

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):103–114.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):103–114.

Обзор литературы
УДК 616.72-007.248-08
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

Перспективные направления применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита

С. А. Чернядьев¹, А. В. Жилияков^{2✉}, А. В. Пестов³, Е. А. Веретенникова⁴, Н. А. Друкаренко⁵,
И. С. Каманцев⁶, А. В. Кузнецов⁷

^{1,2} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{3,4} Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, Екатеринбург, Россия

^{5,6,7} Институт машиноведения имени Э.С. Горкунова, Екатеринбург, Россия

✉ doctor-zhilyakov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Остеоартрит (ОА) – это дегенеративное заболевание, которое приводит к постепенной потере хряща и образованию остеофитов, а соответственно – к нестабильности суставов, болям и ограниченной мобильности. Варианты лечения включают лекарственную терапию, физиотерапию, изменение образа жизни и операции по коррекции или замене суставов. Внутрисуставные методы лечения, такие как введение гидрогелей, модифицированных для конкретных клинических задач, становятся все более популярными благодаря своей способности обеспечивать целевое и эффективное облегчение с минимальными побочными эффектами. **Цель работы** – оценка использования гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита на основании анализа научной литературы. **Материалы и методы.** Литературные источники отобраны в базах данных PubMed, ScienceDirect и SciSpace с использованием тематических поисковых запросов: “hydrogel” AND “intra?articular” AND “osteoarthritis”. Период поиска был ограничен 2018–2023 гг. публикации. В результате первичного отбора статей по поисковым словам обнаружено 1 576 статей, после анализа и применения критериев исключения в обзор были включены 53 наиболее значимых источника. **Результаты.** Определены два типа гидрогелей для внутрисуставного применения: инъекционные и имплантируемые. Инъекционные гидрогели применяют для замены синовиальной жидкости, доставки лекарственных средств или заполнения очаговых дефектов хряща. Имплантируемые гидрогели используют для замены или восстановления поврежденного хряща в суставах, пораженных ОА, что обеспечивает восстановление целостности их поверхности, редукцию болевого синдрома и улучшение функции. **Обсуждение.** Гидрогели демонстрируют перспективность в качестве потенциального материала для лечения ОА, поскольку обладают рядом преимуществ, таких как биомимикрия, биосовместимость, малоинвазивность введения и способность доставлять терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав. Однако существует ряд ограничений: неконтролируемая деградация, небольшая долговечность, высокая вероятность негативных местных и системных иммунных реакций. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации конструкции и состава гидрогелей для клинического использования, включая разработку новых композиций с программируемыми свойствами, изучение долгосрочных эффектов и сравнение эффективности с другими методами лечения ОА.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартрит, гидрогели, внутрисуставные инъекции, системы доставки лекарств, хрящ

Для цитирования: Чернядьев С.А., Жилияков А.В., Пестов А.В. с соавт. Перспективные направления применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):103–114. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

© Чернядьев С. А., Жилияков А. В., Пестов А. В., Веретенникова Е. А., Друкаренко Н. А., Каманцев И. С., Кузнецов А. В., 2023
© Chernjad'ev S. A., Zhilyakov A. V., Pestov A. V., Veretennikova E. A., Drukarenko N. A., Kamancev I. S., Kuznecov A. V., 2023

Prospective applications of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis

S. A. Chernjad'ev¹, A. V. Zhilyakov²✉, A. V. Pestov³, E. A. Veretennikova⁴, N. A. Drukarenko⁵,
I. S. Kamancev⁶, A. V. Kuznecov⁷

^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{3,4} I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ekaterinburg, Russia

^{5,6,7} Je.S. Gorkunov Institute of Engineering Science, Ekaterinburg, Russia

✉ doctor-zhilyakov@rambler.ru

Abstract

Introduction Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that leads to gradual loss of cartilage and the formation of osteophytes, and consequently to joint instability, pain, and limited mobility. Treatment options include drug therapy, physiotherapy, lifestyle changes and surgery to correct or replace the joint. Intra-articular treatments, such as the injection of hydrogels modified for specific clinical tasks, are becoming increasingly popular due to their ability to provide targeted and effective relief with minimal side effects. **Purpose of this study** was to evaluate the use of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis (OA) based on a review of scientific literature. **Materials and methods** Literature sources for the evaluation of the use of hydrogels for the intra-articular treatment of OA were selected using the subject search queries “hydrogel” AND “intra? articular” AND “osteoarthritis” in the PubMed, ScienceDirect and SciSpace databases. The search period was limited to 2018–2023 years of publication. An initial selection of articles by search glories resulted in 1,576 articles; after analysis and application of exclusion criteria, 53 of the most relevant sources were included in the review. **Results** Two types of hydrogels for intra-articular use have been identified: injectable and implantable. Injectable hydrogels are used to replace synovial fluid, deliver drugs or fill focal cartilage defects. Implantable hydrogels are used to replace or repair damaged cartilage in joints affected by OA, thereby restoring surface integrity, reducing pain and improving function. **Discussion** Hydrogels demonstrate promise as a potential material for the treatment of OA as they offer several advantages, such as biomimicry, biocompatibility, minimally invasive administration and the ability to deliver therapeutic agents directly to the affected joint. However, there are limitations: uncontrolled degradation, low durability and a high likelihood of negative local and systemic immune reactions. **Conclusion** Further research is needed to optimize the design and composition of hydrogels for clinical use, including the development of new compositions with programmable properties, studying long-term effects and comparing effectiveness with other OA treatment.

Keywords: hyaluronic acid, osteoarthritis, hydrogels, intra-articular injections, drug delivery systems, cartilage

For citation: Chernjad'ev SA, Zhilyakov AV, Pestov AV et al. Prospective applications of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):103–114. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – дегенеративное заболевание, характеризующееся постепенной потерей гиалинового хряща и приводящее к непосредственному контакту эпифизов, нарушению конгруэнтности и нормальной механики суставов [1–3]. Это состояние формирует устойчивый болевой синдром и хроническое асептическое воспаление, проявляющееся скованностью и затруднениями движений. ОА обычно связан с возрастной дегенерацией хрящевых тканей, хотя другие факторы, такие как ожирение, генетика и травмы, также могут способствовать его инициации [4–6]. Сужение суставной щели, рост остеофитов и изменение формы сустава (или его ремоделирование) обуславливают выраженный болевой синдром, воспаление и нарушение функции [7], а также основную симптоматику ОА и образуют последовательный ряд из постепенной дегенерации, хронического воспаления, периодически обостряющегося в виде экссудативного синовита, и значимых трансформаций суставов [8].

