей играет ориентация коллагеновых фибрилл. Так, для нервной ткани [23] и роговицы [24] фибриллы предварительно необходимо выровнять, для чего были разработаны методы микроструктурирования с использованием магнитных наночастиц, которые под действием внешнего магнитного поля способствуют правильной фибриллярной ориентации.

Из-за высокой биоэффективности коллагеновые гидрогели нашли широкое применение в клеточных технологиях и регенеративной медицине. Однако самым большим преимуществом коллагенового гидрогеля является то, что клетки и биоактивные компоненты могут быть включены непосредственно в него уже в процессе изготовления [16]. При этом понижение температуры гелеобразования способствует формированию меньшего количества, но более длинных и толстых коллагеновых фибрилл, в то время как фибриллы, полимеризованные при более высоких температурах, формируют меньшее количество пучков, которые к тому же менее упорядочены, что влияет на механические и структурные свойства гидрогеля.

Хорошие оптические характеристики и механические свойства гидрогеля на основе коллагена были получены методом ионного выщелачивания путём добавления NaCl. Полученный таким образом гидрогель нашёл широкое применение в тканевой инженерии роговицы глаза [25].

Несмотря на то, что коллаген I типа является наиболее распространённым белком в организме, такие ткани,

как суставной хрящ и стекловидная жидкость, содержат преимущественно коллаген типа II, который без сшивки проявляет плохие механические свойства, и изготовить его структурно прочным достаточно сложно. Для улучшения механических свойств коллагены I и II типов сополимеризуют и получают гели с более низким процентом пустотного пространства и высоким модулем упругости, имеющие потенциал в качестве каркаса для инженерии суставного хряща [26].

Ограничение в использовании коллагена в качестве биоматериала заключается в том, что при повреждении эндотелия сосудов коллаген, находящийся в сосудистой стенке под эндотелиоцитами, активирует тромбоциты, способствуя их адгезии на повреждённой поверхности. Далее через систему взаимосвязей факторов свёртывания крови и образования активных комплексов формируется фибриновый сгусток [27]. Кроме того, высокая стоимость чистого коллагена ограничивает его использование в качестве экономически эффективного подхода при крупномасштабном использовании биоматериалов [28]. Однако несмотря на недостатки, гидрогели, в состав которых входит коллаген, нашли достойное применение в регенеративной медицине.

Эластин. Ключевым фибриллярным белком внеклеточного матрикса является эластин, который синтезируется фибробластами, эндотелиоцитами и содержит в своём составе глицин, аланин, валин, лейцин. Благодаря чередованию гидрофобных и гидрофильных доменов внутри структуры данный белок имеет важное значение для эластичности и устойчивости многих тканей позвоночных, включая крупные артерии, лёгкие, связки, сухожилия, кожу и эластичный хрящ [29]. Предшественник эластина – тропоэластин – в сочетании с микрофибриллами способствует структурной целостности тканей и биомеханике благодаря постоянной гибкости, что позволяет повторять циклы растяжения и расслабления, зависящие от гидратированной среды. Стоит отметить, что мономер эластина способен увеличиваться в длину в восемь раз. Наличие большого количества гидрофобных радикалов препятствует созданию стабильной глобулы, в результате полипептидные цепи эластина не формируют регулярные вторичную и третичную структуры, но обладают свойством к самосборке с устойчивыми поперечными связями в физиологических условиях, формируя стабильную молекулу [3].

Как нативный белок внеклеточного матрикса эластин неиммуногенный. Благодаря своей биологической активности и физико-химическим свойствам эластин и связанные с ним пептиды являются идеальными кандидатами в качестве биомедицинских материалов, включая каркасы, гидрогели и системы доставки лекарств в тканевой инженерии [30]. Так, хороших результатов удалось добиться при использовании эластина и эластиноподобных пептидов в заживлениях таких ран, как трофические язвы стоп при сахарном диабете, ожоговые раны и др. [31]. Повязки с эластином имитируют внеклеточный матрикс, обеспечивая естественную среду, которая регулирует клеточную пролиферацию, миграцию, дифференцировку и адекватный процесс заживления в целом.

Улучшение механических свойств биомедицинских материалов на основе эластина возможно при комбинировании последнего с природными или синтетическими полимерами. Так, шёлко-эластиноподобные полимеры объединяют повторяющиеся последовательности шёлковых и эластиновых блоков. Шёлк-эластин способствует миграции фибробластов и макрофагов, а также индуцирует выработку коллагена фибробластов, ускоряя формирование грануляционной ткани более чем в 3 раза [32]. Изменяя соотношение последовательностей, можно контролировать растворимость и прочность материала шёлко-эластинового полимера, а его способность к самогелеобразованию является удобной для покрытия раны, способствуя удержанию влаги.

Шёлко-эластиноподобные полимеры, находящиеся в жидком состоянии при комнатной температуре и образующие гидрогели после введения в организм, являются хорошими кандидатами в качестве полимерных матриц для доставки генов. Механизм связывания и высвобождения ДНК с полимерами основан на ионообмене [33]. При $pH = 7.4$ первичные амины остатков лизина и аргинина протонируются и взаимодействуют с отрицательно заряженными фосфатами ДНК. С увеличением ионной силы буфера концентрация контрионов увеличивается, ослабляя взаимодействие между ДНК-фосфатами и аминогруппами, приводя к высвобождению связанной ДНК.

Самосборка в физиологических условиях и терморезистивное поведение данных полимеров наряду с их биоразлагаемостью, биосовместимостью и чётко определённым составом в результате их индивидуальной конструкции делают их также привлекательными для контролируемой доставки лекарственных средств [34].

Добавление эластина в смесь желатина и ацетата целлюлозы изменяет структуру волокна, уменьшает скорость деградации каркаса, поддерживая прикрепление и пролиферацию фибробластов *in vitro* [35]. Пролиферации фибробластов и кератиноцитов способствует также смешивание эластина с коллагеном и поликапролактоном. Улучшенная гибкость благодаря эластину также способствует инфильтрации клеток и более ранней неоваскуляризации. И такие кожные заменители, как Matriderm и Glyaderm, имеют в своём составе эластин крупного рогатого скота, который повышает биомеханическую стабильность и эластичность ремоделированной ткани в обработанных ранах [30].

