

НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ УПРАВЛЕНИЯ ДЕГРАДАЦИЕЙ БИМЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.С. Рудик^{1}, А.В. Васильев^{1,2}, А.В. Миронов³, В.С. Кузнецова¹, Ф.Ф. Лосев^{1,2}*

¹Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии,
119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16; *e-mail: rudik_is@cniis.ru

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8

³Научно-исследовательский центр "Курчатовский институт", 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Рассмотрены современные подходы к модификации кинетики деградации *in vitro* имплантируемых матриц на основе коллагена и гиалуроновой кислоты. Из примерно ста найденных статей по схожей тематике в данном обзоре были проанализированы 24 работы. Произведена оценка влияния полимерных добавок в составе материалов на основе коллагена и гиалуроновой кислоты на скорость их деградации в гидролитической и ферментативной среде. Описаны механизмы взаимодействия компонентов и влияния их структуры на процессы деградации. Предложены подходы к разработке имплантируемых изделий медицинского назначения на основе биополимеров с контролируемыми свойствами деградации и биосовместимости.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; деградация; коллаген; полимерный матрикс

DOI: 10.18097/BMCRM00289

ВВЕДЕНИЕ

Полимерные и функциональные материалы являются одной из основ развития современной реконструктивной хирургии [1]. По данным аналитических исследований, мировой рынок всех биodeградируемых полимеров для медицинских целей оценивается в несколько миллиардов долларов США [1–3]. Среди существующих полимеров наиболее часто используют коллаген и гиалуроновую кислоту [4].

Одним из наиболее динамично развивающихся направлений является создание полимерных материалов, которые способны к контролируемой деградации в организме с образованием нетоксичных, способных к выведению метаболитов [5]. Разработка таких материалов является важной задачей при создании имплантируемых медицинских изделий.

Возможность регулирования процесса деградации полимеров позволяет подобрать условия для своевременного замещения собственными тканями без существенного изменения изначально заданного объема, формировать стабильную среду для активной миграции, адгезии и дифференцировки клеток.

Большое число комбинаций материалов и методов делает проблему начального выбора стратегии разработки материала на основе литературного анализа затруднительной в отсутствии регулярной систематизации накопленных данных. Согласно публикационной статистике базы данных PubMed за последние 10 лет, число оригинальных публикаций, посвященных теме модификации свойств многокомпонентных биомедицинских материалов на основе коллагена и гиалуроновой кислоты, увеличилось с 44 до 65 в год. Однако, несмотря на ежегодный рост числа публикаций, количество работ, в которых детально изучается деградация

таких материалов в модельных средах, остается на уровне примерно 10 в год. Систематизация данных по этой проблеме всё ещё недостаточна, что связано с разнообразием состава, концентраций, форм и условий оценки конечных свойств материалов.

В данном обзоре рассмотрены возможности различных подходов к изменению сроков деградации биоразлагаемых материалов за счёт изменения состава, химической модификации.

1. КОЛЛАГЕН

С точки зрения биосовместимости коллаген представляет собой один из лучших исходных материалов для создания имплантируемых матриц. Очищенный коллаген не провоцирует иммунных реакций, а продуктами его биodeградации являются безопасные метаболиты, которые способны участвовать в синтезе новых белков в организме [5, 6]. Однако типичные для белков короткие сроки гидролитической и ферментативной деградации ограничивают его применение для изготовления искусственных внеклеточных матриц или скаффолдов, поддерживающих объём тканей [4, 7].

В условиях отсутствия ферментативного гидролиза коллагеновая губка из немодифицированного коллагена подвергается деградации в фосфатно-буферном растворе при 37 °C в течение 6 суток [8]. Ферментативный гидролиз значительно ускоряет процесс распада коллагеновых материалов, что приводит к тому, что несшитый в среде бактериальной коллагеназы теряет 70–75% массы в течение 24 ч [9]. Это согласуется с результатами, полученными другим коллективом авторов для коллагеновой губки, которая практически полностью деградировала в течение 3 суток [10].



Введение в состав коллагеновых материалов добавок синтетических полимеров, обычно имеющих большие сроки деградации по сравнению с коллагеном, снижает скорость гидролиза. В большинстве случаев речь идет о соединениях, прямо участвующих в образовании структуры в процессе межмолекулярной сшивки. Классическим примером может служить добавление к коллагену полиэтиленгликоль-диакрилата (PEG-DA), который часто используют в качестве связующего агента, образующего цепи между молекулами белка. Его включение в состав фотосшиваемого материала на основе коллагена позволяет сохранить до 90% массы материала даже после 8 дней инкубации в культуральной среде при 37°C [11].