При ОА часто наблюдается нестабильность суставов, способствующая избыточному давлению друг на друга и трению суставных концов костей, что дополнительно травмирует периапартулярные ткани при движении [9]. Выделяют следующие основные причины нестабильности при ОА: дегенерация хряща; изменения в форме и структуре [10]; изначальные нарушения механики; значительные по размеру остеофиты [11]; воспаление и мышечная слабость [12, 13]. Вышеперечисленные факторы могут появляться как последовательно, так и одновременно, взаимодействуя и усиливая эффект друг друга, что приводит к прогрессирующему снижению стабильности суставов у больных ОА. Все это формирует порочный круг, поскольку боль и сниже-

ние функции сустава провоцирует малоподвижный образ жизни (гиподинамию), а недостаток двигательной активности обуславливает гипотрофию стабилизирующих мышц, которая способствует усилению нестабильности. Из-за низкой регенеративной способности и незначительных функциональных резервов хрящевой ткани лечение ОА на сегодняшний день заключается, в основном, в облегчении симптомов, улучшении функции суставов и замедлении деформации суставов, не влияя на основные причины и механизмы заболевания [14, 15].

Стандартная схема лечения включает системные и местные лекарственные средства, физиотерапию, ортезирование и изменения образа жизни. В тяжелых случаях может потребоваться операция по восстановлению хрящевого покрытия или замене пораженного сустава (артропластика). ОА относится к заболеваниям с преобладанием местных проявлений патологии, поэтому внутрисуставные методы лечения часто являются наилучшим вариантом. Они предполагают введение лекарств непосредственно в пораженный сустав, что может обеспечить их целенаправленное и более эффективное воздействие. Гидрогели для внутрисуставного применения имеют несколько преимуществ: биосовместимость, способность поглощать и удерживать большие количества воды, а также незначительное число побочных эффектов [16, 17]. Кроме того, они способны имитировать механические и биологические свойства синовиальной жидкости и суставных тканей.

Цель работы – оценка использования гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита на основании анализа научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературные источники для анализа оценки применения гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА отобраны в базах данных PubMed, ScienceDirect и SciSpace с использованием тематических поисковых запросов “hydrogel” AND “intra?articular” AND “osteoarthritis”. Период поиска был ограничен 2018–2023 гг. публикации. В результате первичного отбора статей по ключевым словам обнаружено 1 576 статей, среди них на основании оценки рефератов и заголовков соответствующими исследуемой теме были признаны 743 источника. Затем проведен анализ содержания выбранных статей и выявление их основных тем и идей, после чего сформирован пул из 53 наиболее значимых статей, которые и были включены в литературный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для внутрисуставного применения существуют два типа гидрогелей: инъекционные и имплантируемые.

Инъекционные гидрогели чаще применяют для протезирования синовиальной жидкости, доставки и замедленного высвобождения лекарств или иных терапевтических агентов непосредственно в пораженном суставе. Разновидности гидрогелей с полимеризацией *in situ* позволяют целенаправленно пломбировать хрящевые дефекты под контролем визуализирующего оборудования [18, 19].

Имплантируемые гидрогели, процесс формирования которых происходит вне полости сустава, а также конструкции, изготовленные из них, можно использовать для замены или восстановления поврежденного хряща в суставах, пораженных ОА. Эти гидрогели потенциально способны обеспечить амортизирующую суставную поверхность, близкую к нормальной, которая уменьшает боль и улучшает функцию сочленений [20].

Инъекционные гидрогели

Инъекционные гидрогели для лечения ОА могут быть систематизированы на основе их свойств, механизма действия и целей применения, хотя возможна и комбинация этих критериев в одном медицинском изделии или устройстве [18, 19]:

- Синовиальные протезы, гидрогели, которые используют для замены синовиальной жидкости в суставе и обеспечения смазки и амортизации (вискосупплементации).
- Гидрогели для доставки лекарств, предназначенные для контролируемого высвобождения лекарств или биопрепаратов непосредственно в пораженном суставе.
- Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы (комплексные медицинские изделия, обладающие свойствами, как гидрогелей, так и биологически активных молекул, что делает их более эффективными в восстановительном лечении ОА).
- Гидрогели, нагруженные клетками, предназначенные для доставки живых клеток в пораженный сустав с целью стимуляции регенеративных процессов. Они могут быть изготовлены из природных или синтетических полимеров и часто сшиваются для обеспечения повышенной механической стабильности.
- Каркасы, сшиваемые *in situ*, предназначенные для образования пломбы в месте инъекции и обеспечения механической поддержки пораженного участка суставного хряща. Их обычно изготавливают из синтетических полимеров, которые сшиваются на месте с образованием твердой структуры в полости дефекта костной или хрящевой ткани.

Синовиальный протез (вискосупплементация)

Вискосупплементация – это медицинское вмешательство, используемое для лечения симптомов ОА, нарушающего гомеостаз синовиальной жидкости, снижая ее способность смазывать суставные поверхности и поглощать импульсную механическую нагрузку. Вискосупплементация представляет собой введение в пораженный сустав гелеобразного вещества для замены поврежденной синовиальной жидкости [21]. Первым предложенным вариантом инъекционного внутрисуставного лечения ОА с применением гидрогелей был синовиальный протез на основе искусственно полученного гиалуронана [22]. До настоящего времени их изготавливают из гиалуроновой кислоты, вещества аутогенного для синовиальной жидкости, а также из других натуральных материалов, например, коллагена, альгинатов или хитозана [23]. Описаны случаи

применения гидрогелей на основе синтетических полимеров, таких как полиакриламид, полиэтиленгликоль, полиуретан, которые получают с использованием как реакций полимеризации, так и поликонденсации, что повышает их резистентность к разрушающим факторам [24].

