ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья
УДК 57.086.83
EDN: CCBZMQ
DOI: 10.21285/achb.987

Синтетические компоненты гидрогелей в тканевой инженерии

Н.Н. Дремина✉, И.С. Трухан, И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

Аннотация. *Целью проведенного исследования являлось осуществление аналитического обзора синтетических компонентов, таких как полиэтиленгликоль и акриловая кислота, для изготовления гидрогелей, выявление их преимуществ и недостатков, а также изучение возможностей применения данных материалов в тканевой инженерии. Гидрогели представляют собой сшитые трехмерные полимерные соединения, которые благодаря наличию гидрофильных частиц способны поглощать большое количество жидкости. Физико-химические свойства гидрогелей настраиваются в зависимости от поставленных задач и определяются составом композиции, концентрацией компонентов, методами и плотностью сшивания, способами изготовления, а также наличием присоединенных веществ. Гидрогели применяются в различных областях, среди которых одно из главных мест занимают биомедицина, биотехнологии и биоинжиниринг. Известно, что компоненты для изготовления гидрогелей делятся на природные, синтетические и полусинтетические. В отличие от гидрогелей из природных компонентов гидрогели из синтетических составляющих обладают таким преимуществом, как высокая воспроизводимость. Синтетические гидрогели способны обеспечить большую гибкость в отношении химического состава и механических свойств, которые могут быть адаптированы для конкретных применений с включением функциональных групп, а их транспортные свойства могут быть изменены путем регулировки длины и плотности полимерных цепей. В настоящее время синтетические полимеры стали важным альтернативным выбором для изготовления гидрогелевых каркасов, поскольку они могут быть молекулярно адаптированы с учетом структуры, молекулярной массы, механической прочности и биоразлагаемости. В данной статье представлена основная информация о гидрогелях, описана их структура, классификация, рассмотрены основные синтетические компоненты для гидрогелевых композиций и способы их применения.*

Ключевые слова: *гидрогель, синтетические компоненты, биомедицина, тканевая инженерия*

Для цитирования: Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Синтетические компоненты гидрогелей в тканевой инженерии // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2025. Т. 15. N 3. DOI: 10.21285/achb.987. EDN: CCBZMQ.

CHEMICAL SCIENCES

Review article

Synthetic components of hydrogels in tissue engineering

Natalya N. Dremina✉, Irina S. Trukhan, Irina A. Shurygina, Michael G. Shurygin

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. *The study aims to provide an analytical review of synthetic components, such as polyethylene glycol and acrylic acid, used in the production of hydrogels, identify their advantages and disadvantages, and explore the potential applications of these materials in tissue engineering. Hydrogels constitute cross-linked three-dimensional polymers that, due to the presence of hydrophilic particles, are capable of absorbing large amounts of liquid. The physicochemical properties of hydrogels are adjusted depending on the task and are determined by the composition, component concentration, cross-*

© Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., 2025

linking methods and density, manufacturing methods, and the presence of additives. Hydrogels are used in various fields, including biomedicine, biotechnology, and bioengineering. It is known that components for the manufacture of hydrogels can be divided into natural, synthetic, and semi-synthetic. Unlike hydrogels prepared from natural components, synthetic hydrogels have the advantage of high reproducibility. Synthetic hydrogels offer greater flexibility in terms of chemical composition and mechanical properties, which can be adapted for specific applications by incorporating functional groups, and their transport properties can be modified by adjusting the length and density of polymer chains. Synthetic polymers have now become an important alternative in the preparation of hydrogel scaffolds, as they can be molecularly adjusted, taking into account the structure, molecular weight, mechanical strength, and biodegradability. The present article provides basic information about hydrogels, describes their structure and classification, and discusses the main synthetic components for hydrogel compositions and ways to use them.

Keywords: *hydrogel, synthetic components, biomedicine, tissue engineering*

For citation: Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygina I.A., Shurygin M.G. Synthetic components of hydrogels in tissue engineering. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology.* 2025;15(3). (In Russian). DOI: 10.21285/achb.987. EDN: CCBZMQ.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание уделяется биоматериалам с определенными контролируемыми характеристиками, к которым относятся гидрогели. Гидрогели представляют собой трехмерные полимерные соединения с ковалентными или гидростатическими связями и настраиваемыми физико-химическими свойствами для реализации конкретных задач. Свойства гидрогелевых композиций определяются составом, концентрацией используемых компонентов, методами и плотностью сшивания, способами изготовления, а также присоединенными активными молекулами [1]. Известно, что из-за наличия гидрофильных частиц гидрогели способны поглощать большое количество воды до достижения баланса между силами осмоса и сцепления. Благодаря такому свойству гидрогели используются в разных отраслях, среди которых одно из ведущих мест занимают биомедицина, биотехнологии и биоинжиниринг. На сегодняшний день синтетические компоненты являются важным альтернативным выбором для изготовления гидрогелевых тканеинженерных композиций, так как могут быть молекулярно адаптированы с учетом структуры, молекулярной массы, механической прочности и биоразлагаемости.

Целью проведенного исследования являлось осуществление аналитического обзора синтетических компонентов для изготовления гидрогелей, выявление их преимуществ и недостатков, а также изучение возможностей применения данных материалов в тканевой инженерии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИДРОГЕЛЕЙ

В зависимости от выбранного материала гидрогели делятся на природные, в которых в качестве основы используют коллаген, желатин, хитозан и другие компоненты, и синтетические, в которых используют такие основы, как полиэтиленгликоль (PEG), соединения на основе акриловой кислоты, поливиниловый спирт (PVA) и другие. В отличие от природных гидрогелей синтетические гидрогели считаются более воспроизводимыми, хотя их конечная структура также зависит от методов сшивания, которые могут быть химическими (термонеобратимыми – 1-го рода) и физическими (термообратимыми – 2-го рода), а также от условий полимеризации. Большинство гидрогелей на основе синтетических полимеров относятся к гидрогелям 1-го рода, т.е. образованы ковалентными поперечными связями. Их наиболее часто получают методами свободнорадикальной полимеризации, сополимеризации и сшивки водорастворимых полимеров [2].

Важными факторами для применения синтетических гидрогелей в тканевой инженерии являются механическая стабильность и прочность, которые могут быть изменены за счет включения дополнительных агентов. Оптимальной степени сшивания для всех гидрогелей не существует – она зависит от цели дальнейшего применения, от того, нужен ли продукт более прочный, но менее эластичный, или наоборот. Эластичность, в свою очередь, придает гибкость сшитым цепям для лучшей миграции, диффузии включенных молекул.

Также гидрогели подразделяются на аморфные, кристаллические, полукристаллические в соответствии с физической структурой полимерной сетки и ионные (заряженные) или нейтральные [3].

Аморфные гидрогели содержат неструктурированные макромолекулярные цепи без областей выравнивания, в то время как полукристаллические гидрогели являются комбинированием аморфной субстанции с плотными участками структурированных макромолекул. Кристаллические гидрогели состоят преимущественно из ориентированных областей, образуя взаимосвязанную сеть по всему объему гидрогеля. Большинство синтетических гидрогелей аморфны, и для создания структурированных участков многим гидрогелям требуется дополнительная химическая обработка или функционализация.

Наряду с этим гидрогели могут быть классифицированы как нейтральные и заряженные (анионные, катионные и амфолитные). Такое обозначение относится к их общему заряду, а именно к отсутствию заряженных групп в нейтральных гидрогелях, отрицательному заряду диссоциированной молекулы полимера в анионных гидрогелях, положительному заряду макромолекулы при диссоциации в катионных гидрогелях и наличию как отрицательно, так и положительно заряженных групп в амфолитных гидрогелях, что придает им двойственное поведение. Последние три типа (анионные, катионные, амфолитные) также описываются как ионные гидрогели или полиэлектролиты [4].

Также в отличие от природных синтетические гидрогели способны обеспечить большую гибкость в отношении химического состава и механических свойств. Они могут быть адаптированы для конкретных медико-биологических применений, а их транспортные свойства могут быть изменены путем регулировки длины и плотности

полимерных цепей. В настоящее время синтетические полимеры стали важным альтернативным выбором для изготовления гидрогелевых тканеинженерных каркасов, поскольку они могут быть молекулярно адаптированы с учетом структуры, молекулярной массы, механической прочности и биоразлагаемости. По степени биоразлагаемости полимеры, используемые для получения синтетических гидрогелей, можно разделить на два основных типа: небиодеградируемые, то есть небиоразлагаемые, и биоразлагаемые, каждый из которых имеет свою значимость [5].