Биоматериалы на основе эластина были применены и для регенерации повреждённого миокарда, создания сердечных клапанов, биостентов для восстановления нормальной функции сердца или минимизирования различных повреждений [36, 37].

Также биоматериал, имеющий в составе эластин, в сосудистой трансплантологии проявил хорошие механические свойства как на разрыв, так и на сохранение шва, обеспечивая при этом эффективную циркуляцию крови, а также образование слоя эндотелиальных клеток [38].

Биоматериалы на основе эластина просты в хранении и относительно недороги в производстве. Однако несмотря на то, что эластин является естественным компонентом внеклеточного матрикса и обладает биосовме-

стимостью и соответствующей биодegradацией, для производства гидрогеля он используется не часто по причине способности к кальцификации [39, 40].

Фибрин. В естественном процессе восстановления повреждённых тканей также принимает активное участие фибрин – один из основных белков, участвующих в гемостазе. Фибриновые гели считаются альтернативой коллагену, так как клетки, выращенные в фибриновом геле, производят больше коллагена и эластина, чем клетки, культивированные в коллагеновом геле [41]. Фибриновые гели обладают такими преимуществами, как отличная биосовместимость и перестраиваемая пористость, обеспечивающие достаточную площадь поверхности и пространство для клеточной адгезии, пролиферации и регенерации внеклеточного матрикса.

В настоящее время фибриновые гидрогели широко используются в клиниках в качестве гемостатических герметиков, биологических клеев, а также различных перевязочных материалов [42].

Гидрогель на основе фибрина, фибриногена и аутологичной крови с тромбином используются для биологического уменьшения объёма лёгких – нового метода эндобронхиального лечения пациентов с тяжёлой эмфиземой, направленного на уменьшение объёма целевой доли лёгкого [43].

Хороших результатов удалось добиться благодаря присоединению к фибриновым гидрогелям синтетических материалов. Так, композит из фибрина и полимолочно-согликолевой кислоты обеспечивает медленное высвобождение лекарственных средств и, как следствие, способствует регенерации спинного мозга. Благодаря увеличению модуля упругости с помощью добавления полилактида происходит более ранняя регенерация костной и хрящевой ткани [44].

Гидрогели на основе фибрина также используют в инженерии сердечной ткани. Так, был разработан композитный материал на основе фибрина, состоящий из выровненных микронитей, равномерно распределённых по всему гидрогелю [45]. Однако часто основным препятствием для фибриновых гелей без добавления других агентов является низкая механическая прочность, но комбинирование гидрогелей со стабильными и твёрдыми материалами значительно улучшает физические свойства, позволяя преодолеть данные ограничения.

Желатин. Природным и недорогим полимером является желатин, обладающий биоразлагаемостью и имеющий минимальную иммуногенность, благодаря которым он остаётся одним из лучших материалов для тканевой инженерии. Также желатин используется в пищевой и фармацевтической промышленности, при изготовлении косметики и фотоплёнок в качестве стабилизатора, загустителя, эмульгатора и плёнокообразователя, механические свойства которых зависят от супрамолекулярной структуры. Производится полимер из кожи и костей крупного рогатого скота и некоторых видов рыб [46] путём гидратации коллагена, при этом желатин типа А обрабатывают кислотами (pH = 1–3), желатин типа В – щелочными растворами. В отличие от желатина типа В, в желатине типа А присутствует больше карбоновых групп, что де-

лает его более предпочтительным для создания каркасных материалов. Например, при добавлении желатина типа А к коллагеновым плёнкам повышались вязкость плёнок, прочность на растяжение и удлинение при разрыве, в то время как желатин типа В такими свойствами не обладает [47]. Наряду с этим стабильность желатина при высоких температурах и широком диапазоне pH позволяет присоединять на желатиновую основу синтетические и природные полимеры. Так, гидрогель на основе желатина с добавлением метакрилата способствует длительному выживанию клеток при трансплантации благодаря эффективной пролиферации, адгезии и миграции клеток в ишемической среде. Как результат в эксперименте данный гидрогель индуцировал восстановление кровотока и неоваскуляризацию в модели ишемии задних конечностей мыши [48]. Другая группа учёных соединила желатин с оксидом графена для улучшения механических и биомедицинских свойств. Изготовленный гидрогель обладал такими уникальными свойствами, как умеренная шероховатость, подходящий размер пор, термозависимая вязкоупругость и контролируемая биодegradация. Гидрогель продемонстрировал отличные взаимодействия с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга и хондроцитами крыс. Кроме того, исследование *in vivo* показало более эффективное формирование здорового гиалинового хряща после микроперелома [49].

Гидрогель на основе желатина с добавлением полиуретана с настраиваемыми механическими свойствами и скоростью дегradации даёт возможность печатать такую сложную структуру, как конструкция в форме носа. Стабильность структуры гидрогеля поддерживалась двухступенчатым образованием через Ca^{2+} -хелатирование и термическое гелеобразование при температуре 37 °C без токсичного сшивающего реагента. Мезенхимальные стволовые клетки, инкубированные с гидрогелем желатин-полиуретан, показали хорошую жизнеспособность, высокие подвижность и коэффициент пролиферации [50]. Также благодаря гидрогелю, в состав которого входит желатин, повышается жизнеспособность клеток при криоконсервации [51].

Благодаря изоонкотическим свойствам растворы производных желатина используются и для быстрого восполнения объёма циркулирующей крови. Выводятся растворы желатина через выделительную систему в неизменённом виде. Растворы желатина, в отличие от других коллоидов, не изменяют коагуляцию, поэтому безопасны в случае кровоизлияния и тромбоцитопении [52]. Добавление желатина к альгинатному гидрогелю улучшает механические характеристики последнего, увеличивает время гелеобразования, коэффициент набухания, скорость дегradации, а также однородность размеров пор [53].