Системы доставки лекарств

Целенаправленная доставка препаратов, включенных в гидрогель, является одним из вариантов местного лечения ОА. В контексте его патогенеза гидрогель может быть использован для доставки и дозированного выделения хондропротективных, противовоспалительных или обезболивающих препаратов в сустав [25]. Предварительно необходимое лекарственное средство растворяют в растворителе, совместимом с гидрогелем. Выбор растворителя зависит от свойств загружаемого препарата и гидрогеля. Например, вода может быть применена для гидрофильных лекарственных средств, в то время как органические растворители рекомендуется использовать для гидрофобных медикаментов. Затем раствор лекарственного средства смешивают с гидрогелем до этапа его полимеризации [26]. Нагруженный терапевтическим агентом гидрогель, благодаря своим исходным реологическим свойствам, может быть введен в полость сустава через иглу или катетер. После введения гидрогель, вследствие естественной гидрофильности, имитирует внутреннюю среду сустава, а за счет структуры и адгезивных свойств удерживается на месте введения. Лекарственное средство со временем постепенно высвобождается вследствие диффузии молекул препарата, либо в процессе биодеградации, когда гидрогель разрушается или растворяется внутрисуставными ферментами [27]. Скорость их выведения из матрицы и распространения по полости сустава зависит от объема и структуры гидрогеля, а также от свойств молекул лекарственного средства, таких как их размер, полярность и заряд [28]. Этот подход к введению препарата имеет несколько преимуществ в сравнении с пероральным или парентеральным введением, поскольку наблюдается повышенная местная концентрация терапевтического агента, продолжительность терапевтического эффекта и уменьшение системного воздействия на организм пациента.

Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы

В инъекционные гидрогели можно инкапсулировать полученные в лабораторных условиях биологически активные молекулы, например, цитокины, пептиды и факторы роста [29]. Они играют важную роль в передаче сигналов и коммуникации клеток, регулируя широкий спектр клеточных процессов, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток. Эти сигнальные молекулы участвуют в многочисленных физиологических процессах и играют критически важную роль во многих болезненных состояниях, включая ОА.

Загрузка биологически активных молекул в матрицу гидрогеля для внутрисуставного введения происходит в процессе его приготовления. Существует несколько методов загрузки, такие как физический захват, ковалентное связывание и электростатическое взаимодействие. Физический захват включает в себя простое смешивание биологически активных молекул с раствором предшественника гидрогеля до его полимеризации. Молекулы попадают в сеть гидрогелевой матрицы по мере ее формирования и высвобождаются путем диффузии, когда гидрогель вступает в контакт с внутрисуставной средой [30]. Ковалентное связывание включает химическую пришивку биологически активных молекул с гидрогелевой матрицей с использованием реакционноспособных функциональных групп. Этот метод позволяет контролировать высвобождение молекул, поскольку ковалентные связи между молекулами и гидрогелевой матрицей с течением времени разрушаются медленно [31]. Электростатическое взаимодействие включает в себя введение заряженных групп в гидрогелевую матрицу и использование их для ионного связывания биологически активных молекул с противоположным зарядом. Этот метод может быть использован для достижения длительного высвобождения молекул, поскольку электростатическое взаимодействие между молекулами и гидрогелевой матрицей может быть достаточно сильным, чтобы противостоять диффузии. Выбор метода загрузки зависит от конкретных характеристик биологически активной молекулы и гидрогеля, таких как их заряд, размер и стабильность [32]. Метод также должен гарантировать, что биологическая активность молекул не будет разрушена в процессе загрузки. Встраивая эти биологически активные молекулы в состав гидрогелей, можно усилить их терапевтические свойства. Моделируя активность и концентрацию сигнальных молекул, можно влиять на течение ОА и способствовать восстановлению и регенерации суставных тканей [33]. Специфический состав гидрогеля и комбинация биологически активных молекул могут быть адаптированы для удовлетворения специфических потребностей каждого пациента, максимально повышая эффективность и безопасность лечения.

Нагруженные клетками гидрогели

Использование гидрогелей, нагруженных живыми клетками, для внутрисуставного лечения ОА до сих пор является областью активных исследований. Загрузка клеток в гидрогель для внутрисуставной инъекции представляет собой сложный технический процесс, состоящий из нескольких этапов: приготовление гидрогеля, сбор и подготовка инкапсулируемых клеток и их интеграция с гидрогелем [34]. На первом этапе синтезируется гидрогель из природных или синтетических полимеров, таких как коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан или полиэтиленгликоль (PEG). Гидрогель должен обладать свойствами, подходящими для внутрису-

ставной инъекции, такими как биосовместимость, способность к биологическому разложению, а также иметь соответствующие механические и реологические характеристики [34]. Следующий шаг включает сбор и подготовку клеток, которые будут загружены в гидрогель. Тип используемых клеток зависит от конкретного применения, но обычно используются мезенхимальные стволовые клетки (MCS). Клетки собираются или выращиваются в культуре для получения требуемого количества с соблюдением всех норм асептики. Перед инкапсуляцией клетки должны быть оценены на предмет жизнеспособности и функциональности. Заключительный этап представляет собой интеграцию клеток с гидрогелем путем их добавления до его полимеризации. После инъекции в полость сустава гидрогель под воздействием местных или индуцированных физико-химических факторов формируется, образуя матрицу, способную поддерживать рост клеток и восстановление тканей. Одним из преимуществ этого подхода является то, что гидрогелевая матрица будет идеально соответствовать форме сустава, что оптимизирует распределение клеток и обеспечивает покрытие всех поврежденных участков хрящевой поверхности [35]. Однако, существуют некоторые проблемы, связанные с использованием непотеримизованных гидрогелей. Например, гидрогель должен быть введен точно и быстро, прежде чем он полимеризуется, что бывает трудно достижимо в реальных клинических условиях [36]. Кроме того, существуют риски миграции инъецированных клеток из гидрогеля или их нежелательного взаимодействия с иммунной системой пациента.