Ферментативная деградация фотополимеризуемого коллагенового матрикса, содержащего в своем составе поликапролактон-метакрилоил, по истечению 4 недель не превышала 12%, тогда как контрольный образец, не содержащий синтетических добавок, в тех же условиях полностью деградировал менее чем за 3 дня [10].

Полимерные матриксы на основе коллагена, содержащие от 10% до 80% масс. гиалуроновой кислоты, также демонстрируют увеличение сроков биodeградации. Это связано с тем, что устойчивость гиалуроновой кислоты к гидролизу сильно зависит от её молекулярной массы, как это будет показано в соответствующем разделе. Наибольшую устойчивость к гидролизу обнаружили у материалов, содержащих 50% масс. гиалуроновой кислоты, потеря массы которых после выдерживания в культуральной среде в течение 21 дня не превышала 20% [12]. Похожие результаты были получены при сшивании коллагена с гиалуроновой кислотой в гетерогенной фазе с использованием ацетона в качестве сшивающего агента, при этом существенно увеличилась устойчивость материала к ферментному расщеплению. Потеря массы для химически сшитого коллаген-гиалуронового матрикса составила менее 5% за 24 ч [9].

Следует заметить, что межмолекулярная сшивка коллагена в отсутствие модифицирующего полимера сохраняет скорость биodeградации близкой к исходной или вызывает относительно небольшое её снижение. Установлено, что коллагеновый матрикс, полученный реакцией фотополимеризации УФ-излучением в присутствии рибофлавина, в процессе ферментативной деградации в 0,4% растворе коллагеназы за 6 ч теряет 20% своей массы [13]. Потеря массы для физических коллагеновых гелей, не содержащих в своем составе фотоинициатор – рибофлавин, в тех же условиях составляла 80% [13].

В некоторых случаях наличие низкомолекулярных функциональных соединений также способно увеличить гидролитическую устойчивость коллагена. Например, компоненты, присутствующие в составе коммерческих стоматологических адгезивов (2-гидроксипропан-2-илметакрилат или N,N-диэтил-1,3-бис(акриламидо)пропан), существенно влияют на скорость деградации зубного коллагена, полученного путем истирания в криогенной мельнице очищенных от эмали моляров. Испытания, проведенные в искусственной слюне при 37°C в течение 3 суток, показали, что скорость деградации модифицированного коллагена снизилась на 80% [14].

Приведенные результаты показывают, что подходы к увеличению сроков деградации имплантируемых матриксов на основе коллагена сводятся к формированию

пространственной сшивки молекул белка с использованием в качестве сшивающих агентов синтетических и природных полимеров. При этом сшивка между молекулами самого белка не показала высокой эффективности для увеличения сроков деградации.

2. ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Гиалуроновая кислота – один из наиболее распространенных коммерчески доступных эндогенных полисахаридов – нашла свое применение не только в тканевой инженерии, но и при создании материалов для направленной доставки лекарств [15].

В зависимости от молекулярной массы гиалуроновая кислота способна как к замедлению, так и к ускорению процесса деградации. Быстрая резорбция в тканях гиалуроновой кислоты с относительно низкими молекулярными массами затрудняет ее использование в качестве основы для имплантируемых костно-пластических материалов. Так, в гидролитической среде лиофилизированная губка из гиалуроновой кислоты с низкой молекулярной массой теряет 50% своей массы всего за 48 ч [16]. Однако она может быть использована как модификатор скорости резорбции. Например, матрикс на основе гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 10 кДа, содержащий 10% масс. акрированной гиалуроновой кислоты, деградирует в 4 раза быстрее, чем матрикс с гиалуроновой кислотой с молекулярной массой 50 кДа, как в гидролитической среде, так и в присутствии гиалуронидазы [17].

Помимо варьирования молекулярной массы, гидролитическая устойчивость материалов на основе гиалуроновой кислоты значительно изменяется при наличии межмолекулярной сшивки [18]. Метаакрированный желатин в составе фотополимеризуемого матрикса увеличивает скорость ферментативной деградации метаакрированной гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 80–100 кДа в фосфатно-буферном растворе коллагеназы на 20–62% в течение 24 ч [19]. Причем большее содержание метаакрированной гиалуроновой кислоты в составе матрикса замедляет ферментативную деградацию. Этот эффект авторы объясняют образованием более сильных ковалентных связей между метаакрированной гиалуроновой кислотой и метаакрированным желатином после фотополимеризации, что улучшает стабильность полимерной сети и затрудняет разрушение матрикса в ферментативной среде.