В настоящее время активно исследуется потенциал желатина в качестве сосудистого каркасного материала. В отличие от коллагеновых волокон, желатиновые гидрогели обладают более высокой прочностью на растяжение (8–12 МПа), что даёт возможность использовать гели для регенерации сосудистой ткани [28].

Молекулы желатина могут принимать различные конформации в зависимости от температуры, раствори-

теля, pH; работы по созданию новых материалов на основе желатина ведутся до сих пор.

Фиброин. В качестве каркасного материала для регенерации тканей широко используется шелковый фиброин — белок, вырабатываемый шелкопрядами, пауками и скорпионами [54]. Полученный белок обрабатывают такими растворителями, как бромид лития, муравьиная кислота, ионные жидкости и тройная система растворителей CaCl_2 – этанол – вода для удаления серицина, склеивающего шёлковые волокна. Выделяют растворимый в воде шёлк I и нерастворимый шёлк II. Посредством процесса отжига шёлк I превращается в кристаллический шёлк II, при котором модуль Юнга и прочность на растяжение повышаются [55].

По сравнению с такими биоматериалами, как коллаген, фиброин шёлка обладает исключительной механической прочностью, ударной вязкостью и термической стабильностью [56]. Также не стоит забывать, что многие десятилетия фиброин шёлка применяется и в качестве шовного материала.

Благодаря хорошим механическим свойствам, низкой иммунной реакции, минимальной тромбогенности и соответствующей биodeградируемости фиброин шелка используется в сосудистой инженерии [28, 57], восстановлении кожи [56], костей [58, 59], нервов, связок и хрящей [60].

Гидрогели, сочетающие свойства шелка и эластина, используются для контролируемого высвобождения таких молекул, как витамин B12 и цитохром, а также ДНК [61].

Фиброин шелка широко применяется в технологии трёхмерной биопечати, где шёлк используется в качестве основы, полученной в процессе метакрилирования с использованием глицидилметакрилата. Механические и реологические свойства гидрогеля оказались уникальными в экспериментальных исследованиях и модулируются путём изменения содержания шёлкового фиброина. Данный материал позволил создать сложные структуры органов, включая сердце, сосуды, мозг, трахею и ухо, с отличной структурной стабильностью и может применяться для тканевой и органной инженерии в зависимости от конкретных биологических требований.

Декстран. К природным материалам относятся и полисахариды, такие как декстран, альгинат, хитозан и гиалуроновая кислота. Декстран представляет собой нетоксичный гидрофильный гомополисахарид, состоящий из линейных остатков (α -1,6-связанных d-глюкопиранозных) с низким процентом α -1,2-, α -1,3- и α -1,4-связанных боковых цепей. В качестве бактериально полученного биополимера декстран может синтезироваться из сахарозы *Leuconostoc mesenteroides* с дектрансуразой или из мальтодестринов с декстриназой. Эта полимерная цепь глюкозильных звеньев также может быть синтезирована с использованием дектрансуказы путём переноса D-глюкозильной единицы из сахарозы в молекулы-акцепторы [62].

Различные типы декстранов разного размера и структуры синтезируются в зависимости от дектрансуказы, продуцируемой штаммом, а растворимость их зависит от структуры разветвлённых связей. Например, декстраны с более чем 40%-м разветвлением по α -1,3-

связям считаются нерастворимыми в воде, в то время как наличие 95 % линейных связей делает его водорастворимым и пригодным для биомедицинского и фармацевтического применения. Однако декстран подвержен ферментативной деградации декстраназой, которая существует в тканях млекопитающих, включая человека [63].

В отличие от других полисахаридов, имеющих функциональные группы, декстран содержит только гидроксильные группы, а новые производные могут быть созданы путём включения функциональных возможностей без ущерба для его основных свойств. Степень замещения производных декстрана относится к числу замещённых гидроксильных групп на единицу и обычно влияет на свойства его производных, следовательно, декстран может быть сконструирован с помощью химической модификации для различных целей. Так, данный полисахарид используется для уменьшения тромбоза сосудов посредством связывания с эритроцитами, тромбоцитами и эндотелием сосудов, повышая их электроотрицательность, снижая агрегацию эритроцитов и адгезивность тромбоцитов за счёт снижения фактора свёртывания VIII. Тромбоциты, покрытые декстраном, более равномерно распределяются в тромбе и связаны грубым фибрином, что упрощает тромболитизис, при котором, ингибируя α 2-антиплазмин, декстран активирует плазминоген. Наряду с этим более крупные декстраны, оставаясь в кровеносных сосудах, действуют как мощные осмотические агенты для устранения гиповолемии. Увеличение объёма вызывает гемодилюцию, которая улучшает кровоток и дополнительно увеличивает проходимость микроанастомозов [64]. Также декстран способен ингибировать адгезию лейкоцитов к эндотелию посредством ослабления высвобождения IL-8, не препятствуя активации эндотелиоцитов. В итоге реализуется противовоспалительное действие [65]. Благодаря способности захватывать активные формы кислорода и уменьшать избыточную активацию тромбоцитов декстран предотвращает ишемически-реперфузионное повреждение при трансплантации органов [66]. Растворимые комплексы декстран – гемоглобин, полученные диальдегидным методом и методом алкилирования, в экстренных ситуациях могут быть использованы для восполнения объёма циркулирующей крови. Химически модифицированный декстран с изменёнными гидрофильностью (гидрофобностью), чувствительностью к температуре, pH и ионной силе широко используется для доставки лекарственных средств [67].

Гидрогели могут включать различные функциональные возможности, защищая биологически активные молекулы от изменений. Для получения гидрогелей с различными физическими и биологическими свойствами, включая набухание, скорость деградации, механику, плотность сшивания, биосовместимость, в декстран вводили аллил изоцианата, интегрировали этиламин хлоруксусной кислоты и малеиновый ангидрид. В качестве сшивающего вещества был введён диакрилат полиэтиленгликоля [68]. Для улучшения инкапсуляции клеток путём сшивания производных глицидилметакрилата декстрана (Dex-GMA) и дитиотреитола (DTT) в физиологических условиях с использованием реакции добавления тиола-Майкла был соз-

дан гидрогель, механические свойства, процесс гелеобразования и степень набухания которого можно регулировать, изменяя pH фосфатного буферного раствора [69].