Каркасы, формирующиеся in situ

Каркасы на основе гидрогеля, формирующиеся *in situ*, представляют собой особый тип медицинского устройства, используемого для лечения ОА. Их изготавливают из гидрогеля, который можно вводить в сустав и затем полимеризовать с образованием гидрогелевого каркаса точно в локации повреждения суставной поверхности. Процесс полимеризации может быть инициирован различными механизмами, такими как температура, pH или свет, что вызывает затвердевание гидрогеля и образование стабильной матрицы в месте дефекта. Целью таких инъецируемых каркасов является создание поддерживающей структуры для поврежденной хрящевой ткани. Гидрогелевый материал может действовать как заменитель разрушенного хряща, ликвидируя прямой контакт между костными поверхностями и уменьшая боль. Полученный каркас способен не только обеспечить механическую поддержку пораженного сустава, но также высвобождать предварительно включенные в его состав лекарственные средства или биологически активные молекулы, способствуя регенерации тканей и уменьшению воспаления. Использование полимеризующихся *in situ* материалов для заполнения дефектов хряща при ОА имеет несколько преимуществ: возмож-

ность точно контролировать заполнение дефекта по его размеру и форме, способность к транспортировке лекарственных средств или факторов роста к месту повреждения, малотравматичность введения [37]. Однако успех этого подхода зависит от возможности полимера интегрироваться с окружающей тканью, которая может быть достигнута благодаря комбинации нескольких составов формирующий в конечном счете сложную композитную структуру, аналогичную по характеристикам анизотропии реального биологического материала. Данный тип лечения может быть дополнением к более инвазивным хирургическим процедурам, таким как артроскопическая санация, мозаичная хондропластика или микрофрактурирование субхондральной кости.

Имплантация устройств, изготовленных на основе гидрогеля

Медицинские изделия на основе гидрогеля представляют собой определенный тип устройств, которые могут быть имплантированы в сустав, пораженный ОА, для обеспечения их амортизации, поддержки и стабильности. Гидрогелевый материал в этом случае действует как заменитель разрушенного хряща, восстанавливая конгруэнтность и устраняя прямой контакт между суставными концами костей. Кроме того, некоторые устройства могут быть произведены с дополнительной функцией матрицы для инкапсуляции хрящевых или мезенхимальных стволовых клеток или для высвобождения лекарств и биологически активных молекул, способствующих заживлению и регенерации поврежденных тканей сустава [38]. Главное отличие имплантируемых устройств от инъекционных заключается в том, что изготовление и полимеризация изделия происходит вне полости сустава, а установка конструкции выполняется под визуальным контролем во время выполнения артроскопии или артротомии. Для внутрисуставного лечения ОА разработано множество типов имплантируемых изделий, различающихся не только по составу материалов, но и по технологии производства:

- суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием;
- гидрогелевые каркасы;
- конструкции на основе гидрогеля для тканевой инженерии;
- устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D принтере.

Суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием

Суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием представляют собой медицинские изделия из керамики или биоинертных металлов, покрытых слоем гидрогеля, сходного по своим физическим и биологическим свойствам с тканями человека. Эти медицинские устройства используют при оперативном лечении пациентов с травмами и ортопедическими заболеваниями [39]. Гидрогелевые покрытия наносят для улучшения биосовместимости ортопедических имплантатов, уменьшения воспаления и

предотвращения перипротезной инфекции, образования сращений и фиброза окружающих мягких тканей [40, 41]. Они также могут создать смазывающую поверхность, которая уменьшает трение между имплантатом и окружающими тканями, улучшая функцию имплантата и срок его службы [41]. Гидрогель-содержащие имплантаты часто используются при артропластике. Некоторые имплантаты, включая тотальные эндопротезы коленного, тазобедренного и плечевого суставов, имеют гидрогелевый слой или вкладыш, которые уменьшают износ и обеспечивают более естественное ощущение при движении [42]. Кроме того, некоторые суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием обладают дополнительным свойством высвобождения лекарственных средств, например антибиотиков [43], или факторов роста, которые могут способствовать регенерации.

Гидрогелевые каркасы

Каркасы на основе гидрогеля – это новый тип имплантируемого устройства, которое предназначено для пломбирования небольших хрящевых и костно-хрящевых дефектов, возникающих после травм или заболеваний [44]. Каркасы можно классифицировать по количеству слоев, из которых они состоят. Они могут иметь один, два или три слоя, и каждый тип обладает уникальными свойствами, идеально подходящими для соответствующих применений. Однослойные каркасы состоят из единственного слоя, который обеспечивает поддержку окружающих тканей. Эти каркасы обычно используют в пломбировании поверхностных хрящевых дефектов и для тканевой инженерии [45]. Двухслойные каркасы содержат два слоя из различающихся материалов, причем каждый обеспечивает определенные свойства. Например, один слой обеспечивает поддержку и стабильность изделия, в то время как другой слой отвечает за контролируемое высвобождение лекарственного средства или улучшенную интеграцию с окружающими тканями [46]. Трехслойные каркасы включают в себя три слоя из неоднородных субстанций, обладающих значительно отличающимися свойствами. Эти каркасы могут быть специально сконструированы для обеспечения улучшенной стабильности, улучшенной интеграции с тканями и контролируемого высвобождения лекарственного средства [47]. По содержанию клеток каркасы можно разделить на бесклеточные гидрогелевые каркасы [48], которые могут быть модифицированы факторами роста или другими биоактивными молекулами, и гидрогели совместного культивирования (co-culture) [49]. Эти гидрогели создаются путем одновременного культивирования на каркасе различных типов клеток, например, хондроцитов или мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Подобные изделия поддерживают рост и дифференцировку нескольких типов клеток, приводя к образованию функционально полноценной (гиалиновой) хрящевой ткани, но пока только в лабораторных условиях.

В последние годы активно изучается новый класс материалов из гидрогелей, так называемые градиентные каркасы. Они отличаются от одно- и многослойных каркасов тем, что имеют постепенно меняющуюся концентрацию гидрогеля в различных участках структуры, что позволяет создавать медицинские устройства с различными механическими свойствами и способностями к взаимодействию с биологическими тканями. Градиентные каркасы могут быть использованы для создания имплантатов, тканевых инженерных конструкций и других биомедицинских устройств, которые должны быть приспособлены к специфическим условиям внутри организма [45, 50]. Каркасы на основе гидрогеля могут быть имплантированы в сустав при мининвазивной процедуре и способны предложить менее травматичную альтернативу хирургическим вмешательствам, таким как операция по замене суставов.