Сочетание метаакрированной гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 2000 кДа, метаакрированного желатина и сшивающего агента на основе акрилоксипропилсилантриола позволяет получать фотополимеризуемые матриксы, устойчивые к ферментативной деградации в присутствии гиалуронидазы при 37°C в течение 30 дней, при которой потеря массы материала не превышает 4%. Тогда как в отсутствие сшивающего агента указанные матриксы деградируют на 58% за тот же период времени [20].

Гидролитическая деградация фотополимеризуемого гибридного матрикса на основе метаакрированной гиалуроновой кислоты, PEG-DA и биорезорбируемого поли(D,L-лактид-ко-гликолида) в фосфатно-буферном растворе при 37°C проходит в два этапа [21]. В течение

Таблица 1. Деградация в условиях *in vitro* матриц на основе коллагена и гиалуроновой кислоты

Основной компонент	Конц. осн. комп-та	Модифицирующие компоненты	Условия модификации	Раствор для деградации	Время, дней	t°C	Ссылка
Коллаген тип I (бычий, «Sigma Aldrich»)	2 мг/мл	Сшивающий агент – PEG-DA (20 кДа, «Sigma Aldrich») 10% масс. Фотоинициатор («Sigma Aldrich») 0,1% масс.	Коллагеновый гидрогель смешивали с раствором PEG-DA и фотоинициатора и сшивали под воздействием УФ-излучения (365 нм, 5 ми).	Среда RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 ммоль/л глутамина и 1% антибиотиков	8	37	[11, 24]
Коллаген тип I (из бычьих сухожилий, «Integra LifeSciences», США)	6 мг/мл	Гиалуроновая кислота (<i>Streptococcus zooepidermatus</i> ; «Sigma Chemical», США) 10 мг/мл (1% масс.) Сшивающий агент – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDAC, «Sigma Chemical»)	Расчетные количества компонентов смешивали и лиофилизировали при -40°C. Химическое сшивание матриц проводили при комнатной температуре с использованием карбодиимида.	Культуральная среда с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, и 1% пенициллина	21	37	[12]
Коллаген тип I (лошадиный, «Eurotesearch», Италия)	губка	Тетрабутиламмониевая соль гиалуроновой кислоты	1) Леофилизировали губку, смоченную в водном растворе 1% масс. НА-ТВА. 2) Непрерывно кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов с использованием ацетона.	Раствор коллагеназы из <i>Clostridium histolyticum</i> (0,0004% масс.) в трис-HCl (pH = 7.4)	3	37	[9]
Коллаген тип I (бычий, «Advanced Biomatrix», США)	5 мг/мл	Фотоинициатор – рибофлавин-5'-фосфат гидрат натрия («Sigma Aldrich») 0,25 ммоль/л	К раствору коллагена добавляли фотоинициатор и отверждали под воздействием УФ-излучения (365 нм, 1,8 мВт/см ² , 10, 15 и 30 минут).	Раствор коллагеназы из <i>Clostridium</i> тип I (0,4% масс.) в среде KSFM	6	25	[13]
Коммерческая коллагеновая губка («Lando Biomaterials», Китай)	губка	Сшивающий агент – метакрилоил поликапролактон (3200 Да, Engineering For Life, Китай) Фотоинициатор – 2,4,6-триметил-бензонилдифенилфосфинат (ТРО, «Engineering For Life», Китай) 0,5% масс.	Губку пропитывали раствором ТРО в PCLMA и сшивали под воздействием УФ-излучения (405 нм).	Раствор коллагеназы (0,01% масс.) в PBS (pH = 7.4)	28	25	[10]
Метакрилированная гиалуроновая кислота (250 кДа, «Bioiberica», Испания)	1% масс.	Фотоинициатор – Irgacure 2959 («Sigma Aldrich», США) 1% масс.	Раствор Irgacure 2959 в НАМА нанесли на пористые матрицы, состоящие из поли(D, L-лактид-ко-гликолида) и PEG-DA, и отверждали с помощью фотореактора, оснащенного пятью УФ-лампами (313 нм, 0,095 мВт/см ² , 5 мин).	PBS (pH = 7.4)	10	37	[21]

Продолжение таблицы 1.