Хитозан. Одним из самых распространённых природных полисахаридов в мире после целлюлозы является хитин экзоскелетов клеточных стенок ракообразных, насекомых и грибов, использующийся для производства хитозана методом деацетилирования. Хитозан – биоактивный полимер с широким спектром применений благодаря таким функциональным свойствам, как антибактериальная активность, нетоксичность, простота модификации и биоразлагаемость [70]. Одним из преимуществ хитозана является способность образовывать плёнки, в процессе формирования которых порошок хитозана смешивают с раствором кислоты, выливают в ёмкость и высушивают при комнатной температуре, термостате. К недостаткам гидрогелей на основе хитозана относятся ограниченная растворимость в некоторых растворителях, а также плохие механические свойства, которые сводятся к минимуму благодаря химической или физической модификации [71].

Хитозан имеет широкий спектр применений в медицинских областях. Как декстран, он применяется в качестве контролируемой доставки лекарственных средств, тканевой инженерии, антикоагулянта крови, в качестве противомикробного агента и биоматериала для регенерации кости [72].

Для доставки лекарственных средств и других активных молекул хитозан обладает такими уникальными свойствами, как гелеобразование *in situ*, мукоадгезия, гидрофильный характер и усиление проницаемости. Также известно, что процесс контролируемого высвобождения лекарственных средств зависит от внешних параметров (температура, pH). Благодаря хорошей биосовместимости и сходству с внеклеточным матриксом гидрогели хитозана могут служить перспективными кандидатами для целенаправленной доставки клеток, защищая последние от иммунной реакции и способствуя улучшению клеточной жизнеспособности. Кроме того, благодаря обратимым связям гидрогелей встроенные клетки могут не только пролиферировать и мигрировать, но и корректировать свою морфологию.

Основываясь на термочувствительности, которая зависит от концентрации, молекулярной массы и степени деацетилирования хитозана, при использовании гидрогеля хитозан/ $\alpha\beta$ -глицерофосфат было установлено, что оптимальная молекулярная масса составляла 1360 кДа, температура гелеобразования – 37 °C, а процентное содержание деацетилированного хитозана – 75 %, в то время, как при изменении данных характеристик образования геля не происходило [73].

В качестве гемостатического препарата создали хитозановый гидрогель, модифицированный 3-(3,4-дигидроксифенил)-пропионовой кислотой и полиэтиленгликолем на основе себациновой кислоты, модифицированным *p*-гидроксibenзальдегидом. Наряду с антибактериальными свойствами, цитосовместимостью и достаточной растяжимостью полученный гидрогель продемонстрировал быстрый гемостатический эффект,

и объём кровопотери из печени у мышей был снижен почти на 90 % по сравнению с контрольной группой [74].

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота – полианионный природный полимер, представляющий собой линейный полисахарид, состоящий из глюкуроновой кислоты и *N*-ацетилглюкозамина. Это самая универсальная макромолекула, присутствующая в соединительной ткани всех позвоночных. Благодаря хорошим физико-химическим свойствам, препараты с гиалуроновой кислотой применяются в хирургии остеоартрита, глазной, пластической хирургии, тканевой инженерии и доставке лекарств [75]. При химической модификации гиалуроновая кислота может быть преобразована во многие физические формы – вязкоупругие растворы, гидрогели, волокна, макропористые и фибриллярные губки. Химические модификации направлены на три функциональные группы: карбоновую кислоту глюкуроновой кислоты, первичную и вторичную гидроксильные группы и *N*-ацетильную группу. Карбоксилаты были модифицированы реакциями, опосредованными карбодиимидами, этерификацией и амидированием; гидроксилы – этерификацией, сшиванием дивинилсульфона, этерификацией и сшиванием бис-эпоксидов.

Для образования гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты применяют радикальную полимеризацию, включающую образование радикала с помощью источника инициирования (свет, температура, окислительно-восстановительная реакция), который вступает в реакцию с реакционной группой на макромере гиалуроновой кислоты с образованием кинетических цепей. Чаще всего используют фотоиницированную полимеризацию, преимуществом которой является временной и пространственный контроль [76].

Наиболее распространёнными реакционноспособными группами для использования при радикальной полимеризации являются акрилаты и метакрилаты, быстро вступающие в реакцию с радикалами. Одной из простейших и наиболее широко используемых реакций модификации гиалуроновой кислоты является реакция кислоты с метакриловым ангидридом с образованием метакрированной гиалуроновой кислоты, которая была успешно применена для герметизации разрывов роговицы [77]. Альтернативным методом модификации гиалуроновой кислоты является реакция глицидилметакрилата и гиалуроновой кислоты с образованием конъюгатов, при этом метакрилатирование происходит в течение длительного времени при комнатной температуре. Получение плотно сшитых гелей обеспечивает фотосшивка, с помощью которой также можно получить ряд сложных жидкостей – от текучих до вязкоупругих [78]. Подобные модификации позволяют получить стабильные и ферментативно разлагаемые гидрогели. Однако в некоторых случаях биодеградацию необходимо замедлить для ограничения клеточной миграции и контактов между клетками или для системы с индивидуальными временными свойствами. Для этого были синтезированы макромеры гиалуроновой кислоты, образующие гидрогели, которые являются как гидролитически, так и ферментативно разлагаемыми путём введения гидролитически разлагающихся сложных эфиров (молоч-

ная кислота, капролактон) между основной гиалуроновой кислоты и фотореактивными группами [79].

Альгинат. Не менее перспективными природными материалами считаются альгинаты – соли альгиновой кислоты. Альгиновая кислота – вязкое резиноподобное вещество, полисахарид, извлекаемый из красных, бурых, зелёных водорослей и бактериального источника. Альгинаты представляют собой неразветвленные полисахариды, состоящие из 1-4-связанной β -D-маннуронозой кислоты и её C-5-эпимера α -L-гулууронозой кислоты.