Конструкции на основе гидрогеля для протезирования

За последнее десятилетие значительно увеличилось количество научных публикаций, сообщающих об опытном применении конструкций для протезирования, созданных в биореакторе на основе одно- или многослойных гидрогелевых каркасов [51]. Биореакторы обеспечивают контролируемую среду для культивирования клеток и формирования тканей, позволяя использовать специфические свойства и характеристики гидрогелевых каркасов. Созревание клеток на гидрогелевой матрице в биореакторе более качественное, потому что он обеспечивает стабильные и контролируемые условия для их роста и дифференциации [52]. Применение технологии с биореактором может положительно отразиться на эффективности внутрисуставного лечения больных с ОА. Благодаря оптимизированному созреванию на гидрогелевой матрице в биореакторе, можно получить большее количество здоровых клеток для трансплантации в сустав, что способно улучшить регенерацию поврежденных тканей и замедлить прогрессирование ОА. Кроме того, использование биореактора позволяет получить более качественные и однородные хондроциты, что может улучшить результаты лечения и снизить вероятность осложнений [53]. Так, например, в исследовании, результаты которого опубликованы в журнале "Tissue Engineering" в 2018 г., использовался биореактор в производстве гидрогелевого каркаса для восстановления хрящевой ткани. Биореактор обеспечивал контролируемую среду для роста и дифференцировки хондроцитов, приводя к получению гидрогелевого каркаса с улучшенными механическими свойствами и функциональными характеристиками [54].

Производственный процесс создания гидрогелевой конструкции для тканевой инженерии обычно включает в себя несколько этапов. На первом создается гидрогель из материала природного происхождения, например коллаген, гиалуроновая

кислота или альгинат. Гидрогель может быть насыщен факторами роста или другими биоактивными молекулами для усиления его терапевтических свойств [55, 56]. На втором этапе на гидрогелевый каркас высевает клеточную культуру хондроцитов или других клеток, относящиеся к хрящевой ткани. Клетки культивируют в биореакторе, который обеспечивает контролируемую среду для роста и дифференцировки клеток. Некоторые варианты биореактора сконструированы таким образом, чтобы имитировать механические силы, присутствующие в суставах при нормальном движении, такие как сжатие и напряжение сдвига. На третьем этапе в процессе культивации клетки созревают и начинают продуцировать молекулы внеклеточного матрикса (ЕСМ), такие как коллаген и протеогликаны, которые необходимы для формирования функциональной хрящевой ткани [57, 58]. На четвертом этапе после созревания ткани гидрогелевый каркас выделяют и готовят к имплантации. Каркас должен быть смоделирован таким образом, чтобы соответствовать конкретному дефекту в суставе, и загружен факторами роста или другими биоактивными молекулами, если это необходимо. Наконец, гидрогелевый каркас имплантируется в сустав, где он будет способствовать регенерации хряща и ликвидации хронического воспаления. Каркас обычно создается так, чтобы он был способен безопасно и постепенно разрушаться, позволяя вновь сформированной ткани интегрироваться с окружающей тканью сустава. Исследования *in vivo* на животных моделях показали многообещающие результаты использования биореактора с целью создания гидрогелевых структур для внутрисуставного лечения ОА, но требуются дополнительные исследования, чтобы полностью понять безопасность и эффективность этого подхода у людей [59].

Устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D принтере

Данные устройства произведены с использованием аддитивной технологии из гидрогелевых материалов и предназначены для имплантации непосредственно в пораженный сустав. Они обычно многослойные и сконструированы таким образом, чтобы точно соответствовать форме и размеру дефекта суставной поверхности. Комплексные каркасы могут быть напечатаны в комбинации из различных гидрогелевых материалов или других биосовместимых материалов, таких как металлы или керамика [60]. В исследовании, опубликованном в "Journal of Biomedical Materials Research Part A" в 2021 г., сообщалось о гидрогелевом каркасе, напечатанном на 3D-принтере из биочернил, состоящих из желатинметакрилата (GelMA) и гиалуроновой кислоты (НА). Каркас был изготовлен для индуцирования регенерации хряща при ОА. Исследователи показали, что каркас поддерживал рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro*, а при имплантации в крысиную модель ОА стимулировал регенерацию хряща и уменьшал воспаление синовиальной

оболочки [61]. Другое исследование, опубликованное в журнале "Materials Science and Engineering" в 2020 г., сообщило о разработке гидрогелевого каркаса из полиэтиленгликоль диакрилата (PEGDA) также изготовленного с применением технологии 3D печати. Исследователи показали, что каркас обладал соответствующими механическими свойствами и мог поддерживать рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro*. При имплантации в крысиную модель ОА каркас также способствовал купированию воспалительных явлений и восстановлению хрящевой ткани в суставе [62]. В исследовании, опубликованном в *Advances in Materials* в 2019 г., сообщалось о разработке гидрогелевого каркаса из PEGDA и гиалуроновой кислоты (НА) для внутрисуставного лечения ОА. Каркас был напечатан на 3D принтере для имитации механических свойств нативного хряща, но перед своей имплантацией был загружен хондроцитами [63].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на текущих исследованиях и разработках, гидрогели демонстрируют перспективность в качестве потенциального материала для лечения ОА. В целом, использование гидрогелей для данных целей предоставляет ряд потенциальных преимуществ, но также создает некоторые ограничения. Выбор оптимального гидрогеля для определенного клинического применения будет зависеть от ряда факторов, включая конкретные потребности пациента, свойства гидрогеля и доступность альтернативных методов лечения. Основные преимущества использования гидрогелей для лечения ОА:

- Биомиметика: гидрогели обладают механическими свойствами, аналогичными натуральным тканям, что делает их идеальным материалом для использования при замене или восстановлении суставного хряща.
- Биосовместимость: гидрогели способны выполнять свои функции в полости сустава, не вызывая существенных негативных местных и общих реакций организма.
- Биodeградируемость: ряд гидрогелей способен к деградации под воздействием биологических факторов внутренней среды организма, в основном к ним относятся материалы, изготовленные на основе полимеров природного происхождения (полигидроксикарбонаты, целлюлоза, крахмал), а также их комбинации с синтетическими полимерами.
- Гидрофильность: значительное содержание воды обеспечивает подходящую среду для роста и пролиферации клеток, что создает условия для поддержания регенеративных процессов хряща и прочих тканей.
- Низкая токсичность и степень риск побочных эффектов по сравнению с другими видами лечения.
- Доставка гидрогелей в полость суставов возможна с применением минимально инвазивных методик, что снижает риск осложнений и улучшает результаты лечения пациентов.