Небиоразлагаемые синтетические гидрогели, как правило, создают способом сополимеризации мономеров, в состав которых входят метакрилаты, акриламиды, PEG. Другим способом формирования небиодеградируемых гидрогелей является химическое сшивание модифицированного PVA и радиационное сшивание линейного или разветвленного PEG. Небиоразлагаемые гидрогели чаще всего используют для конструирования костной и хрящевой тканей, и их применение ограничено в разработке сосудистых конструкций и других мягких тканей. Так, был разработан фотополимеризуемый гидрогель из смеси PEGDA (диакрилат полиэтиленгликоля) и PEG, способствующий хондрогенезу *in vitro* с применением мезенихимальных стволовых клеток человека. В результате выявлено, что при использовании PEGDA с молекулярной массой 6 кДа и PEG с молекулярной массой 88 кДа в соотношении 1:2 наблюдалось межклеточное отложение протеогликана, содержание которого было значительно выше, чем в гидрогелях PEGDA (6 кДа) без PEG, и в гидрогелях, изготовленных в соотношении PEGDA:PEG 2:1, в которых наблюдалось отложение перицеллюлярного протеогликана [6].

Биодеградируемые синтетические гидрогели являются альтернативой природным или химически модифицированным природным гидрогелям. Например, сложные полиэфиры и полифосфазены сочетают в себе улучшенную механическую прочность, настраиваемые свойства набухания и биобезопасность. Синтетические биоразлагаемые полиэфиры считаются наиболее коммерчески конкурентоспособными полимерами для медицинского применения. Они биосовместимы и используются для производства различных медицинских устройств, таких как устройства для фиксации кости, контролируемые средства доставки лекарств, имплантаты, винты, стенты, шовный материал, пластины и материалы для тканевой инженерии [7].

В клеточных технологиях и тканевой инженерии наиболее часто используются синтетические полимеры PEG, PVA и материалы на основе полимеров акриловой кислоты.

ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

PEG – водорастворимый, линейный полимер молекулярной массой от 0,4 до 100 кДа, который синтезируется путем анионной полимеризации напряженного трехчленного цикла оксида этилена [8]. PEG является наиболее широко используемым синтетическим полимером для тканевой инженерии из-за его универсальности, поскольку на каждом конце он имеет гидроксильные группы, которые могут быть преобразованы в такие функциональные группы, как метилоксильные, карбоксильные, аминные, тиоловые, азидные и другие [9]. Концентрация полимера, длина и конфигурация цепи приводят к различным сетчатым структурам и влияют на физические и реологические свойства гидрогелей PEG.

Непосредственно для инициации PEG-гидрогелей используются три основных метода сшивания: высокоэнергетическое ионизирующее излучение – электронный пучок и гамма-излучение (для линейных и разветвленных полимеров PEG, например, для доставки лекарственных средств) [10], свободнорадикальная полимеризация [11] и специфические химические реакции, такие как реакция конденсации, реакция Михаэля, химическое лигирование и ферментативная реакция.

Для биотехнологических целей наиболее распространенным методом образования 3D-структуры PEG-гидрогеля считается фотополимеризация, при которой под действием ультрафиолетового излучения происходит преобразование жидких растворов макромеров PEG в твердые гидрогели при физиологических температуре и pH. Этот метод выгоден для изготовления гидрогелевых каркасов *in situ* с пространственно-временным контролем, а также в различных 3D-структурах с инкапсуляцией клеток и биологических агентов [12].

PEG-гидрогели не разлагаются естественным путем в организме, но могут быть изменены для улучшения деградации с помощью включения разлагаемых сегментов, таких как алифатические полиэфиры (поли(молочная кислота), поли(гликолевая кислота), поли(ε-капролактон)) и полипептиды (полиаланин, поли(аланин-фенилаланин), поли(γ-этил-L-глутамат) или поли(γ-этил-L-глутамат-со-L-глутаминовая кислота)) [13, 14]. Удобным способом обеспечения биоразлагаемости каркаса гидрогеля является использование дисульфидной связи (–S–S–), которая возникает в результате взаимодействия двух сульфгидрильных (-SH) групп цистеинов или других SH-содержащих веществ. Данная связь является привлекательной, например, для создания гидрогелей с целью доставки лекарственных средств по причине ее обратимости и относительной стабильности в плазме крови. В системном кровотоке у человека происходит восстановление дисульфидных связей благодаря присутствию низких концентраций цистеина (~ 8 мМ) и глутатиона (~ 2 мМ), что обеспечивает длительную циркуляцию в крови гидрогелевой композиции на основе –S–S– связей и замедленное высвобождение из нее лекарственного препарата [15].

Для определения путей деградации в организме группа исследователей [16] ковалентно конъюгировала родамин B с концами PLGA-PEG-PLGA (PLGA – поли (молочная кислота – со-гликолевая кислота)) в качестве макромолекулярного флуоресцентного зонда и синтезировала магнитные наночастицы на основе $CoFe_2O_4$ в качестве контрастного вещества магнитной резонансной томографии. Процессы деградации *in vivo* полученного гидрогеля PLGA-PEG-PLGA, содержащего два зонда, отслеживались с помощью контроля зоны подкожного введения с использованием ультразвукового сканирования, а также применения флуоресценции и магнитно-резонансной томографии. Был определен трехступенчатый механизм деградации гидрогеля *in vivo*. На первом этапе деградацию гидрогеля регулирует поверхностная эрозия, затем доминирует механизм поверхностной эрозии в сочетании с гидролизом полиэфирных сегментов, в заключении главным становится процесс, управляемый гидролизом. Растворенные полимеры и продукты их

деградации в основном выводятся печенью, желчным пузырем и селезенкой [16].

В отличие от PEG-полиэфирных гидрогелей, PEG-полипептидные гидрогели разлагаются только в присутствии протеолитических ферментов, таких как катепсин B, катепсин C и эластаза. PEG-полипептидные гидрогели стабильны *in vitro* и могут находится при комнатной температуре в течение длительного времени без структурных изменений. После введения в организм PEG-полипептидные гидрогели подвергаются ферментативному гидролизу протеазами и в итоге разлагаются на низкомолекулярные фрагменты PEG и нейтральные аминокислоты [17].

PEG-гидрогели являются привлекательным материалом для создания 3D-систем в водной среде для регенерации тканей, однако из-за неадгезивной природы полимерных цепей немодифицированные PEG-гидрогели проявляют минимальную биологическую активность, а инкапсулированные в такой гидрогель клетки – низкую жизнеспособность [18]. Преодоление данного недостатка возможно путем модификации PEG-гидрогелей. Например, известно, что фосфатные группы способствуют минерализации гидрогелевой сети, при которой происходит связывание секретируемого клетками остеопонтина, что приводит к усилению взаимодействия клетки с матрицей и повышению клеточной жизнеспособности.

На сегодняшний день разработано множество биоактивно модифицированных PEG-гидрогелей с включенными в них адгезивными пептидами, фермент-чувствительными пептидами и факторами роста. В качестве адгезивных пептидов чаще всего используют фибронектин, ламинин, коллаген и эластин [19, 20]. Наряду со специфической адгезией клеток трипептиды также увеличивают сродство к интегрину, повышая биологическую активность более чем в 200 раз по сравнению с линейными аналогами [21].

Чувствительные к ферментам конструкции также используются для модуляции адгезии клеток к PEG-гидрогелям. Включения, расщепляемые ферментами, имитируют внеклеточный матрикс, который обеспечивает временные сигналы для регулирования клеточных реакций и роста тканей [22]. Например, PEG-гидрогель, конъюгированный с аргинилглицил-аспарагиновой кислотой, является каркасом в трехмерной культуре, который улучшает рост аксонов. В то же время добавление тенасцина C контролирует рост, дифференцировку нейронов, а также способствует клеточному выживанию нервных стволовых клеток [23].

Сигналы для модуляции гидрогеля передают ростовые факторы, связывающиеся с компонентами внеклеточного матрикса благодаря функциональным доменам. Из факторов роста чаще всего используют фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и эпидермальный фактор роста, для связывания с которыми используют ковалентное присоединение и химическую модификацию гепарина, сульфата хондроитина и гиалуроновой кислоты.