Биосинтез альгината можно разделить на 4 стадии:

1. Синтез предшественника маннуронозой кислоты.
2. Перенос цитоплазматической мембраны и полимеризация в полиманнуроновою кислоту.
3. Периплазматический перенос и модификация.
4. Экспорт через внешнюю мембрану.

Модификация альгината, которая может осуществляться только на 3-й стадии, зависит от растворимости, реакционной способности и характеристик. Альгинаты могут быть растворены в водной, органической или смешанной среде, а степень растворимости может влиять на схему замещения производных. Сама модификация осуществляется в двух положениях еОН (C-2 и C-3) или в одном положении еCOOH (C-6). Разница в реакционной способности может быть легко использована для селективной модификации любого из двух типов [80]. Для улучшения физико-химических свойств применяют химическую модификацию, при которой повышается ионная сила геля, улучшается биодegradация, а также появляются новые свойства. При этом альгинат подвергают ацетилованию, фосфорилированию, сульфатированию, гидрофобной модификации, присоединению клеточных сигнальных молекул, ковалентному сшиванию и сополимеризации.

Для альгинатов характерны такие виды биологической активности, как антимикробное и гемостатическое действие, антиоксидантное и антирадиационное действие, гипополипидемический эффект, подавление активности факультативной флоры, а также замедление скорости всасывания глюкозы из тонкого кишечника. Альгинаты являются важным семейством полисахаридов для получения гидрогелей при умеренных pH и температурных условиях, подходящих для чувствительных биомолекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты [80]. Кроме того, сложные моносахаридные составы и способность создавать контролируемые последовательности делают альгинаты перспективным материалом для применения в различных сферах деятельности. В настоящее время альгинаты используются в качестве перевязочных материалов для лечения ран [81], оказывают значимое влияние в прогрессировании муковисцидоза, но более важно использование альгинатной сшивки при изготовлении гидрогелей для инкапсуляции клеток и островков Лангерганса при лечении сахарного диабета. Так, для заживления ран был создан термочувствительный гидрогель альгинат натрия/полоксамер 407 (гидрофильное неионное поверхностно-активное вещество класса сополимеров)/плюроник F-127/поливиниловый спирт с добавлением амикацина. Данный гидрогель имел хорошую прочность на растяжение и механические свойства при сохранении эластич-

ности и гибкости, что объясняется достаточной сшивкой между компонентами гидрогеля. При микроскопическом исследовании выявлена шероховатость поверхности с достаточной величиной пор, наличие которых способствовало насыщению раны кислородом для ускорения процесса заживления и обеспечивало влажную среду для ускорения повторной эпителизации, образования грануляционной ткани, а также для более длительного высвобождения инкапсулированных лекарств [82]. Схожие результаты были получены другими исследователями, создавшими гидрогель альгинат натрия/ H_2S с $CaCl_2$ в качестве сшивающего агента. Размер пор при этом составлял приблизительно 50–90 мкм, что было подходящим для проникновения и миграции клеток; масса гидрогеля увеличилась более чем на 120 %. При этом было замечено, что кинетика высвобождения инкапсулированного вещества зависит от pH окружающей среды, и в кислой среде высвобождение происходит быстрее, чем в нейтральной [83].

Как и большинство гидрогелей на основе природных материалов, альгинатные гели применяются для контролируемой доставки лекарственных средств, так как обладают большим потенциалом в создании транспортных средств с адаптивным поведением и настраиваемыми свойствами. Для этого гидрогели были сшиты путём одновременной фотополимеризации винильных групп и фотодимеризации антрацена с добавлением доксорубина. Включение антрацена в гель приводит к обратимому контролю сшивания и переходу между состояниями гель/золь [84].