- Способность дозированно выделять различные терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав, сохраняя их свойства и концентрацию в течение продолжительного времени.

Однако все еще существуют некоторые ограничения, связанные с использованием гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА:

- Ограниченная долговечность приводит к повторным процедурам введения гидрогеля в сустав для сохранения его действия.
- Исходно лимитированная механическая прочность гидрогелей ограничивает их способность выдерживать нагрузки, необходимые при повышенных требованиях пациентов к уровню своей физической активности. Необходимо химически варьировать составом и структурой гидрогелей, чтобы добиться характеристик материала, позволяющих не только заменить оригинальный хрящ, но и работать эффективнее него, с учетом больших нагрузок и прочих факторов
- Трудность контроля свойств и стабильности гидрогелей связана с постепенным изменением свойств гидрогеля, что может привести к недостаточной эффективности лечения или возникновению нежелательных явлений.
- Неполная резорбция, особенно больших по объему изделий из гидрогеля, способна привести к аккумуляции инородного материала в полости сустава, вызывая непредсказуемые нежелательные явления.
- Риск заражения чаще связан с повторными введениями гидрогеля из-за его ограниченного срока службы, поскольку теряются свойства и снижается функциональность.
- Потенциально возможны негативные реакции иммунной системы, например, аллергического характера.
- До сих пор имеются только ограниченные данные по безопасности и эффективности имплантируемых гидрогелей в продолжительном периоде.
- Стоимость производства гидрогеля может быть высокой, а потребность в специализированных производственных процессах и оборудовании дополнительно увеличивает общие затраты на лечение до значений, сопоставимых со стоимостью эндопротезирования.

В целом, современные возможности использования гидрогелей для терапии ОА многообещающие, но необходимы дополнительные исследования и разра-

ботки, чтобы полностью оптимизировать их дизайн и состав для клинического использования. Исходя из данных литературы, можно порекомендовать следующие направления дальнейших исследований гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА:

- Разработка новых гидрогелевых композиций с программируемыми свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и способность транспортировать лекарства.
- Построение математической модели гидрогелевых устройств и внутрисуставных структур для проведения физико-механических испытаний с целью получения исчерпывающих данных о прочностных и трибологических свойствах имплантов.
- Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе действия гидрогелей при внутрисуставном лечении ОА.
- Исследование долгосрочных эффектов инъекций или имплантаций медицинских изделий из гидрогеля, включая безопасность и эффективность.
- Сравнение способов лечения с применением сложных изделий из гидрогелей с другими методами лечения ОА.
- Исследования, направленные на стандартизацию методов введения, дозировки и продолжительности лечения системами доставки лекарственных средств на гидрогелевой основе.
- Разработка методов визуализации для мониторинга реакции тканей сустава на введение гидрогелей и скорости прогрессирования ОА на фоне подобной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидрогели являются перспективным материалом для лечения остеоартрита благодаря своим биомиметическим свойствам, биосовместимости и способности высвобождать терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав. Однако их долговечность и механическая прочность ограничены. Необходимы дальнейшие разработки по оптимизации их конструкции и состава для клинического применения, включая новые гидрогелевые композиции с программируемыми свойствами, и исследования долгосрочных эффектов и безопасности инъекций или имплантатов гидрогеля. Требуется также сравнительная оценка других методов лечения ОА и стандартизации дозирования и доставки систем доставки лекарств на основе гидрогеля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatol Int.* 2019;39(7):1145–1157. <https://doi.org/10.1007/S00296-019-04290-Z>.
- Harlaar J, Macri EM, Wesseling M. Osteoarthritis year in review 2021: mechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(5):663–670. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.012>.
- Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F et al. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(4):462–470. <https://doi.org/10.1016/J.JOCA.2018.01.011>.
- Sun ARJ, Udduttula A, Li J et al. Cartilage tissue engineering for obesity-induced osteoarthritis: Physiology, challenges, and future prospects. *J Orthop Translat.* 2020;26:3–15. <https://doi.org/10.1016/J.JOT.2020.07.004>.
- Pak J, Lee JH, Pak N et al. Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: updated status. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2146. <https://doi.org/10.3390/ijms19072146>.
- Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ. Articular fibrocartilage – why does hyaline cartilage fail to repair? *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:289–305. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2018.12.015>.
- Murata K, Kokubun T, Morishita Y et al. Controlling abnormal joint movement inhibits response of osteophyte formation. *Cartilage.* 2018;9(4):391–401. <https://doi.org/10.1177/1947603517700955>.
- van der Kraan PM. The interaction between joint inflammation and cartilage repair. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(4):327–334. <https://doi.org/10.1007/S13770-019-00204-Z>.
- Rathbun AM, Schuler MS, Stuart EA et al. Depression subtypes in individuals with or at risk for symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(5):669–678. <https://doi.org/10.1002/ACR.23898>.
- Gahunia HK, Pritzker KPH. Structure and function of articular cartilage. *Articular Cartilage of the Knee: Health, Disease and Therapy.* 2020. pp. 3–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7587-7_1.
- Lyndin M, Gluschenko N, Sikora V et al. Morphofunctional features of articular cartilage structure. *Folia Med Cracov.* 2019;59(3):81–93. <https://doi.org/10.24425/FMC.2019.131138>.
- Chow YY, Chin KY. The Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>.
- Øiestad BE, Juhl CB, Culvenor AG et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women. *Br J Sports Med.* 2022;56(5):349–355. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2021-104861>.
- Emami A, Namdari H, Parvizpour F, Arabpour Z. Challenges in osteoarthritis treatment. *Tissue Cell.* 2023;80. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101992>.
- Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;31(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>.
- Mou D, Yu Q, Zhang J et al. Intra-articular injection of chitosan-based supramolecular hydrogel for osteoarthritis treatment. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(1):113–125. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00322-z>.
- Bierbrauer KL, Alasino RV, Barclay FE et al. Biocompatible hydrogel for intra-articular implantation comprising cationic and anionic polymers of natural origin: In vivo evaluation in a rabbit model. *Polymers (Basel).* 2021;13(24):4426. <https://doi.org/10.3390/POLYM13244426>.
- Mellati A, Akhtari J. Injectable hydrogels: a review of injectability mechanisms and biomedical applications. *Research in Molecular Medicine (RMM).* 2019;6(4):1–14. <https://doi.org/10.18502/RMM.V6I4.4799>.
- Rizzo F, Kehr NS. Recent advances in injectable hydrogels for controlled and local drug delivery. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(1):e2001341. <https://doi.org/10.1002/ADHM.202001341>.
- Wei W, Ma Y, Yao X et al. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. *Bioact Mater.* 2020;6(4):998–1011. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.030>.
- Gonçalves C, Carvalho DN, Silva TH et al. Engineering of viscosupplement biomaterials for treatment of osteoarthritis: a comprehensive review. *Adv Eng Mater.* 2022;24:2101541. <https://doi.org/10.1002/ADEM.202101541>.
- Cai Z, Zhang H, Wei Y et al. Shear-thinning hyaluronan-based fluid hydrogels to modulate viscoelastic properties of osteoarthritis synovial fluids. *Biomater Sci.* 2019;7(8):3143–3157. <https://doi.org/10.1039/C9BM00298G>.
- Scognamiglio F, Travan A, Donati I et al. A hydrogel system based on a lactose-modified chitosan for viscosupplementation in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2020;248:116787. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2020.116787>.
- Toropitsyn E, Pravda M, Rebenda D et al. A composite device for viscosupplementation treatment resistant to degradation by reactive oxygen species and hyaluronidase. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022;110(12):2595–2611. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.35114>.
- Pontes-Quero GM, García-Fernández L, Aguilar MR et al. Active viscosupplements for osteoarthritis treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):171–183. <https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRT.2019.02.008>.
- Cao Y, Ma Y, Tao Y et al. Intra-articular drug delivery for osteoarthritis treatment. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2166. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122166>.