«Иммуноизолирующие» гидрогели используют для предотвращения повреждения инкапсулированных объектов иммунными реакциями организма. Так, полимеризуемый миметический макромер металлопорфирина супероксиддисмутазы (Mn(III) тетракис[1-(3-акрилоксипропил)-4-пиридил] порфирин (MnTPPyP-акрил)) был синтезирован и сополимеризован с PEGDA, который защищает инкапсулированные клетки от повреждения, опосредованного активными формами кислорода [24].

Также PEG является основным компонентом для изготовления термочувствительных гидрогелей. На сегодняшний день широко используются термочувствительные биоразлагаемые гидрогели, содержащие такие фрагменты PEG, как PLA-PEG-PLA (PLA – полимолочная кислота), PCGA-PEG-PCGA (PCGA – поликапролактон-со-гликолевая кислота), PCL-PEG-PCL (PCL – поликапролактон) и другие. Данные гидрогели – так называемые плюроники или полоксамеры – являются блок-сополимерами. Различное сродство к воде, наличие гидрофобных и гидрофильных частей молекулы придает плюроникам в водном растворе свойства поверхностно-активных веществ, образующих мицеллы. Так, гидрогель PLGA-PEG-PLGA обладает хорошим антиадгезионным эффектом в отношении профилактики спаек в абдоминальной хирургии у экспериментальных животных [25]. Содержащие фрагменты PEG плюроники используются для доставки лекарственных препаратов, так как они способны легко инкапсулировать фармакологически активные молекулы при смешивании с золями при комнатной и более низкой температуре, что приводит к эффективной инкапсуляции лекарственного средства в такие гидрогели.

Амфифильные полимерные носители могут самособираться в водной среде в мицеллы, проявляя способность к растворению гидрофобных низкомолекулярных лекарственных средств, высвобождение которых зависит от степени деградации самого носителя [26, 27]. Так, гидрогель PLGA-PEG-PLGA способен солюбилизировать малорастворимый лекарственный препарат, например паклитаксел, растворимость которого при этом увеличивается более чем в 2000 раз. При этом высвобождение лекарственной субстанции из биодеградируемого геля изменяет типичный диффузионно-контролируемый профиль на зависимый как от диффузии, так и от деградации носителя, обеспечивая время высвобождения более 1,5 месяца в случае с паклитакселем [28].

Благодаря устойчивости к грибковой контаминации PEG является идеальным наполнителем для жидких лекарственных форм, которые используются в качестве суспендирующих агентов и стабилизаторов эмульсий, в качестве солюбилизатора в каплях офтальмологических препаратов или в мягких желатиновых капсулах, улучшая растворимость гидрофобных лекарственных средств [29, 30].

Термогелеобразующая система, содержащая в своем составе PEG, была разработана в качестве инъекционной матрицы для интравитреальной доставки лекарственного средства – дексаметазона. В эксперименте на кроликах отмечено, что количество инъекций значительно снизилось, время удержания дексаметазона было увеличено до более чем 10 дней после однократной инъекции, а гистологическое наблюдение подтвердило хорошую биосовместимость [31]. Также гидрогель на основе PEG с циклоспорином был использован при такой патологии, как глаукома. Из-за низкой адгезивной активности геля-носителя и более длительного высвобождения препарата после субконъюктивального применения снижалось образование фиброзной ткани после операции, что способствовало эффективному дренажу и, как следствие, нормализации внутриглазного давления [32].

Благодаря возможности конъюгирования различных лекарственных препаратов и других активных агентов гидрогели, содержащие PEG, разрабатываются в качестве основы лекарственных форм для лечения широкого круга заболеваний. В качестве примера можно привести сахарный диабет [33, 34], постинфарктную сердечную недостаточность [35], остеопороз [36]. В последнем случае гидрогель, в составе которого присутствует конъюгат PEG с кальцитонином, способен ингибировать остеокласты и стимулировать образование остеобластов, повышая костную массу и снимая боль при остеопорозе. Экспериментальное применение гидрогеля, содержащего в своем составе наночастицы PEG-кальцитонин, или оксида кальция, позволяющее сократить количество инъекций до одного раза в месяц, имеет большое преимущество перед классическим вариантом лечения остеопороза кальцитонином, при котором требуются ежедневные инъекции в течение более 3 месяцев. При этом стимуляция трабекулярной регенерации кости обеспечивает биомеханические свойства реконструированной кости, сопоставимые со свойствами нормальной костной ткани [36].

Для восстановления костных и хрящевых дефектов предложено применение гидрогеля, содержащего PEG с сигнальным белком BMP-2, который стимулировал остеогенез, в итоге формировалась зрелая костная ткань [37].

Вместе с тем гидрогели, содержащие в качестве основы PEG с различными факторами дифференцировки и факторами роста, хорошо подходят для создания 3D-культур, в которых чаще используют мезенхимальные стволовые клетки с направленной дифференцировкой [25]. Так, гидрогель с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга способствовал эффективному восстановлению суставного хряща у кроликов в течение 12 недель с биомеханическими свойствами вновь образованной ткани, сопоставимыми с нормальной хрящевой тканью [38].

Для улучшения остеогенеза группа ученых создала гидрогель PEGDA с ковалентно включенным адгезивным пептидом Arg-Gly-Asp различных концентраций. Анализ экспрессии маркеров остеокальцина и щелочной фосфатазы показал увеличение производства щелочной фосфатазы более чем на 1000% и увеличение накопления остеокальцина в среде на 277% [39].

ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Среди синтетических полимеров большое внимание уделяется также гидрогелям на основе акриловой кислоты и ее производных, к которым относятся различные акрилаты, полиакрилаты, метакрилаты, метилметакрилаты, акриламиды и другие. Сама акриловая кислота является ненасыщенной карбоновой кислотой, состоящей из винильной группы, соединенной непосредственно с карбоксильной группой. Это бесцветная жидкость с характерным запахом, получаемая путем парофазного каталитического окисления пропилена кислородом.

В большинстве случаев синтез акриловых гидрогелей осуществляется посредством радикальной полимеризации мономера в присутствии сшивающего агента, обеспечивающего формирование сетчатой структуры. Например, для образования геля полиэтилендиамид акрилата используют мономер акриловой кислоты в присутствии сшивающего агента – этилендиамина в водной среде. В качестве инициатора полимеризации можно использовать окислительно-восстановительную систему ($Na_2S_2O_3$ и $K_2S_2O_8$). Для синтеза геля полигексаметилендиамидакрилата осуществляют радикальную полимеризацию акриловой кислоты в водной среде в присутствии углекислого аммония и гексаметилендиамина в качестве сшивающего агента [40].

Как и в большинстве случаев с полимерными гидрогелями, для создания гидрогелей на основе акриловой кислоты определенных физико-химических свойств добиваются различным методами производства или добавлением активных компонентов в зависимости от цели дальнейшего применения. Например, если рассматривать гидрогели на основе акриловой кислоты в качестве имплантатов тканей, то они обладают слабыми механическими свойствами и значительными изменениями размеров при погружении в жидкости. Известно, что даже механические свойства сосудов различаются в зависимости от их типа. Так, коронарные сосуды имеют модуль упругости 0,09–10,00 МПа и прочность на разрыв 0,4 МПа, в то время как у аорты модуль упругости 0,2–8,0 МПа и прочность на разрыв 0,8–5,1 МПа [41]. То же самое касается других тканей, что требует тщательного подбора материалов, их соотношения и способа изготовления. Для устранения таких негативных качеств, как недостаточная жесткость, зависимость от pH растворов и медленная скорость набухания, был изготовлен гидрогель с помощью одноэтапного формирования двойной сетки полимеров за счет фотополимеризации целлюлозы и полиакриламида при использовании активатора 2,4,6-триметилбензоилдифенилфосфиноксида и сшивающего агента PEGDA. Полученный гидрогель обладал повышенной жесткостью, быстрым набуханием, не зависящим от pH, и стал потенциальным кандидатом для имплантатов сосудистой и хрящевой тканей [42].

Многообещающих результатов в отношении лечения ран удалось добиться при изготовлении комплексного гидрогеля, содержащего мицеллы PEO-PPO-PEO (F127), встроенные в матрицу полиакриловой кислоты (PAA), с молекулами S-нитрозоглутатиона (GSNO), растворенными в гидрофильном домене [43]. В эксперименте на мышах было доказано, что местное высвобождение оксида азота из полученного гидрогеля происходит за счет абсорбции экссудата, приводит к усилению ангиогенеза и организации коллагеновых волокон, а также экспрессии генов трансформирующего фактора роста (TGF-β), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), хемокина SDF-1 и противовоспалительного цитокина IL-10 в рубцовой ткани.