Потенциальным материалом для ремоделирования сосудов является гидрогель альгинат/полиакриламид, обладающий механической прочностью, устойчивостью к ферментативной деструкции и антикальцифицирующей способностью, а также может ингибировать адгезию, агрегацию и активацию тромбоцитов, способствовать адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток. Кроме того, он способен стимулировать секрецию NO и PGI₂, которые являются важными факторами, участвующими в ремоделировании и восстановлении сосудов [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день полимеры природного происхождения всё чаще используются в качестве сырья для приготовления гидрогелей. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием негативного воздействия на окружающую среду, а также биофункциональностью производных продуктов. Как правило, эти полимеры позволяют производить гидрогели, которые обладают желаемыми свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и нецитотоксичность. Гидрогели на основе природных компонентов показывают достойные результаты в таких биомедицинских областях, как эстетическая медицина, тканевая инженерия, скрининг лекарственных средств, терапия онкологической патологии и др. Таким образом, природные материалы в основе гидрогелей занимают одно из ключевых мест и являются перспективными компонентами в усовершенствовании уже существующих и разработке новых композиций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rehman WU, Asim M, Hussain S, Khan SA, Khan SB. Hydrogel: A promising material in pharmaceuticals. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(45): 5892-5908. doi: 10.2174/138161282666201118095523
2. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013; 3: 316-342. doi: 10.5339/gcsp.2013.38
3. Catoira MC, Fusaro L, Francesco DD, Ramella M, Boccafocchi F. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2019; 30(10): 115. doi: 10.1007/s10856-019-6318-7
4. Mansour HM, Sohn M, Al-Ghananeem A, Deluca PP. Materials for pharmaceutical dosage forms: Molecular pharmaceuticals and controlled release drug delivery aspects. *Int J Mol Sci.* 2010; 11(9): 3298-3322. doi: 10.3390/ijms11093298
5. Shtilman MI. Biodegradation of polymers. *Journal of Siberian Federal University. Biology.* 2015; 8: 113-130. doi: 10.17516/1997-1389-2015-8-2-113-130
6. Liu H, Wang Y, Cui K, Guo Y, Zhang X, Qin J. Advances in hydrogels in organoids and organs-on-a-chip. *Adv Mater.* 2019; 31(50): e1902042. doi: 10.1002/adma.201902042
7. Lu L, Yuan S, Wang J, Shen Y, Deng S, Xie L, et al. The formation mechanism of hydrogels. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018; 13(7): 490-496. doi: 10.2174/1574888X12666170612102706
8. El-Sherbiny IM, Lins RJ, Abdel-Bary EM, Harding DRK. Preparation, characterization, swelling and in vitro drug release behaviour of poly[N-acryloylglycine-chitosan] interpolymeric pH and thermally-responsive hydrogels. *Eur Polym J.* 2005; 41: 2584-2591. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2005.05.035
9. Sun J, Tan H. Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. *Materials (Basel).* 2013; 6(4): 1285-1309. doi: 10.3390/ma6041285
10. Nakashima T, Takakura K, Komoto Y. Thromboresistance of graft-type copolymers with hydrophilic-hydrophobic microphase-separated structure. *J Biomed Mater Res.* 1977; 11: 787-798. doi: 10.1002/jbm.820110512
11. Ashfaq A, Clochard M-C, Coqueret X, Dispenza C, Driscoll MS, Ulański P, et al. Polymerization reactions and modifications of polymers by ionizing radiation. *Polymers (Basel).* 2020; 12(12): 2877. doi: 10.3390/polym12122877
12. Jabbari E, Nozari S. Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by γ -radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution. *Eur Polymer J.* 2000; 36(12): 2685-2692. doi: 10.1016/s0014-3057(00)00044-6
13. Chen Y, Sheng W, Lin J, Fang C, Deng J, Zhang P, et al. Magnesium oxide nanoparticle coordinated phosphate-functionalized chitosan injectable hydrogel for osteogenesis and angiogenesis in bone regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022; 14(6): 7592-7608. doi: 10.1021/acsami.1c21260
14. Chen J, Huang T, Liu R, Wang C, Jiang H, Sun H. Congenital microtia patients: The genetically engineered exosomes released from porous gelatin methacryloyl hydrogel for downstream small RNA profiling, functional modulation of microtia chondrocytes and tissue-engineered ear cartilage regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20(1): 164. doi: 10.1186/s12951-022-01352-6
15. Wei C, Tang P, Tang Y, Liu L, Lu X, Yang K, et al. Sponge-like macroporous hydrogel with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound regeneration. *Adv Healthc Mater.* 2022; 11(20): e2200717. doi: 10.1002/adhm.202200717
16. Lin K, Zhang D, Macedo MH, Cui W, Sarmiento B, Shen G. Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine. *Adv Function Mater.* 2019; 29: 1804943. doi: 10.1002/adfm.201804943
17. Walimbe T, Panitch A. Best of both hydrogel worlds: harnessing bioactivity and tunability by incorporating glycosaminoglycans in collagen hydrogels. *Bioengineering (Basel).* 2020; 7(4): 156. doi: 10.3390/bioengineering7040156
18. Zeltz C, Gullberg D. The integrin-collagen connection – a glue for tissue repair? *J Cell Sci.* 2016; 129(4): 653-664. doi: 10.1242/jcs.180992
19. Gardner H. Integrin $\alpha1\beta1$. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 819: 21-39. doi: 10.1007/978-94-017-9153-3_2
20. Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM. $\alpha2\beta1$ integrin. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 819: 41-60. doi: 10.1007/978-94-017-9153-3_3
21. Lian J, Mansel BW, Ingham B, Prabakar S, Williams MAK. Controlling chain flexibility in collagen networks to produce hydrogels with distinct properties. *Soft Mater.* 2017; 15: 145-152. doi: 10.1080/1539445x.2016.1268626
22. Kreger ST, Bell BJ, Bailey J, Stites E, Kuske J, Waisner B, et al. Polymerization and matrix physical properties as important design considerations for soluble collagen formulations. *Biopolymers.* 2010; 93(8): 690-707. doi: 10.1002/bip.21431
23. Antman-Passig M, Shefi O. Remote magnetic orientation of 3D collagen hydrogels for directed neuronal regeneration. *Nano Lett.* 2016; 16(4): 2567-2573. doi: 10.1021/acs.nanolett.6b00131
24. Vrana NE, Elsheitik A, Builles N, Damour O, Hasirci V. Effect of human corneal keratocytes and retinal pigment epithelial cells on the mechanical properties of micropatterned collagen films. *Biomaterials.* 2007; 8(29): 4303-4310. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.06.013
25. Feng Y, Borrelli M, Reichl S, Schrader S, Geerling G. Review of alternative carrier materials for ocular surface reconstruction. *Current Eye Research.* 2014; 39(6): 541-552. doi: 10.3109/02713683.2013.853803
26. Vázquez-Portalatí NN, Kilmer CE, Panitch A, Liu JC. Characterization of collagen type I and II blended hydrogels for articular cartilage tissue engineering. *Biomacromolecules.* 2016; 17(10): 3145-3152. doi: 10.1021/acs.biomac.6b00684
27. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. *Lab Med.* 2017; 48(4): 295-313. doi: 10.1093/labmed/lmx050
28. Thottappillil N, Nair PD. Scaffolds in vascular regeneration: Current status. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 79-91. doi: 10.2147/VHRM.S50536
29. Mithieux SM, Weiss AS. Elastin. *Adv Protein Chem.* 2005; 70: 437-461. doi: 10.1016/S0065-3233(05)70013-9
30. Audelo MLDP, Mendoza-Muñoz N, Escutia-Guadarrama L, Giraldo-Gomez D, González-Torres M, Florán B, et al. Recent advances in elastin-based biomaterial. *J Pharm Pharm Sci.* 2020; 23: 314-332. doi: 10.18433/jpps31254
31. Petersen W, Rahmanian-Schwarz A, Werner J-O, Schiefler J, Rothenberger J, Hübner G, et al. The use of collagen-based matrices in the treatment of full-thickness wounds. *Burns.* 2016; 42(6): 1257-1264. doi: 10.1016/j.burns.2016.03.017