27. Gambaro FM, Ummano A, Andón FT et al. Drug delivery systems for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of in vivo studies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9137. <https://doi.org/10.3390/IJMS22179137>.
28. Makvandi P, Della Sala F, Di Gennaro M et al. A hyaluronic acid-based formulation with simultaneous local drug delivery and antioxidant ability for active viscosupplementation. *ACS Omega.* 2022;7(12):10039–10048. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.1C05622>.
29. Toropitsyn E, Ščigalková I, Pravda M, Velebný V. Injectable Hyaluronic acid hydrogel containing platelet derivatives for synovial fluid viscosupplementation and growth factors delivery. *Macromol Biosci.* 2023;23(4):e2200516. <https://doi.org/10.1002/MABI.202200516>.
30. Xu J, Feng Q, Lin S et al. Injectable stem cell-laden supramolecular hydrogels enhance in situ osteochondral regeneration via the sustained co-delivery of hydrophilic and hydrophobic chondrogenic molecules. *Biomaterials.* 2019;210:51–61. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.04.031>.
31. Prince DA, Villamagna IJ, Borecki A et al. Thermoresponsive and covalently cross-linkable hydrogels for intra-articular drug delivery. *ACS Appl Bio Mater.* 2019;2(8):3498–3507. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00410>.
32. Li J, Weber E, Guth-Gundel S et al. Tough composite hydrogels with high loading and local release of biological drugs. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(9):e1701393. <https://doi.org/10.1002/ADHM.201701393>.
33. Liu L, Xiang Y, Wang Z et al. Adhesive liposomes loaded onto an injectable, self-healing and antibacterial hydrogel for promoting bone reconstruction. *NPG Asia Mater.* 2019;11:81. <https://doi.org/10.1038/S41427-019-0185-Z>.
34. Ishikawa S, Yoshikawa Y, Kamata H et al. Injectable hydrogels with phase-separated structures that can encapsulate live cells. *BioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478579>.
35. Moeinzadeh S, Park Y, Lin S, Yang YP. In-situ stable injectable collagen-based hydrogels for cell and growth factor delivery. *Materialia (Oxf).* 2021;15:100954. <https://doi.org/10.1016/J.MTLA.2020.100954>.
36. Young SA, Riahinezhad H, Amsden BG. In situ -forming, mechanically resilient hydrogels for cell delivery. *J Mater Chem B.* 2019;7(38):5742–5761. <https://doi.org/10.1039/C9TB01398A>.
37. Zhu S, Li Y, He Z et al. Advanced injectable hydrogels for cartilage tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:954501. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.954501>.
38. Yu W, Hu B, Boakye-Yiadom KO et al. Injectable hydrogel mediated delivery of gene-engineered adipose-derived stem cells for enhanced osteoarthritis treatment. *Biomater Sci.* 2021;9(22):7603–7616. <https://doi.org/10.1039/D1BM01122G>.
39. Wang S, Qiu Y, Qu L et al. Hydrogels for treatment of different degrees of osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:858656. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.858656>.
40. Gaetano G, Giuseppe P, Salvatore PF et al. Hyaluronic-based antibacterial hydrogel coating for implantable biomaterials in orthopedics and trauma: from basic research to clinical applications. Chapter Hydrogels. 2018. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.73203>.
41. Garg D, Matai I, Sachdev A. Toward designing of anti-infective hydrogels for orthopedic implants: from lab to clinic. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;7(6):1933–1961. <https://doi.org/10.1021/ACSBIMATERIALS.0C01408>.
42. Takemura S, Minoda Y, Sugama R et al. Comparison of a Vitamin E-infused highly crosslinked polyethylene insert and a conventional polyethylene insert for primary total knee arthroplasty at two years postoperatively. *Bone Joint J.* 2019;101-B(5):559–564. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B5.BJJ-2018-1355.R1>.
43. De Meo D, Ceccarelli G, Iaiani G et al. Clinical application of antibacterial hydrogel and coating in orthopaedic and traumatology surgery. *Gels.* 2021;7(3):126. <https://doi.org/10.3390/GELS7030126>.
44. Zhang Y, Liu X, Zeng L et al. Polymer fiber scaffolds for bone and cartilage tissue engineering. *Adv Funct Mater.* 2019;29:1903279. <https://doi.org/10.1002/ADFM.201903279>.
45. Niu X, Li N, Du Z, Li X. Integrated gradient tissue-engineered osteochondral scaffolds: Challenges, current efforts and future perspectives. *Bioact Mater.* 2022;20:574–597. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2022.06.011>.
46. Jiang W, Xiang X, Song M et al. An all-silk-derived bilayer hydrogel for osteochondral tissue engineering. *Mater Today Bio.* 2022;17:100485. <https://doi.org/10.1016/J.MTBIO.2022.100485>.
47. Zhao T, Wei Z, Zhu W, Weng X. Recent developments and current applications of hydrogels in osteoarthritis. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(4):132. <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING9040132>.
48. Radhakrishnan J, Manigandan A, Chinnaswamy P et al. Gradient nano-engineered in situ forming composite hydrogel for osteochondral regeneration. *Biomaterials.* 2018;162:82–98. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2018.01.056>.
49. Luo Y, Cao X, Chen J et al. Platelet-derived growth factor-functionalized scaffolds for the recruitment of synovial mesenchymal stem cells for osteochondral repair. *Stem Cells Int.* 2022;2022:2190447. <https://doi.org/10.1155/2022/2190447>.
50. Asensio G, Benito-Garzón L, Ramírez-Jiménez RA et al. Biomimetic gradient scaffolds containing hyaluronic acid and SR/ZN folates for osteochondral tissue engineering. *Polymers (Basel).* 2022;14(1):12. <https://doi.org/10.3390/polym14010012>.
51. Chuang EY, Chiang CW, Wong PC, Chen CH. Hydrogels for the application of articular cartilage tissue engineering: a review of hydrogels. *Adv Mater Sci Eng.* 2018;2018:4368910. <https://doi.org/10.1155/2018/4368910>.