В настоящее время гидрогели с двойной сеткой активно изучаются, а их применение в дальнейшем предполагает многообещающие результаты. Они состоят из двух взаимопроникающих полимерных сеток с противоположными механическими свойствами и механизмами полимеризации. Первая сеть жесткая и хрупкая, вторая мягкая и растяжимая. Благодаря двойной сети исследователям удалось исключить некоторые негативные свойства гидрогеля, к которым относятся высокая жесткость, сверхупругость, а также деформируемость и плохая адгезия. Так, были протестированы

однослойный гидрогель PMAA, полученный методом свободнорадикальной полимеризации метакриловой кислоты, 2,2'-азобис (2-метилпропионамидин) дигидрохлорида и N,N'-метиленбисакриламида, и двухслойный гидрогель PMAA-POEGMA, который после первого метода погружали в раствор олиго(этиленгликоля) метилового эфира метакрилата (OEGMA), который также подвергся полимеризации. В отличие от гидрогеля с одной сеткой полученные гидрогели с двойной сеткой оставались эластичными, не поврежденными, сохраняли высокую адгезию при многократных циклах «отсоединение – присоединение» даже при pH 6. Повторное использование гидрогеля с одной сеткой невозможно в той же точке контакта при pH 6 из-за значительного разрушения после первого отсоединения [44].

Биосовместимый гидрогель, состоящий из желатин метакрилата с добавлением дубильной кислоты в качестве многофункционального поставщика водородных связей, благодаря которым настраиваются адгезионные свойства, показал значительное увеличение предельного напряжения (в 4,3 раза), модуля сжатия (в 2,5 раза) и удлинения (в 6 раз) по сравнению с гидрогелем из желатин метакрилата без добавления дубильной кислоты [45].

В эксперименте на мышах с ранами кожи гель, состоящий из желатин метакрилата с дубильной кислотой, был протестирован в качестве раневой повязки. Мыши были разделены на две группы: животным первой группы разрез кожи ушивали хирургическим швом, второй группе животных наносили изготовленный гидрогель. По сравнению с хирургическим швом существенным преимуществом использования данного гидрогеля является сокращение, упрощение процедуры операции, а также то, что место разреза после заживления кожной раны было практически незаметным.

Также с целью стимуляции ранозаживления была изготовлена гидрогелевая композиция, в состав которой вошли полиакриловая и гиалуроновая кислоты. Полиакриловая кислота является не только нетоксичным полимером с высокой водопоглощающей способностью, но и контактным активатором зимогенного фактора XII, активация которого приводит к образованию тромбина, протеолизирующего растворимый фибриноген с образованием нерастворимого фибринового сгустка [46]. Гиалуроновая кислота благодаря своей биологической активности в отношении макрофагов и эндотелиальных клеток является стимулятором CD44-рецепторов, при активации которых запускается сигнальный каскад, способствующий процессу роста клеток и их подвижности, а также ресинтезу элементов внеклеточного матрикса, что приводит к восстановлению тканевого гомеостаза. Благодаря способности ускорять регенерацию тканей гиалуроновая кислота используется в качестве увлажняющего компонента перевязочного материала [47]. Полученный гидрогель имел связанную пористую структуру, был способен поглощать большое количество воды и обладал хорошей эластичностью и длительным адгезионным свойством [48].

Известно, что полиакриловая кислота является тканесклеивающим полимером и благодаря высоким адгезивным свойствам может быть применена при повреждении сосудов и органов. Вместе с поливинилпиролидоном полиакриловая кислота образует биоадгезивный комплекс на границе твердая фаза/раствор с низкой цитотоксичностью и медленной диссоциацией в организме. Так, при наложении комплексной пленки на травмированную яремную вену крысы наблюдалось быстрое образование гидрогеля, закрывающего поврежденный участок. При этом кровотечений не выявлено даже после снятия кровоостанавливающей клипсы [49]. Нанесение сложной пленки на поверхность травмированной печени мыши также приводило к прочной адгезии, и кровотечение было остановлено.

Кроме того, гидрогели на основе акриловой кислоты способны инкапсулировать лекарственные препараты, защищая их от воздействия физиологических факторов, таких как низкий pH в желудке, высокая концентрация ферментов, при которых многие препараты нестабильны. Например, были изготовлены гидрогели из полиакриловой кислоты и хитозана с различной степенью сшивания, загруженные амоксициллином и мелоксикамом. При этом было обнаружено, что по мере увеличения pH и уменьшения степени сшивания увеличиваются размер пор и степень набухания. Так как скорость высвобождения лекарственных препаратов увеличивается с повышением pH и уменьшается с увеличением степени сшивания, скорость высвобождения лекарства в той или иной степени контролируется комбинацией диффузии и биодеградируемости гидрогеля [50].

Для улучшения моторных и сенсорных функций у экспериментальных животных после травмы спинного мозга (гемисекция) группа исследователей изготовила метакрилатный гидрогель на основе поли(2-гидроксиэтилметакрилата) (HEMA), модифицированного прикрепленным фибронектином (HEMA-Fn) и поли[*N*-(2-гидроксипропилметакриламид]ом) (HPMA). В результате было выявлено, что HEMA-Fn и HPMA способствуют росту аксонов, создавая для этого благоприятную среду. Кроме того, благодаря пептидной последовательности аргинин-глицин-аспартат фибронектина в гидрогеле HEMA-Fn наблюдалась тенденция к более плотной сети кровеносных сосудов в очаге поражения, что имеет жизненно важное значение для восстановления аксонов и улучшения функционального состояния [51].

При использовании с гидрогелями мезенхимальных стволовых клеток большое значение для последующей дифференцировки имеет мягкость и жесткость гидрогелевого матрикса. Например, на мягких матрицах (0,1–1,0 кПа), по механическим свойствам имитирующих мозг, наблюдается нейрогенная и адипогенная дифференцировка, миогенная дифференцировка преобладала в гелях с механическими свойствами, близкими к мышечным тканям (8–17 кПа), а остеогенная дифференцировка – на более жестких матрицах (25–40 кПа) [52]. В то же время при одинаковой жесткости (5 кПа) с увеличением модуля вязкости гидрогеля дифференцировка фибробластов и звездчатых клеток печени в миофибробласты снижается.

В отношении мезенхимальных стволовых клеток было выявлено, что при постоянном модуле сжатия полиакриламидного гидрогеля по мере увеличения вязкости наблюдаются изменения морфологии стволовых клеток, а также потенциала пролиферации и клеточной дифференцировки. Выявлены увеличение площади распространения мезенхимальных стволовых клеток и более высокая экспрессия маркеров адипогенной

и остеогенной дифференцировки [53]. Это позволило создать полиакриламидные гидрогели для направленной остеогенной дифференцировки с жесткостью 55 кПа и с релаксацией 15%. В результате исследований было показано, что данные параметры гидрогеля способствуют быстрой остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток по сравнению с гидрогелем той же жесткости, но с релаксацией 70%, что представляет большой интерес для тканевой инженерии и регенеративной медицины костной ткани [54].

Хорошие результаты были получены при изготовлении гидрогелей на основе поли(*N*-изопропилакриламида) (PNIPAAm). PNIPAAm и его сополимеры являются термочувствительными полимерами и обладают способностью к обратимому набуханию в водных растворах. Полимеры с низкой температурой гелеобразования возможно контролировать с помощью сополимеризации с гидрофобными или гидрофильными сомономерами, понижая или повышая температуру гелирования соответственно. Однако данные системы имеют недостаток, заключающийся в ограниченной биодеградируемости, которую возможно нивелировать с помощью модификации другими биоразлагаемыми мономерами. Гидрогели на основе таких термочувствительных полимеров, как PNIPAAm имеют, хорошие перспективы для применения в клеточной, тканевой инженерии и в качестве систем для доставки лекарственных средств с настраиваемым временем деградации. Так, использование гидрогеля на основе PNIPAAm с добавлением эластиноподобного белка приводило к быстрой клеточной адгезии и пролиферации в динамических условиях [55]. Использование гиалуроновой кислоты в качестве сшивающего агента с добавлением хитозана, обладающего остеоиндуктивными свойствами, позволило создать инъекционный каркас с мезенхимальными стволовыми клетками, который продемонстрировал в эксперименте на мышах успешное формирование костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гидрогели с синтетическими полимерными компонентами находят широкое применение в биотехнологиях и медицине. В отличие от биополимеров синтетические полимеры редко обладают свойством биодеградируемости – к таковым относят полиэфиры и полифосфазены. Однако небиодеградируемые полимеры при очевидном недостатке в затруднении элиминации из организма обладают рядом положительных свойств. В связи с их устойчивостью к химическому и ферментативному воздействию они хорошо переносят неблагоприятные факторы физиологических сред и не деградируют при культивации на них клеточных культур. Также они устойчивы к микробной контаминации, что в совокупности со способностью выступать в качестве транспортных систем для широкого спектра фармакологически активных молекул позволяет рассматривать их в качестве основы для разработки лекарственных форм.