32. Kawabata S, Kawai K, Somamoto S, Noda K, Matsuura Y, Nakamura Y, et al. The development of a novel wound healing material, silk-elastin sponge. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2017; 28(18): 2143-2153. doi: 10.1080/09205063.2017.1382829
33. Megeed Z, Cappello J, Ghandehari H. Controlled release of plasmid DNA from a genetically engineered silk-elastin like hydrogel. *Pharm Res*. 2002; 19(7): 954-959. doi: 10.1023/a:1016406120288
34. Arias FJ, Santos M, Ibanez-Fonseca A, Pina MJ, Serrano S. Elastin-like recombinamers as smart drug delivery systems. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(4): 360-379. doi: 10.2174/1389450117666160201114617
35. Khalili S, Khorasani SN, Razav SM, Hashemibeni B, Tamayol A. Nanofibrous scaffolds with biomimetic composition for skin regeneration. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019; 187(4): 1193-1203. doi: 10.1007/s12010-018-2871-7
36. Torre IG, Alonso M, Rodriguez-Cabello J-C. Elastin-based materials: promising candidates for cardiac tissue regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 657. doi: 10.3389/fbioe.2020.00657
37. Crosby CO, Zoldan J. Mimicking the physical cues of the ECM in angiogenic biomaterials. *Regen Biomater*. 2019; 6(2): 61-73. doi: 10.1093/rb/rbz003
38. Fernández-Colino A, Wolf F, Rütten S, Schmitz-Rode T, Rodríguez-Cabello JC, Jockenhoevel S, et al. Small caliber compliant vascular grafts based on elastin-like recombinamers for *in situ* tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 7: 340. doi: 10.3389/fbioe.2019.00340
39. Bobryshev YV. Calcification of elastic fibers in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2005; 180(2): 293-303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.024
40. Perrotta I, Russo E, Camastra C, Filice G, Mizio GD, Colosimo F, et al. New evidence for a critical role of elastin in calcification of native heart valves: Immunohistochemical and ultrastructural study with literature review. *Histopathology*. 2011; 59(3): 504-513. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03977.x
41. Grassl ED, Oegema TR, Tranquillo RT. Fibrin as an alternative biopolymer to type-I collagen for the fabrication of a media equivalent. *J Biomed Mater Res*. 2002; 60(4): 607-612. doi: 10.1002/jbm.10107
42. Heher P, Mühleder S, Mittermayr R, Redl H, Slezak P. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 129: 134-147. doi: 10.1016/j.addr.2017.12.007
43. Gülşen A. Endoscopic lung volume reduction with autologous blood: What is the evidence? *Turk Thorac J*. 2021; 22(1): 67-74. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2020.19118
44. Yu Z, Li H, Xia P, Kong W, Chang Y, Fu C, et al. Application of fibrin-based hydrogels for nerve protection and regeneration after spinal cord injury. *J Biol Eng*. 2020; 14: 22. doi: 10.1186/s13036-020-00244-3
45. Chrobak MO, Hansen KJ, Gershlak JR, Vratsanos M, Kanelias M, Gaudette GR, et al. Design of a fibrin microthread-based composite layer for use in a cardiac patch. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017; 3(7): 1394-1403. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00547
46. Boran G, Regenstein JM. Fish gelatin. *Adv Food Nutr Res*. 2010; 60: 119-143. doi: 10.1016/S1043-4526(10)60005-8
47. Xiao J, Ma Y, Wang W, Zhang K, Tian X, Zhao K, et al. Incorporation of gelatin improves toughness of collagen films with a homo-hierarchical structure. *Food Chem*. 2021; 345: 128802. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128802
48. Choi YH, Kim S-H, Kim I-S, Kim KM, Kwon SK, Hwang NS. Gelatin-based micro-hydrogel carrying genetically engineered human endothelial cells for neovascularization. *Acta Biomater*. 2019; 95: 285-296. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.057
49. Satapathy MK, Manga YB, Ostrikov KK, Chiang W-H, Pandey A, Lekha R, et al. Microplasma cross-linked graphene oxide-gelatin hydrogel for cartilage reconstructive surgery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12(1): 86-95. doi: 10.1021/acsami.9b14073
50. Hsieh C-T, Hsu S-H. Double-network polyurethane-gelatin hydrogel with tunable modulus for high-resolution 3D bioprinting. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11(36): 32746-32757. doi: 10.1021/acsami.9b10784
51. Ashe S, Behera S, Dash P, Nayak D, Nayak B. Gelatin cartilage sericin hydrogel composites improves cell viability of cryopreserved SaOS-2 cells. *Int J Biol Macromol*. 2020; 154: 606-620. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.039
52. Adukauskienė D, Mazeikiene S, Veikutiene A, Rimaitis K. Infusion solutions of gelatin derivate. *Medicina (Kaunas)*. 2009; 45(1): 77-84.
53. Morshedloo F, Khoshfetrat AB, Kazemi D, Ahmadian M. Gelatin improves peroxidase-mediated alginate hydrogel characteristics as a potential injectable hydrogel for soft tissue engineering applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020; 108(7): 2950-2960. doi: 10.1002/jbm.b.34625
54. Kundu B, Rajkhowa R, Kundu SC, Wang X. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013; 65(4): 457-470. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.043
55. Han F, Liu S, Liu X, Pei Y, Bai S, Zhao H, et al. Woven silk fabric-reinforced silk nanofibrous scaffolds for regenerating load-bearing soft tissues. *Acta Biomater*. 2014; 10(2): 921-930. doi: 10.1016/j.actbio.2013.09.026
56. Sultan MT, Lee OJ, Kim SH, Ju HW, Park CH. Silk fibroin in wound healing process. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1077: 115-126. doi: 10.1007/978-981-13-0947-2_7
57. Wang D, Liu H, Fan Y. Silk fibroin for vascular regeneration. *Microsc Res Tech*. 2017; 80(3): 280-290. doi: 10.1002/jemt.22532
58. Vepari C, Kaplan DL. Silk as a biomaterial. *Prog Polym Sci*. 2007; 32: 991-1007. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013
59. Marolt D, Augst A, Freed LE, Vepari C, Fajardo R, Patel N, et al. Bone and cartilage tissue constructs grown using human bone marrow stromal cells, silk scaffolds and rotating bioreactors. *Biomaterials*. 2006; 27(6): 6138-6149. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.07.015
60. Liu HF, Fan HB, Wang Y, Toh SL, Goh JC. The interaction between a combined knitted silk scaffold and microporous silk sponge with human mesenchymal stem cells for ligament tissue engineering. *Biomaterials*. 2008; 29(6): 662-674. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.10.035
61. Megeed Z, Haider M, Li D, O'Malley Jr BW, Cappello J, Ghandehari H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of recombinant silk-elastinlike hydrogels for cancer gene therapy. *J Control Release*. 2004; 94(2-3): 433-445. doi: 10.1016/j.jconrel.2003.10.027
62. Purama RK, Goswami P, Khan AT, Goyal A. Structural analysis and properties of dextran produced by *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-640. *Carbohydr Polym*. 2009; 76(1): 30-35. doi: 10.1016/j.carbpol.2008.09.018
63. Sun G, Mao JJ. Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. *Nanomedicine (Lond)*. 2012; 7(11): 1771-1784. doi: 10.2217/nnm.12.149
64. Askari M, Fisher C, Wenige FG, Bidic S, Lee WPA. Anticoagulation therapy in microsurgery: A review. *J Hand Surg*. 2006; 31(5): 836-846. doi: 10.1016/j.jhsa.2006.02.023