52. Lim D, Renteria ES, Sime DS et al. Bioreactor design and validation for manufacturing strategies in tissue engineering. *Biodes Manuf.* 2022;5(1):43–63. <https://doi.org/10.1007/S42242-021-00154-3>.
53. Gamez C, Schneider-Wald B, Schuette A et al. Bioreactor for mobilization of mesenchymal stem/stromal cells into scaffolds under mechanical stimulation: Preliminary results. *PLoS ONE.* 2020;15(1):e0227553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227553>.
54. Daly AC, Sathy BN, Kelly DJ. Engineering large cartilage tissues using dynamic bioreactor culture at defined oxygen conditions. *J Tissue Eng.* 2018;9: 2041731417753718. <https://doi.org/10.1177/2041731417753718>.
55. Oprita EI, Iosageanu A, Craciunescu O. Progress in composite hydrogels and scaffolds enriched with icariin for osteochondral defect healing. *Gels.* 2022;8(10):648. <https://doi.org/10.3390/gels8100648>.
56. Kim YS, Guilak F. Engineering hyaluronic acid for the development of new treatment strategies for osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8662. <https://doi.org/10.3390/ijms23158662>.
57. Xu B, Ye J, Yuan FZ et al. Advances of stem cell-laden hydrogels with biomimetic microenvironment for osteochondral repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:247. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00247>.
58. Mohammadinejad R, Kumar A, Ranjbar-Mohammadi M et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: a review. *Polymers (Basel).* 2020;12(1):176. <https://doi.org/10.3390/polym12010176>.
59. Spitters TWGM, Stamatialis D, Petit A et al. In vitro evaluation of small molecule delivery into articular cartilage: effect of synovial clearance and compressive load. *Assay Drug Dev Technol.* 2019;17(4):191–200. <https://doi.org/10.1089/ADT.2018.907>.
60. Aisenbrey EA, Tomaschke A, Kleinjan E et al. A stereolithography-based 3D printed hybrid scaffold for in situ cartilage defect repair. *Macromol Biosci.* 2018;18(2): mabi.201700267. <https://doi.org/10.1002/mabi.201700267>.
61. Lam T, Dehne T, Krüger JP et al. Photopolymerizable gelatin and hyaluronic acid for stereolithographic 3D bioprinting of tissue-engineered cartilage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019;107(8):2649–2657. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.34354>.
62. Li W, Wu D, Hu D et al. Stress-relaxing double-network hydrogel for chondrogenic differentiation of stem cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;107:110333. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.110333>.
63. Li H, Qi Z, Zheng S et al. The application of hyaluronic acid-based hydrogels in bone and cartilage tissue engineering. *Adv Mater Sci Eng.* 2019;2019: 3027303. <https://doi.org/10.1155/2019/3027303>.

Сведения об авторах

Сергей Александрович Чернядьев

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, сердечно-сосудистой хирургии, реконструктивной и пластической хирургии,
chsa-surg@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4207-1862>

Андрей Викторович Жилияков

доктор медицинских наук; доцент кафедры хирургических болезней, сердечно-сосудистой хирургии, реконструктивной и пластической хирургии,
doctor-zhilyakov@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Александр Викторович Пестов

кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник,
pestov@ios.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

Елизавета Андреевна Веретенникова

магистр химии, аспирант,
lizaveret@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0003-8588-5724>

Information about the authors

Sergej A. Chernjad'ev

Doctor of Science (Medicine),
Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Cardiovascular Surgery, Reconstructive and Plastic Surgery,
chsa-surg@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4207-1862>

Andrey V. Zhilyakov

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Cardiovascular Surgery, Reconstructive and Plastic Surgery,
doctor-zhilyakov@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Aleksandr V. Pestov

PhD (Chemistry), Associate Professor, Senior Researcher,
pestov@ios.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

Elizaveta A. Veretennikova

Master of Chemistry, Postgraduate Student,
lizaveret@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0003-8588-5724>

Иван Сергеевич Каманцев

кандидат технических наук, заведующий сектором
новых материалов и технологий,
ks@imach.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-0775-4043>

Никита Александрович Друкаренко

младший научный сотрудник,
targosk@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-5979-7398>

Кузнецов Алексей Викторович

кандидат технических наук, научный сотрудник,
kuz031082@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4123-1940>

Ivan S. Kamancev

PhD (Technical Sciences), Head of the New Materials
and Technologies Sector,
ks@imach.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-0775-4043>

Nikita A. Drukarenko

Junior Researcher,
targosk@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-5979-7398>

Kuznecov Aleksey Viktorovich

PhD (Technical Sciences), Researcher,
kuz031082@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4123-1940>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023;
одобрена после рецензирования 27.04.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 12.04.2023;
approved after reviewing 27.04.2023;
accepted for publication 08.09.2023.