Основной компонент	Конц. осн. комп-та	Модифицирующие компоненты	Условия модификации	Раствор для деградации	Время, дней	t °С	Ссылка
Метакрилированная гиалуроновая кислота (100 кДа, «LifeCore Biomedical», США)	5% масс.	Гиалуроновая кислота, модифицированная галловой кислотой 5% масс. Фотоинициатор – Irgacure 2959 («Merck», Германия) 0.5% масс.	В НАМА добавляли Irgacure 2959 и смешивали с НАГА в соотношении 1:1. Смесь отверждали под воздействием УФ-излучения (365 нм, 25 мВт/см², 2 мин).	Раствор гиалуронидазы (50 МЕ/мл) в DPBS (pH = 7.4).	7	37	[23]
Метакрилированная гиалуроновая кислота (80 – 100 кДа, «Biosynth», США)	1%, 3%, 5% масс.	Метакрилированный желатин (тип В из бычий кожи, «Sigma Aldrich», США) 2, 6, 10% масс. Фотоинициатор – Irgacure 2959 («Sigma Aldrich», США) 0.5% масс.	НАМА (СМ = 11%), GelMA (СМ = 40%) смешивали с Irgacure 2959 и отверждали УФ-излучением (365 нм, 4 Вт/см², 10 мин).	Раствор коллагеназы тип II (0,001% масс.) в PBS (pH = 7.4).	1	37	[19]
Метакрилированная гиалуроновая кислота (2000 кДа, «Kikkoman», Япония)	1% масс.	Метакрилированный желатин (тип В из свиной кожи, «Sigma Aldrich», США) 10% масс. Сшивающий агент – 3-акрилоксипропилкарбонил-функционализированный нанокремнеземом 0.1 – 1% масс. Фотоинициатор – фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат лития (LAP, «Sigma Aldrich», США) 0.3% масс.	НАМА (СМ = 85 ± 10%), GelMA (СМ = 95 ± 5%) в соотношении 2:1 и сшивающий агент смешивали с LAP. Сшивание проводили с использованием фотореактора с УФ-излучением (280 – 400 нм, 2 мин).	Раствор гиалуронидазы (2.5 МЕ/мл) в PBS (pH = 7.4).	30	37	[20]
Тиолированная гиалуроновая кислота (400 кДа, «Blafar», Ирландия)	4% масс	Гиперразветвленный PEG-DA (10 – 20 кДа, «Sigma Aldrich», Великобритания) 40% масс.	Растворы компонентов в PBS смешивали в соотношении 1:1. Гидрогель образовался в результате реакции акрилатных групп ПЭГ-ДА с тиоловыми группами гиалуроновой кислоты по реакции присоединения Михаэля.	PBS (pH = 7.4)	64	37	[22]
Акрилированная гиалуроновая кислота (10 кДа и 50 кДа, «Lifescore Biomedical», США)	0.3 моль/л	Сшивающий агент – полиэтиленгликоль-тетрагидрол (10 кДа, «Sun Bio», США) 0.03 моль/л	Гелеобразование акрилированной гиалуроновой кислоты и PEG-SH ₄ происходило в результате реакции Михаэля при температуре 37°С.		45	37	[17]

Примечание. Среда RPMI-1640 – растворённая в очищенной воде смесь неорганических солей, аминокислот, витаминов, глюкозы и фенолового красного, простерилизованная методом мембранной фильтрации (pH от 7.0 до 7.4). НА-ТВА – тетрабутиламмониевая соль гиалуроновой кислоты. PCLMA – метакрилолполиакрилатоктон. PBS – фосфатно-солевой буферный раствор. НАМА – метакрилированная гиалуроновая кислота. НАГА – гиалуроновая кислота, модифицированная галловой кислотой. PEG-SH₄ – полиэтиленгликоль-тетрагидрол. DPBS – фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко. GelMA – метакрилированный желатин. СМ – степень метакрилирования

первых 24 ч матрикс теряет в массе 10%. Далее скорость деградации снижается, и в течение следующих 9 дней оставшаяся масса составляет 78% от первоначального веса.