Среди синтетических полимерных компонентов для гидрогелей наибольшее распространение получило использование PEG и их сополимеров, а также полиакрилатов. В основе этого лежит прежде всего их хорошая биосовместимость, возможность химической модификации концевых гидроксильных групп PEG, возможность конъюгации с биологически активными веществами, в том числе пептидными структурами. Формирование трехмерных структур таких гидрогелей с контролируемой плотностью межмолекулярных сшивок позволяет контролировать количество удерживаемой воды, что непосредственно влияет на механические свойства гидрогеля. Управление образованием гидрогеля на основе синтетических полимеров позволяет регулировать его пористость, что дает возможность регуляции диффузии малых молекул и целенаправленной модификации системы доставки биологически активных веществ. Также это позволяет формировать структуры для культивации трехмерных клеточных культур. Отсутствие биологической активности гидрогелей PEG, препятствующее культивации клеток вследствие плохой адгезии, преодолевается за счет модификации различными пептидами, приближая биологические свойства гидрогеля к внеклеточному матриксу, играющему важную роль в адгезии и дифференцировке клеток.

Подобный подход с пептидной модификацией может быть использован в биотехнологиях для нивелирования недостатка отсутствия биодеградации синтетических структур гидрогеля. Подвергаемые ферментации пептидные сшивки при развитии и дифференцировке клеточной культуры способствуют освобождению фракций PEG с невысокой молекулярной массой, которые обладают большей диффузионной подвижностью и могут быть элиминированы из организма.

Полиакриловая кислота и ее производные предоставляют широкие возможности для дизайна гидрогелей с заданными свойствами. Особенностью полиакрилатов является способность удерживать в структуре гидрогеля большое количество воды, хорошая адгезия к тканям, а также способность к формированию устойчивых комплексных систем гидрогелей из полиакрилатов и их производных с другими полимерами природного или синтетического происхождения. Комплексные гидрогели с плюрониками используются в качестве депо-препаратов солюбилизированных гидрофобных фармакологически активных соединений, комплексы с полиамидами используются для повышения жесткости полиакрилатных гелей, а комплексные гели с биологическими полимерами позволяют придать гидрогелю необходимые биологические и физические свойства при сохранении возможности управления структурой полиакрилатного геля для обеспечения нужной пористости.

Возможность осуществления фотоактивируемой сшивки полиакрилатов в гидрогеле открывает перспективы создания аддитивным методом сложных негомогенных гелевых структур для целей биоинжиниринга.

Задачи расширения представлений о факторах дифференцировки клеточных культур в геле и значимости достижения необходимых механических свойств при сохранении пористости и диффузионной способности для использования гелей с культурами плюрипотентных клеток в качестве имплантатов могут решаться в комплексных гидрогелях путем создания двойных и взаимно проникающих сеток с использованием разных физико-химических методов модификации компонентов. Введение при этом в сшивки компонентов биодеградируемых фрагментов позволит приблизить гелевый имплантат к тканям организма в плане физиологической перестройки каркаса в процессе тканевой дифференцировки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cao H., Duan L., Zhang Y., Cao J., Zhang K. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021. Vol. 6. P. 426. DOI: 10.1038/s41392-021-00830-x.

2. Acciaretti F., Vesentini S., Cipolla L. Fabrication strategies towards hydrogels for biomedical application: chemical and mechanical insights // Chemistry – an Asian Journal. 2022. Vol. 17, no. 22. P. e202200797. DOI: 10.1002/asia.202200797.

3. Ho T.-C., Chang C.-C., Chan H.-P., Chung T.-W., Shu C.-W., Chuang K.-P., et al. Hydrogels: properties and applications in biomedicine // Molecules. 2022. Vol. 27, no. 9. P. 2902. DOI: 10.3390/molecules27092902.

4. Yilmaz Y., Gelir A., Salehli F., Nigmatullin R.R., Arbuzov A.A. Dielectric study of neutral and charged hydrogels during the swelling process // Journal of Chemical Physics. 2006. Vol. 125, no. 23. P. 234705. DOI: 10.1063/1.2349480.

5. Chavan Y.R., Tambe S.M., Jain D.D., Khairnar S.V., Amin P.D. Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery // Annales Pharmaceutiques Françaises. 2022. Vol. 80, no. 5. P. 603–616. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.11.009.

6. Buxton A.N., Zhu J., Marchant R., West J.L., Yoo J.U., Johnstone B. Design and characterization of poly(ethylene glycol) photopolymerizable semi-interpenetrating networks for chondrogenesis of human mesenchymal stem cells // Tissue Engineering. 2007. Vol. 13, no. 10. P. 2549–2560. DOI: 10.1089/ten.2007.0075.

7. Kasiński A., Zielińska-Pisklak M., Oledzka E., Sobczak M. Smart hydrogels – synthetic stimuli-responsive antitumor drug release systems // International Journal of Nanomedicine. 2020. Vol. 15. P. 4541–4572. DOI: 10.2147/IJN.S248987.

8. Lu X., Perera T.H., Aria A.B., Smith Callahan L.A. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review // Journal of Experimental Pharmacology. 2018. Vol. 10. P. 37–49. DOI: 10.2147/JEP.S148944.

9. Peppas N.A., Keys K.B., Torres-Lugo M., Lowman A.M. Poly(ethylene glycol)-containing hydrogels in drug delivery // Journal of Controlled Release. 1999. Vol. 62, no. 1–2. P. 81–87. DOI: 10.1016/s0168-3659(99)00027-9.

10. Wang Z., Ye Q., Yu S., Akhavan B. Poly ethylene glycol (PEG)-based hydrogels for drug delivery in cancer therapy: a comprehensive review // Advanced Healthcare Materials. 2023. Vol. 12, no. 18. P. 2300105. DOI: 10.1002/adhm.202300105.

11. Beamish J.A., Zhu J., Kottke-Marchant K., Marchant R.E. The effects of monoacrylated poly(ethylene glycol) on the properties of poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogels used for tissue engineering // Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2010. Vol. 92A, no. 2. P. 441–450. DOI: 10.1002/jbm.a.32353.

12. Nguyen K.T., West J.L. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications // Biomaterials. 2002. Vol. 23, no. 22. P. 4307–4314. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00175-8.

13. Rydholm A.E., Bowman C.N., Anseth K.S. Degradable thiol-acrylate photopolymers: polymerization and degradation behavior of an in situ forming biomaterial // Biomaterials. 2005. Vol. 26, no. 22. P. 4495–4506. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.046.

14. Shi J., Yu L., Ding J. PEG-based thermosensitive and biodegradable hydrogels // Acta Biomaterialia. 2021. Vol. 128. P. 42–59. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.009.

15. Saito G., Swanson J.A., Lee K.-D. Drug delivery strategy utilizing conjugation via reversible disulfide linkages: role and site of cellular reducing activities // Advanced Drug Delivery Reviews. 2003. Vol. 55, no. 2. P. 199–215. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00179-5.

16. Chen X., Zhang J., Wu K., Wu X., Tang J., Cui S., et al. Visualizing the *in vivo* evolution of an injectable and thermosensitive hydrogel using tri-modal bioimaging // Small Methods. 2020. Vol. 4, no. 9. P. 2000310. DOI: 10.1002/smtd.202000310.

17. Jeong Y., Joo M.K., Bahk K.H., Choi Y.Y., Kim H.-T., Kim W.-K., et al. Enzymatically degradable temperature-sensitive polypeptide as a new in-situ gelling biomaterial // Journal of Controlled Release. 2009. Vol. 137, no. 1. P. 25–30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.03.008.