65. Gombocz K, Beledi A, Alotti N, Kecskés G, Gábor V, Bogár L, et al. Influence of dextran-70 on systemic inflammatory response and myocardial ischaemia-reperfusion following cardiac operations. Randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007; 11(4):R87. doi: 10.1186/cc6095
66. Steinbauer M, Harris AG, Messmer K. Effects of dextran on microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle. *Am J Physiol*. 1997; 272(4 Pt 2): 1710-1716. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1710
67. Huang G, Huang H. Application of dextran as nanoscale drug carriers. *Nanomedicine*. 2018; 13(24): 3149-3158. doi: 10.2217/nnm-2018-0331
68. Sun G, Shen Y-I, Ho CC, Kusuma S, Gerecht S. Functional groups affect physical and biological properties of dextran-based hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93(3): 1080-1090. doi: 10.1002/jbm.a.32604
69. Liu ZQ, Wei Z, Zhu XL, Huang GY, Xu F, Yang JH, et al. Dextran-based hydrogel formed by thiol-Michael addition reaction for 3D cell encapsulation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015; 128: 140-148. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.02.005
70. Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, Caba K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol*. 2017; 105(2): 1358-1368. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087
71. Sapała P, Bialik-Wąs K, Malarz K. Are natural compounds a promising alternative to synthetic cross-linking agents in the preparation of hydrogels? *Pharmaceutics*. 2023; 15(1): 253. doi: 10.3390/pharmaceutics15010253
72. Vunain E, Mishra AK, Mamba BB. Fundamentals of chitosan for biomedical applications. *Chitosan Based Biomaterials*. 2017; 1: 3-30. doi: 10.1016/b978-0-08-100230-8.00001-7
73. Zhou HY, Chen XG, Kong M, Liu CS, Cha DS, Kennedy JF. Effect of molecular weight and degree of chitosan deacetylation on the preparation and characteristics of chitosan thermosensitive hydrogel as a delivery system. *Carbohydrate Polymers*. 2008; 73(2): 265-273. doi: 10.1016/j.carbpol.2007.11.026
74. Song F, Kong Y, Shao C, Cheng Y, Lu J, Tao Y, et al. Chitosan-based multifunctional flexible hemostatic bio-hydrogel. *Acta Biomater*. 2021; 136: 170-183. doi: 10.1016/j.actbio.2021.09.056
75. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. *Adv Food Nutr Res*. 2014; 72: 137-176. doi: 10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9
76. Ifkovits JL, Burdick JA. Review: Photopolymerizable and degradable biomaterials for tissue engineering applications. *Tissue Eng*. 2007; 13(10): 2369-2385. doi: 10.1089/ten.2007.0093
77. Miki D, Dastgheib K, Kim T, Pfister-Serres A, Smeds KA, Inoue M, et al. A photopolymerized sealant for corneal lacerations. *Cornea*. 2002; 21(4): 393-399. doi: 10.1097/00003226-200205000-00012
78. Prata JE, Barth TA, Bencherif SA, Washburn NR. Complex fluids based on methacrylated hyaluronic acid. *Biomacromolecules*. 2010; 11(3): 769-775. doi: 10.1021/bm901373x
79. Sahoo S, Chung C, Khetan S, Burdick JA. Hydrolytically degradable hyaluronic acid hydrogels with controlled temporal structures. *Biomacromolecules*. 2008; 9(4): 1088-1092. doi: 10.1021/bm800051m
80. Pawar SN, Edgar KJ. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*. 2012; 33(11): 3279-3305. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.007
81. Zhang M, Zhao X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *Int J Biol Macromol*. 2020; 162: 1414-1428. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311
82. Abbasi AR, Sohail M, Minhas MU, Khaliq T, Kousar M, Khan S, et al. Bioinspired sodium alginate based thermosensitive hydrogel membranes for accelerated wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2020; 155: 751-765. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.248
83. Nazarnezhada S, Abbaszadeh-Goudarzi G, Samadian H, Khaksari M, Ghatar JM, Khastar H, et al. Alginate hydrogel containing hydrogen sulfide as the functional wound dressing material: *In vitro* and *in vivo* study. *Int J Biol Macromol*. 2020; 164: 3323-3331. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.233
84. Batool SR, Nazeer MA, Ekin D, Sahin A, Kizilel S. Multi-functional alginate-based hydrogel with reversible crosslinking for controlled therapeutics delivery. *Int J Biol Macromol*. 2020; 150: 315-325. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.042
85. Lei X, Wu Y, Peng X, Zhao Y, Zhou X, Yu X. Research on alginate-polyacrylamide enhanced amnion hydrogel, a potential vascular substitute material. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 115: 111145. doi: 10.1016/j.msec.2020.111145

Сведения об авторах

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Трухан Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Information about the authors

Natalya N. Dremina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: drema76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2540-4525>

Irina S. Trukhan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: predel4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0270-404X>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Иркутского научного центра хирургии и травматологии.