Тиолированная гиалуроновая кислота, химически модифицированная PEG-DA, проявляет устойчивость к гидролитической деградации в течение 64 дней без потери массы и формы [22]. По мнению авторов, такая гидролитическая стабильность, нетипичная для аналогичных гидрогелиевых систем, объясняется образованием тиоэфирной связи в результате реакции присоединения акрилатных групп PEG-DA с тиоловыми группами гиалуроновой кислоты [22]. Выявленное свойство может быть использовано в терапии для долгосрочного высвобождения инкапсулированных лекарств или клеток.

Низкомолекулярные добавки также оказывают существенное влияние на кинетику деградации. При ферментативной деградации фотополимеризуемый матрикс на основе метакрилизованной гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 100 кДа деградировал полностью в присутствии гиалуронидазы по истечении 5 дней. Однако добавление к его составу 10–15% масс. гиалуроновой кислоты, модифицированной галловой кислотой, приводило к увеличению срока деградации до 7 дней [23].

Таким образом, регуляция биодеградации материалов возможна за счет использования гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой. Однако химическая модификация полимерной структуры матриксов на основе гиалуроновой кислоты синтетическими сшивающими агентами позволяет добиться создания композиций с более длительным периодом резорбции.

Условия модификации рассмотренных в обзоре имплантируемых материалов и составы гидролитических и ферментативных сред приведены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал, что скорость деградации исследуемых исходных материалов практически всегда избыточно высокая, за исключением гиалуроновой кислоты большой молекулярной массы. В связи с этим применяют несколько основных подходов к замедлению скорости деградации материалов: прежде всего изменяют химическую структуру исходных полимеров, а также физически комбинируют с другими полимерами и низкомолекулярными модификаторами.

Самым распространённым методом изменения скорости деградации является модификация исходного полимера коллагена или гиалуроновой кислоты с их последующей межмолекулярной сшивкой за счёт добавления олигомерных и полимерных модифицирующих добавок, таких как карбодиимид полиэтиленгликоль-тетрагидрол, полиэтиленгликоль-диакрилат. В процессе химической сшивки происходит типичный для таких систем процесс формо- и структурообразования, что влечёт переход от вязко-текучего состояния к состоянию упругого геля. Увеличение плотности сшивки можно регулировать концентрацией исходных реагентов для снижения скорости деградации. Такой подход значительно упрощает процесс создания материала, объединяя этапы его формирования и программирования свойств в одну стадию и предоставляет достаточно возможностей для формирования требуемой кинетики деградации имплантируемых