18. Nuttelman C.R., Tripodi M.C., Anseth K.S. Synthetic hydrogel niches that promote hMSC viability // Matrix Biology. 2005. Vol. 24, no. 3. P. 208–218. DOI: 10.1016/j.matbio.2005.03.004.

19. Ruoslahti E. The RGD story: a personal account // Matrix Biology. 2003. Vol. 22, no. 6. P. 459–465. DOI: 10.1016/s0945-053x(03)00083-0.

20. Bao Z., Gao M., Fan X., Cui Y., Yang J., Peng X., et al. Development and characterization of a photo-cross-linked functionalized type-I collagen (*Oreochromis niloticus*) and polyethylene glycol diacrylate hydrogel // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 155. P. 163–173. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.210.

21. Zhu J., Tang C., Kottke-Marchant K., Marchant R.E. Design and synthesis of biomimetic hydrogel scaffolds with controlled organization of cyclic RGD peptides // Bioconjugate Chemistry. 2009. Vol. 20, no. 2. P. 333–339. DOI: 10.1021/bc800441v.

22. Mann B.K., Gobin A.S., Tsai A.T., Schmedlen R.H., West J.L. Smooth muscle cell growth in photopolymerized hydrogels with cell adhesive and proteolytically degradable domains: synthetic ECM analogs for tissue engineering // Biomaterials. 2001. Vol. 22, no. 22. P. 3045–3051. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00051-5.

23. Naghdi P., Tiraihi T., Ganji F., Darabi S., Taheri T., Kazemi H. Survival, proliferation and differentiation enhancement of neural stem cells cultured in three-dimensional polyethylene glycol–RGD hydrogel with tenascin // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2016. Vol. 10, no. 3. P. 199–208. DOI: 10.1002/term.1958.

24. Cheung C.Y., McCartney S.J., Anseth K.S. Synthesis of polymerizable superoxide dismutase mimetics to reduce reactive oxygen species damage in transplanted biomedical devices // Advanced Functional Materials. 2008. Vol. 18, no. 20. P. 3119–3126. DOI: 10.1002/adfm.200800566.

25. Shi J., Yu L., Ding J. PEG-based thermosensitive and biodegradable hydrogels // Acta Biomaterialia. 2021. Vol. 128. P. 42–59. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.009.

26. Luan J., Zhang Z., Shen W., Chen Y., Yang X., Chen X., et al. Thermogel loaded with low-dose paclitaxel as a facile coating to alleviate periprosthetic fibrous capsule formation // ACS Applied Materials & Interfaces. 2018. Vol. 10, no. 36. P. 30235–30246. DOI: 10.1021/acsami.8b13548.

27. Yang X., Chen X., Wang Y., Xu G., Yu L., Ding J. Sustained release of lipophilic gemcitabine from an injectable polymeric hydrogel for synergistically enhancing tumor chemoradiotherapy // Chemical Engineering Journal. 2020. Vol. 396. P. 125320. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125320.

28. Zentner G.M., Rath, R., Shih C., McRea J.C., Seo M.-H., Oh H., et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs // Journal of Controlled Release. 2001. Vol. 72, no. 1–3. P. 203–215. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00276-0.

29. Nayak A.K., Panigrahi P.P. Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach // International Scholarly Research Network. 2012. P. 820653. DOI: 10.5402/2012/820653.

30. D'souza A.A., Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications // Expert Opinion on Drug Delivery. 2016. Vol. 13, no. 9. P. 1257–1275. DOI: 10.1080/17425247.2016.1182485.

31. Zhang L., Shen W., Luan J., Yang D., Wei G., Yu L., et al. Sustained intravitreal delivery of dexamethasone using an injectable and biodegradable thermogel // Acta Biomaterialia. 2015. Vol. 23. P. 271–281. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.05.005.

32. Sun J., Liu X., Le Y., Tang M., Dai Z., Yang X., et al. Sustained subconjunctival delivery of cyclosporine A using thermogelling polymers for glaucoma filtration surgery // Journal of Materials Chemistry B. 2017. Vol. 5, no. 31. P. 6400–6411. DOI: 10.1039/C7TB01556A.

33. Choi S., Baudys M., Kim S.W. Control of blood glucose by novel GLP-1 delivery using biodegradable triblock copolymer of PLGA-PEG-PLGA in type 2 diabetic rats // Pharmaceutical Research. 2004. Vol. 21. P. 827–831. DOI: 10.1023/B:PHAM.0000026435.27086.94.

34. Zhuang Y., Yang X., Li Y., Chen Y., Peng X., Yu L., et al. Sustained release strategy designed for lixisenatide delivery to synchronously treat diabetes and associated complications // ACS Applied Materials & Interfaces. 2019. Vol. 11, no. 33. P. 29604–29618. DOI: 10.1021/acsami.9b10346.

35. Chen Y., Shi J., Zhang Y., Miao J., Zhao Z., Jin X., et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction // Journal of Materials Chemistry B. 2020. Vol. 8, no. 5. P. 980–992. DOI: 10.1039/C9TB02523E.

36. Liu Y., Chen X., Li S., Guo Q., Xie J., Yu L., et al. Calcitonin-loaded thermosensitive hydrogel for long-term antiosteopenia therapy // ACS Applied Materials & Interfaces. 2017. Vol. 9, no. 28. P. 23428–23440. DOI: 10.1021/acsami.7b05740.

37. Seo B.-B., Koh J.-T., Song S.-C. Tuning physical properties and BMP-2 release rates of injectable hydrogel systems for an optimal bone regeneration effect // Biomaterials. 2017. Vol. 122. P. 91–104. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.016.

38. Zhang Y., Zhang J., Chang F., Xu W., Ding J. Repair of full-thickness articular cartilage defect using stem cell-encapsulated thermogel // Materials Science and Engineering: C. 2018. Vol. 88. P. 79–87. DOI: 10.1016/j.msec.2018.02.028.

39. Курбанбаева А.Э., Холмуминова Д.А., Зарипова Р.Ш. Гидрогели на основе акриловой кислоты и диаминасоединений // Universum: химия и биология. 2023. N 9-2. С. 20–25. DOI: 10.32743/UniChem.2023.111.9.15925. EDN: VEOZNX.

40. Ito T., Yamaguchi S., Soga D., Ueda K., Yoshimoto T., Koyama Y. Water-absorbing bioadhesive poly(acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone complex sponge for hemostatic agents // Bioengineering. 2022. Vol. 9, no. 12. P. 755. DOI: 10.3390/bioengineering9120755.

41. Miramini S., Fegan K.L., Green N.C., Espino D.M., Zhang L., Thomas-Seale L.E.J. The status and challenges of replicating the mechanical properties of connective tissues using additive manufacturing // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2020. Vol. 103. P. 103544. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2019.103544.

42. Roig-Sanchez S., Kam D., Malandain N., Sachyani-Keneth E., Shoseyov O., Magdassi S., et al. One-step double network hydrogels of photocurable monomers and bacterial cellulose fibers // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 294. P. 119778. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119778.

43. Alfhaid L., Seddon W.D., Williams N.H., Geoghegan M. Double-network hydrogels improve pH-switchable adhesion // Soft Matter. 2016. Vol. 12, no. 22. P. 5022–5028. DOI: 10.1039/c6sm00656f.

44. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., et al. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing // Acta Biomaterialia. 2018. Vol. 74. P. 312–325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025.

45. Liu B., Wang Y., Miao Y., Zhang X., Fan Z., Singh G., et al. Hydrogen bonds autonomously powered gelatin methacrylate hydrogels with super-elasticity, self-heal and underwater self-adhesion for sutureless skin and stomach surgery and E-skin // Biomaterials. 2018. Vol. 171. P. 83–96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.023.

46. Jin N.Z., Gopinath S.C. Potential blood clotting factors and anticoagulants // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016. Vol. 84. P. 356–365. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.057.

47. Ying H., Zhou J., Wang M., Su D., Ma Q., Lv G., et al. *In situ* formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing // Materials Science and Engineering: C. 2019. Vol. 101. P. 487–498. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.093.

48. Zhang X., Wan H., Lan W., Miao F., Qin M., Wei Y., et al. Fabrication of adhesive hydrogels based on poly (acrylic acid) and modified hyaluronic acid // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2022. Vol. 126. P. 105044. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.105044.

49. Ito T., Otani N., Fujii K., Mori K., Eriguchi M., Koyama Y. Bioadhesive and biodissolvable hydrogels consisting of water-swellable poly(acrylic acid)/poly(vinylpyrrolidone) complexes // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2020. Vol. 108, no. 2. P. 503–512. DOI: 10.1002/jbm.b.34407.

50. Wang Y., Wang J., Yuan Z., Han H., Li T., Li L., et al. Chitosan cross-linked poly(acrylic acid) hydrogels: drug release control and mechanism // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2017. Vol. 152. P. 252–259. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.01.008.

51. Hejčl A., Růžička J., Kekulová K., Svobodová B., Proks V., Macková H., et al. Modified methacrylate hydrogels improve tissue repair after spinal cord injury // International Journal of Molecular Sciences. 2018. Vol. 19, no. 9. P. 2481. DOI: 10.3390/ijms19092481.

52. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification // Cell. 2006. Vol. 126, no. 4. P. 677–689. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.044.

53. Cameron A.R., Frith J.E., Cooper-White J.J. The influence of substrate creep on mesenchymal stem cell behaviour and phenotype // Biomaterials. 2011. Vol. 32, no. 26. P. 5979–5993. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.003.

54. Prouvé E., Drouin B., Chevallier P., Rémy M., Durrieu M.-C., Laroche G. Evaluating poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels stress relaxation to direct the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells // Macromolecular Bioscience. 2021. Vol. 21, no. 6. P. 2100069. DOI: 10.1002/mabi.202100069.

55. Khiabani S.S., Aghazadeh M., Rakhtshah J., Davaran S. A review of hydrogel systems based on poly(*N*-isopropyl acrylamide) for use in the engineering of bone tissues // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021. Vol. 208. P. 112035. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112035.

REFERENCES

1. Cao H., Duan L., Zhang Y., Cao J., Zhang K. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6:426. DOI: 10.1038/s41392-021-00830-x.

2. Acciaretti F., Vesentini S., Cipolla L. Fabrication strategies towards hydrogels for biomedical application: chemical and mechanical insights. *Chemistry – an Asian Journal*. 2022;17(22):e202200797. DOI: 10.1002/asia.202200797.

3. Ho T.-C., Chang C.-C., Chan H.-P., Chung T.-W., Shu C.-W., Chuang K.-P., et al. Hydrogels: properties and applications in biomedicine. *Molecules*. 2022;27(9):2902. DOI: 10.3390/molecules27092902.

4. Yilmaz Y., Gelir A., Salehli F., Nigmatullin R.R., Arbuzov A.A. Dielectric study of neutral and charged hydrogels during the swelling process. *Journal of Chemical Physics*. 2006;125(23):234705. DOI: 10.1063/1.2349480.

5. Chavan Y.R., Tambe S.M., Jain D.D., Khairnar S.V., Amin P.D. Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2022;80(5):603-616. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.11.009.

6. Buxton A.N., Zhu J., Marchant R., West J.L., Yoo J.U., Johnstone B. Design and characterization of poly(ethylene glycol) photopolymerizable semi-interpenetrating networks for chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. *Tissue Engineering*. 2007;13(10):2549-2560. DOI: 10.1089/ten.2007.0075.

7. Kasiński A., Zielińska-Pisklak M., Oledzka E., Sobczak M. Smart hydrogels – synthetic stimuli-responsive antitumor drug release systems. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:4541-4572. DOI: 10.2147/IJN.S248987.

8. Lu X., Perera T.H., Aria A.B., Smith Callahan L.A. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2018;10:37-49. DOI: 10.2147/JEP.S148944.

9. Peppas N.A., Keys K.B., Torres-Lugo M., Lowman A.M. Poly(ethylene glycol)-containing hydrogels in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1999;62(1-2):81-87. DOI: 10.1016/s0168-3659(99)00027-9.

10. Wang Z., Ye Q., Yu S., Akhavan B. Poly ethylene glycol (PEG)-based hydrogels for drug delivery in cancer therapy: a comprehensive review. *Advanced Healthcare Materials*. 2023;12(18):2300105. DOI: 10.1002/adhm.202300105.

11. Beamish J.A., Zhu J., Kottke-Marchant K., Marchant R.E. The effects of monoacrylated poly(ethylene glycol) on the properties of poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogels used for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;92A(2):441-450. DOI: 10.1002/jbm.a.32353.

12. Nguyen K.T., West J.L. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2002;23(22):4307-4314. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00175-8.

13. Rydholm A.E., Bowman C.N., Anseth K.S. Degradable thiol-acrylate photopolymers: polymerization and degradation behavior of an in situ forming biomaterial. *Biomaterials*. 2005;26(22):4495-4506. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.046.

14. Shi J., Yu L., Ding J. PEG-based thermosensitive and biodegradable hydrogels. *Acta Biomaterialia*. 2021;128:42-59. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.009.

15. Saito G., Swanson J.A., Lee K.-D. Drug delivery strategy utilizing conjugation via reversible disulfide linkages: role and site of cellular reducing activities. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003;55(2):199-215. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00179-5.

16. Chen X., Zhang J., Wu K., Wu X., Tang J., Cui S., et al. Visualizing the *in vivo* evolution of an injectable and thermosensitive hydrogel using tri-modal bioimaging. *Small Methods*. 2020;4(9):2000310. DOI: 10.1002/smtd.202000310.

17. Jeong Y., Joo M.K., Bahk K.H., Choi Y.Y., Kim H.-T., Kim W.-K., et al. Enzymatically degradable temperature-sensitive polypeptide as a new in-situ gelling biomaterial. *Journal of Controlled Release*. 2009;137(1):25-30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.03.008.

18. Nuttelman C.R., Tripodi M.C., Anseth K.S. Synthetic hydrogel niches that promote hMSC viability. *Matrix Biology*. 2005;24(3):208-218. DOI: 10.1016/j.matbio.2005.03.004.

19. Ruoslahti E. The RGD story: a personal account. *Matrix Biology*. 2003;22(6):459-465. DOI: 10.1016/s0945-053x(03)00083-0.

20. Bao Z., Gao M., Fan X., Cui Y., Yang J., Peng X., et al. Development and characterization of a photo-cross-linked functionalized type-I collagen (*Oreochromis niloticus*) and polyethylene glycol diacrylate hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;155:163-173. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.210.

21. Zhu J., Tang C., Kottke-Marchant K., Marchant R.E. Design and synthesis of biomimetic hydrogel scaffolds with controlled organization of cyclic RGD peptides. *Bioconjugate Chemistry*. 2009;20(2):333-339. DOI: 10.1021/bc800441v.

22. Mann B.K., Gobin A.S., Tsai A.T., Schmedlen R.H., West J.L. Smooth muscle cell growth in photopolymerized hydrogels with cell adhesive and proteolytically degradable domains: synthetic ECM analogs for tissue engineering. *Biomaterials*. 2001;22(22):3045-3051. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00051-5.

23. Naghdi P., Tiraihi T., Ganji F., Darabi S., Taheri T., Kazemi H. Survival, proliferation and differentiation

enhancement of neural stem cells cultured in three-dimensional polyethylene glycol–RGD hydrogel with tenascin. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2016;10(3):199-208. DOI: 10.1002/term.1958.

24. Cheung C.Y., McCartney S.J., Anseth K.S. Synthesis of polymerizable superoxide dismutase mimetics to reduce reactive oxygen species damage in transplanted biomedical devices. *Advanced Functional Materials*. 2008;18(20):3119-3126. DOI: 10.1002/adfm.200800566.

25. Shi J., Yu L., Ding J. PEG-based thermosensitive and biodegradable hydrogels. *Acta Biomaterialia*. 2021;128:42-59. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.009.

26. Luan J., Zhang Z., Shen W., Chen Y., Yang X., Chen X., et al. Thermogel loaded with low-dose paclitaxel as a facile coating to alleviate periprosthetic fibrous capsule formation. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018;10(36):30235-30246. DOI: 10.1021/acsami.8b13548.

27. Yang X., Chen X., Wang Y., Xu G., Yu L., Ding J. Sustained release of lipophilic gemcitabine from an injectable polymeric hydrogel for synergistically enhancing tumor chemoradiotherapy. *Chemical Engineering Journal*. 2020;396:125320. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125320.

28. Zentner G.M., Rath, R., Shih C., McRea J.C., Seo M.-H., Oh H., et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2001;72(1-3):203-215. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00276-0.