биорезорбируемых материалов на основе гиалуроновой кислоты и коллагена.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 1023021300027-9-3.2.14 Фотоотверждаемый биополимерный материал для регенерации пародонта и перимплантных тканей (WLGC-2024-0001).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gubochkina, A.A., Legonkova, O.A. (2023) Bioresorbable bone materials: status in the Russian Federation. *Microelements in Medicine*, **24**(4), 3-18. DOI: 10.19112/2413-6174-2023-24-4-3-18
2. Vasiliev, A.V., Kuznetsova, V.S., Bukharova, T.B., Grigoriev, T.E., Zagoskin, Yu.D., Korolenkova, M.V., Zorina, O.A., Chvalun, S.N., Goldshtein, D.V., Kulakov, A.A. (2020) Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery. *Heliyon*, **6**, e04686. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04686
3. Lykoshin, D.D., Zaitsev, V.V., Kostromina, M.A., Esipov, R.S. (2021) New generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices. *Fine chemical technologies*, **16**(1), 36-54. DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54
4. Kuznetsova, V.S., Vasiliev, A.V., Grigoriev, T.E., Zagoskin, Yu.D., Chvalun, S.N., Bukharova, T.B., Goldstein, D.V., Kulakov, A.A. (2017) Prospects for using hydrogels as a basis for curable bone-plastic materials. *Dentistry*, **96**(6), 68-74. DOI: 10.17116/stomat201796668-74
5. Vasiliev, A.V., Kuznetsova, V.S., Galitsyna, E.V., Bukharova, T.B., Osidak, E.O., Fatkhudinova, N.L., Leonov, G.E., Babichenko, I.I., Domogatsky, S.P., Goldstein, D.V., Kulakov, A.A. (2019) Biocompatibility and osteogenic properties of collagen-fibronectin hydrogel impregnated with BMP-2. *Dentistry*, **98**(6-2), 5-11. DOI: 10.17116/stomat2019980625
6. Vasiliev, A.V., Kuznetsova, V.S., Bukharova, T.B., Osidak, E.O., Grigoriev, T.E., Zagoskin, Y.D., Nedorubova, I.A., Domogatsky, S.P., Babichenko, I.I., Zorina, O.A., Kutsev, S.I., Chvalun, S.N., Kulakov, A.A., Losev, F.F., Goldshtein, D.V. (2021) Osteoinductive moldable and curable bone substitutes based on collagen, BMP-2 and highly porous polylactide granules, or a mix of HAP/ β -TCP. *Polymers*, **13**(22), 3974. DOI: 10.3390/polym13223974
7. Possessor, A.D., Badalyan, V.A., Vasiliev, A.V. (2024) Results of increasing the thickness of soft tissues after using collagen matrices and connective tissue grafts. *Dentistry*, **103**(6-2), 29-32. DOI: 10.17116/stomat202410306229
8. Slovikova, A., Vojtova, L., Jancar, J. (2008) Preparation and modification of collagen-based porous scaffold for tissue engineering. *Chemical Papers*, **62**(4), 417-422. DOI: 10.2478/s11696-008-0045-8
9. Lamparelli, E.P., Casagrande, V., Pressato, D., Maffulli, N., Della Porta, G., Bellini, D. (2022) Synthesis and characterization of a novel composite scaffold based on hyaluronic acid and equine type I collagen. *Pharmaceutics*, **14**, 1752. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091752
10. Wang, F., Xia, D., Wang, S., Gu, R., Yang, F., Zhao, X., Liu, X., Zhu, Y., Liu, H., Xu, Y., Liu, Y., Zhou, Y. (2022) Photocrosslinkable Col/PCL/Mg composite membrane providing spatiotemporal maintenance and positive osteogenic effects during guided bone regeneration. *Bioactive Materials*, **13**, 53-63. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.019
11. Moreno-Castellanos, N., Cuartas-Gómez, E., Vargas-Ceballos, O. (2023) Functionalized collagen/ poly(ethylene glycol) diacrylate interpenetrating network hydrogel enhances beta pancreatic cell sustenance. *Gels*, **9**, 496. DOI: 10.3390/gels9060496
12. Tang, S., Vickers, S.M., Hsu, H.-P., Spector, M. (2007) Fabrication and characterization of porous hyaluronic acid-collagen composite scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research*. **82A**, 323-335. DOI: 10.1002/jbm.a.30974
13. Fernandes-Cunha, G.M., Brunel, L.G., Arboleda, A., Manche, A., Seo, Y.A., Logan, C., Chen, F., Heilshorn, S.C., Myung, D. (2023) Collagen gels crosslinked by photoactivation of riboflavin for the repair and regeneration of corneal defects. *ACS Applied Bio Materials*, **6**(5), 1787-1797. DOI: 10.1021/acsabm.3c00015
14. Borges, L., Logan, M., Weber, S., Lewis, S., Fang, C., Correr-Sobrinho, L., Pfeifer, C. (2024) Multi-acrylamides improve bond stability through collagen reinforcement under physiological conditions. *Dental Materials*, **40**(6), 993-1001. DOI: 10.1016/j.dental.2024.05.002
15. Huang, G., Huang, H. (2018) Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery. *Drug Delivery*, **25**(1), 766-772. DOI: 10.1080/10717544.2018.1450910
16. Beldman, T.J., Senders, M.L., Alaarg, A., Pe rez-Medina, C., Tang, J., Zhao, Y., Fay, F., Deichmoller, J., Born, B., Desclos, E., N. van der Wel, N., Hoebe, R.A., Kohen, F., Kartvelishvili, E., Neeman, M., Reiner, T., Calcagno, C.,