29. Nayak A.K., Panigrahi P.P. Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach. *International Scholarly Research Network*. 2012:820653. DOI: 10.5402/2012/820653.

30. D'souza A.A., Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016;13(9):1257-1275. DOI: 10.1080/17425247.2016.1182485.

31. Zhang L., Shen W., Luan J., Yang D., Wei G., Yu L., et al. Sustained intravitreal delivery of dexamethasone using an injectable and biodegradable thermogel. *Acta Biomaterialia*. 2015;23:271-281. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.05.005.

32. Sun J., Liu X., Le Y., Tang M., Dai Z., Yang X., et al. Sustained subconjunctival delivery of cyclosporine A using thermogelling polymers for glaucoma filtration surgery. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017;5(31):6400-6411. DOI: 10.1039/C7TB01556A.

33. Choi S., Baudys M., Kim S.W. Control of blood glucose by novel GLP-1 delivery using biodegradable triblock copolymer of PLGA-PEG-PLGA in type 2 diabetic rats. *Pharmaceutical Research*. 2004:21:827-831. DOI: 10.1023/B:PHAM.0000026435.27086.94.

34. Zhuang Y., Yang X., Li Y., Chen Y., Peng X., Yu L., et al. Sustained release strategy designed for lixisenatide delivery to synchronously treat diabetes and associated complications. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019;11(33):29604-29618. DOI: 10.1021/acsami.9b10346.

35. Chen Y., Shi J., Zhang Y., Miao J., Zhao Z., Jin X., et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(5):980-992. DOI: 10.1039/C9TB02523E.

36. Liu Y., Chen X., Li S., Guo Q., Xie J., Yu L., et al. Calcitonin-loaded thermosensitive hydrogel for long-term antiosteopenia therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9(28):23428-23440. DOI: 10.1021/acsami.7b05740.

37. Seo B.-B., Koh J.-T., Song S.-C. Tuning physical properties and BMP-2 release rates of injectable hydrogel systems for an optimal bone regeneration effect. *Biomaterials*. 2017;122:91-104. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.016.

38. Zhang Y., Zhang J., Chang F., Xu W., Ding J. Repair of full-thickness articular cartilage defect using stem cell-encapsulated thermogel. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;88:79-87. DOI: 10.1016/j.msec.2018.02.028.

39. Kurbanbayeva A., Kholmuminova D., Zaripova R. Hydrogels based on acrylic acid and diamine compounds. *Universum: khimiya i biologiya*. 2023;9-2:20-25. (In Russian). DOI: 10.32743/UniChem.2023.111.9.15925. EDN: VEOZNX.

40. Ito T., Yamaguchi S., Soga D., Ueda K., Yoshimoto T., Koyama Y. Water-absorbing bioadhesive poly(acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone complex sponge for hemostatic agents. *Bioengineering*. 2022;9(12):755. DOI: 10.3390/bioengineering9120755.

41. Miramini S., Fegan K.L., Green N.C., Espino D.M., Zhang L., Thomas-Seale L.E.J. The status and challenges of replicating the mechanical properties of connective tissues using additive manufacturing. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020;103:103544. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2019.103544.

42. Roig-Sanchez S., Kam D., Malandain N., Sachyani-Keneth E., Shoseyov O., Magdassi S., et al. One-step double network hydrogels of photocurable monomers and bacterial cellulose fibers. *Carbohydrate Polymers*. 2022:294:119778. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119778.

43. Alfhaid L., Seddon W.D., Williams N.H., Geoghegan M. Double-network hydrogels improve pH-switchable adhesion. *Soft Matter*. 2016;12(22):5022-5028. DOI: 10.1039/c6sm00656f.

44. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., et al. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing. *Acta Biomaterialia*. 2018;74:312-325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025.

45. Liu B., Wang Y., Miao Y., Zhang X., Fan Z., Singh G., et al. Hydrogen bonds autonomously powered gelatin methacrylate hydrogels with super-elasticity, self-heal and underwater self-adhesion for sutureless skin and stomach surgery and E-skin. *Biomaterials*. 2018;171:83-96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.023.

46. Jin N.Z., Gopinath S.C. Potential blood clotting factors and anticoagulants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;84:356-365. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.057.

47. Ying H., Zhou J., Wang M., Su D., Ma Q., Lv G., et al. *In situ* formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;101:487-498. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.093.

48. Zhang X., Wan H., Lan W., Miao F., Qin M., Wei Y., et al. Fabrication of adhesive hydrogels based on poly (acrylic acid) and modified hyaluronic acid. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2022;126:105044. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.105044.

49. Ito T., Otani N., Fujii K., Mori K., Eriguchi M., Koyama Y. Bioadhesive and biodissolvable hydrogels consisting of water-swellable poly(acrylic acid)/poly(vinylpyrrolidone) complexes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020;108(2):503-512. DOI: 10.1002/jbm.b.34407.

50. Wang Y., Wang J., Yuan Z., Han H., Li T., Li L., et al. Chitosan cross-linked poly(acrylic acid) hydrogels: drug release control and mechanism. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;152:252-259. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.01.008.

51. Hejčl A., Růžička J., Kekulová K., Svobodová B., Proks V., Macková H., et al. Modified methacrylate hydrogels improve tissue repair after spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(9):2481. DOI: 10.3390/ijms19092481.

52. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006;126(4):677-689. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.044.

53. Cameron A.R., Frith J.E., Cooper-White J.J. The influence of substrate creep on mesenchymal stem cell behaviour and phenotype. *Biomaterials*. 2011;32(26):5979-5993. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.003.

54. Prouvé E., Drouin B., Chevallier P., Rémy M., Durrieu M.-C., Laroche G. Evaluating poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels stress relaxation to direct the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Macromolecular Bioscience.* 2021;21(6):2100069. DOI: 10.1002/mabi.202100069.

55. Khiabani S.S., Aghazadeh M., Rakhtshah J., Davaran S. A review of hydrogel systems based on poly(*N*-isopropyl acrylamide) for use in the engineering of bone tissues. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;208:112035. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112035.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дремина Наталья Николаевна,
к.б.н., старший научный сотрудник,
Иркутский научный центр
хирургии и травматологии,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Российская Федерация,
✉ drema76@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-2540-4525

Трухан Ирина Сергеевна,
к.б.н., старший научный сотрудник,
Иркутский научный центр
хирургии и травматологии,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Российская Федерация,
predel4@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0270-404X

Шурыгина Ирина Александровна,
д.м.н., профессор РАН,
заместитель директора по научной работе,
Иркутский научный центр
хирургии и травматологии,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Российская Федерация,
irinashurygina@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3980-050X

Шурыгин Михаил Геннадьевич,
д.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом,
Иркутский научный центр
хирургии и травматологии,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Российская Федерация,
mshurygin@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5921-0318

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya N. Dremina,
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher,
Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology,
6, Bortsov Revolyutsii St., Irkutsk, 664003,
Russian Federation,
✉ drema76@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-2540-4525

Irina S. Trukhan,
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher,
Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology,
6, Bortsov Revolyutsii St., Irkutsk, 664003,
Russian Federation,
predel4@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0270-404X

Irina A. Shurygina,
Dr. Sci. (Medicine),
Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research,
Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology,
6, Bortsov Revolyutsii St., Irkutsk, 664003,
Russian Federation,
irinashurygina@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3980-050X

Michael G. Shurygin,
Dr. Sci. (Medicine), Head of Research
and Laboratory Department,
Irkutsk Scientific Center of Surgery
and Traumatology,
6, Bortsov Revolyutsii St., Irkutsk, 664003,
Russian Federation,
mshurygin@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5921-0318

Вклад авторов

Н.Н. Дремина – разработка концепции, написание черновика рукописи,
редактирование рукописи.
И.С. Трухан – разработка концепции.
И.А. Шурыгина – разработка концепции, редактирование рукописи, научное руководство.
М.Г. Шурыгин – разработка концепции, редактирование рукописи

Contribution of the authors

Natalya N. Dremina – conceptualization, writing – original draft, editing.
Irina S. Trukhan – conceptualization.
Irina A. Shurygina – conceptualization, editing, supervision.
Michael G. Shurygin – conceptualization, editing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.

Информация о статье

Поступила в редакцию 19.03.2024.
Одобрена после рецензирования 29.09.2024.
Принята к публикации 18.08.2025.

Information about the article

The article was submitted 19.03.2024.
Approved after reviewing 29.09.2024.
Accepted for publication 18.08.2025.