- Fayad, Z.A., P. J. de Winther, M., Lutgens, E., J. M. Mulder, W., Kluza, E. (2017) Hyaluronan nanoparticles selectively target plaque-associated macrophages and improve plaque stability in atherosclerosis. *ACS Nano*, **11**, 5785-5799. DOI: 10.1021/acsnano.7b01385
17. Kim, J., Park, Y., Tae, G., Lee, K.B., Hwang, C.M., Hwang, S.J., Kim, I.S. Noh, I., Sun, K. (2007) Characterization of low-molecular-weight hyaluronic acid-based hydrogel and differential stem cell responses in the hydrogel microenvironments. *Journal of Biomedical Materials Research*, **88A**, 967-975. DOI: 10.1002/jbm.a.31947
18. Al-Sibani, M., Al-Harrasi, A., Neubert, R.H. (2015) Evaluation of in-vitro degradation rate of hyaluronic acid-based hydrogel cross-linked with 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) using RP-HPLC and UV-Vis spectroscopy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **29**, 24-30. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.05.013
19. Velasco-Rodriguez, B., Diaz-Vidal, T., Rosales-Rivera, L.C., Garcia-González, C.A., Alvarez-Lorenzo, C., Al-Modlej, A., Domínguez-Arca, V., Prieto, G., Barbosa, S., Soltero Martínez, J.F.A., Taboada, P. (2021) Hybrid methacrylated gelatin and hyaluronic acid hydrogel scaffolds. Preparation and systematic characterization for prospective tissue engineering applications. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 6758. DOI: 10.3390/ijms22136758
20. Nedunchezian, S., Wu, C.-W., Wu, S.-C., Chen, C.-H., Chang, J.-K., Wang, C.-K. (2022) Characteristic and chondrogenic differentiation analysis of hybrid hydrogels comprised of hyaluronic acid methacryloyl (HAMA), gelatin methacryloyl (GelMA), and the acrylate-functionalized nano-silica crosslinker. *Polymers*, **14**(10), 2003. DOI: 10.3390/polym14102003
21. Asensio, G., Benito-Garzon, L., Ramirez-Jimenez, R.A., Guadilla, Y., Gonzalez-Rubio, J., Abradelo, C., Parra, J.; Martín-López, M.R.; Aguilar, M.R.; Vázquez-Lasa, B., Rojo, L. (2022) Biomimetic gradient scaffolds containing hyaluronic acid and Sr/Zn folates for osteochondral tissue engineering. *Polymers*, **14**(1), 12. DOI: 10.3390/polym14010012
22. Vasquez, J.M., Idrees, A., Carmagnola, I., Sigen, A., McMahon, S., Marlinghaus, L., Ciardelli, G., Greiser, U., Tai, H., Wang, W., Salber, J., Chiono, V. (2021) In situ forming hyperbranched PEG-thiolated hyaluronic acid hydrogels with honey-mimetic antibacterial properties. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, 742135. DOI:10.3389/fbioe.2021.742135
23. Jongprasitkul, H., Parihar, V.S., Turunen, S., Kellomaki, M. (2023) pH-Responsive gallol-functionalized hyaluronic acid-based tissue adhesive hydrogels for injection and Three-Dimensional bioprinting. *ACS Applied Materials. Interfaces*, **15**, 33972-33984. DOI: 10.1021/acsami.3c02961
24. Ucar, B., Yusufogullari, S., Humpel, C. (2020) Collagen hydrogels loaded with fibroblast growth factor-2 as a bridge to repair brain vessels in organotypic brain slices. *Experimental Brain Research*, **238**, 2521-2529. DOI: 10.1007/s00221-020-05907-7

Поступила: 13.09.2025

После доработки: 05.11.2025

Принята к публикации: 10.11.2025

SOME METHODS FOR MANAGING THE DEGRADATION OF BIOMEDICAL IMPLANTABLE MATERIALS BASED ON COLLAGEN AND HYALURONIC ACID

I.S. Rudik¹*, A.V. Vasiliev^{1,2}, A.V. Mironov³, V.S. Kuznetsova¹, F.F. Losev^{1,2}

¹Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery,
16 Timur Frunze str., Moscow, 119021; *e-mail: rudik_is@cniis.ru

²Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., Moscow, 119048 Russia

³National Research Centre "Kurchatov Institute", 1 Academician Kurchatov sq., Moscow, 123182 Russia

The review considers modern approaches to modifying the in vitro degradation kinetics of implantable matrices based on collagen and hyaluronic acid. It includes data presented in 24 of approximately one hundred articles on similar topics found. Special attention is paid to the effect of polymer additives in collagen- and hyaluronic acid-based materials on their degradation rates in hydrolytic and enzymatic environments. The mechanisms of interaction of components and the impact of their structure on degradation processes are described. Approaches to the development of implantable medical devices based on biopolymers with controlled degradation and biocompatibility properties are proposed.

Key words: hyaluronic acid; degradation; collagen; polymer matrix

FUNDING

This work was supported by the framework of the state assignment No. 1023021300027-9-3.2.14 (WLGC-2024-0001) of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Received: 13.09.2025, revised: 05.11.2025, accepted: 10.11.2025