

# Современные гидрогелевые материалы для внутрисуставного лечения остеоартрита

Научный справочник



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Уральский государственный медицинский университет

## **Современные гидрогелевые материалы для внутрисуставного лечения остеоартрита**

Научный справочник

*Под общей редакцией А. В. Пестова*

Публикуется по решению научного методического совета УГМУ  
(протокол № 1 от 18.04.2024)

Екатеринбург  
УГМУ  
2024

УДК 544.773.432:616.72-018.36-002(035)

ББК 54.181.2ф1

С56

Авторы:

А. В. Жиликов (1, 4, 5), С. А. Чернядьев (введение, 1), Е. А. Волокитина (5),  
А. В. Пестов (2, 3), И. С. Каманцев (4, заключение)

Рецензенты:

*А. В. Чернов* — кандидат медицинских наук, врач-хирург высшей категории, заведующий операционным блоком, Центральная городская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия;

*К. А. Бердюгин* — доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, почетный работник науки и высоких технологий РФ, заместитель директора по научной работе, Центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина», Екатеринбург, Россия

**Современные гидрогелевые материалы для внутрисуставного лечения остеоартрита** : научный справочник / А. В. Жиликов, С. А. Чернядьев, Е. А. Волокитина [и др.] ; под общ. ред. А. В. Пестова ; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2024. — 138, [2] с. — ISBN 978-5-00168-058-1. — Текст : непосредственный.

Справочник представляет глубокий анализ не только различных типов и комбинаций существующих биоимпринтов, но и внедренных в клиническую практику методик их применения для локального лечения остеоартрита. В издании приведены актуальные данные о физико-химических свойствах и новых концепциях производства различных типов гидрогелей, рассмотрены инновационные методы их интеграции с лекарственными средствами. Кроме того, представлены перспективные методы применения инъекционных и имплантируемых гидрогелей, а также устройств на основе гидрогелей, созданных с помощью 3D-печати.

Издание может быть полезно травматологам-ортопедам, включая интернов, ординаторов и специалистов, проходящих повышение квалификации, а также студентам и преподавателям медицинских вузов, желающим ознакомиться с последними достижениями в применении гидрогелей в медицине.

Библиогр.: 366 назв. Табл. 1.

УДК 544.773.432:616.72-018.36-002(035)

ББК 54.181.2ф1

ISBN 978-5-00168-058-1

© Уральский государственный  
медицинский университет, 2024

# Содержание

Список сокращений и обозначений .....	5
Введение .....	7
1. Современные концепции применения гидрогелей в лечении остеоартрита.....	9
1.1. Остеоартрит: краткий обзор патологии.....	9
1.2. Гидрогели: преимущества и недостатки .....	14
2. Структура и свойства гидрогелей .....	18
2.1. Структура гидрогелей .....	18
2.1.1. Простые гидрогели .....	19
2.1.2. Комплексные гидрогели.....	19
2.2. Свойства гидрогелей.....	22
2.2.1. Механические свойства.....	23
2.2.2. Химические свойства.....	27
2.2.3. Биологические свойства.....	29
2.2.4. Реологические свойства.....	35
2.2.5. Фармакологические свойства .....	37
3. Классификация гидрогелей по методу сшивки .....	40
3.1. Физически сшитые гидрогели.....	40
3.1.1. Гидрофильные гидрогели .....	41
3.1.2. Термочувствительные гидрогели .....	41
3.1.3. Фоточувствительные гидрогели .....	42
3.1.4. Магниточувствительные гидрогели .....	43
3.1.5. Чувствительные к давлению гидрогели .....	43
3.2. Химически сшитые гидрогели .....	44
3.2.1. Ферментативно сшитые гидрогели .....	44
3.2.2. Ионные сшитые гидрогели.....	45
3.2.3. Чувствительные к рН гидрогели .....	46
3.3. Физико-химические сшитые гидрогели.....	46

4. Особенности внутрисуставного применения гидрогелей в зависимости от исходного материала .....	48
4.1. Натуральные гидрогели .....	49
4.1.1. Альгинатные гидрогели .....	49
4.1.2. Гидрогели желатина .....	51
4.1.3. Гидрогели гиалуроновой кислоты .....	52
4.1.4. Гидрогели хитозана .....	53
4.2. Синтетические гидрогели .....	54
4.2.1. Гидрогели поливинилового спирта .....	55
4.2.2. Гидрогели полиэтиленгликоля .....	56
4.2.3. Гидрогели полиакрилата .....	57
4.2.4. Полиакриламидные гидрогели .....	59
4.2.5. Полиуретановые гидрогели .....	61
5. Современные методы применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита .....	63
5.1. Инъекционные гидрогели .....	65
5.1.1. Синовиальный протез (вискосупплементация) .....	66
5.1.2. Системы доставки лекарственных средств .....	67
5.1.3. Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы .....	69
5.1.4. Нагруженные клетками гидрогели .....	70
5.1.5. Каркасы, формирующиеся in situ .....	72
5.2. Имплантируемые гидрогели .....	73
5.2.1. Суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием .....	74
5.2.2. Гидрогелевые каркасы .....	75
5.2.3. Конструкции на основе гидрогеля для тканевой инженерии .....	77
5.2.4. Устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D-принтере .....	80
Заключение .....	82
Библиографический список .....	84
Информация об авторах .....	136

## Список сокращений и обозначений

МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСК	— мезенхимальные стволовые клетки
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	— остеоартрит
ВМР	— костный морфогенетический белок ( <i>англ.</i> Bone Morphogenetic Protein)
ЕСМ	— внеклеточный матрикс ( <i>англ.</i> Extracellular Matrix)
GelMA	— желатинметакрилат ( <i>англ.</i> Gelatin Methacrylate)
НА	— гиалуроновая кислота ( <i>англ.</i> Hyaluronic Acid)
ICRS	— Международное общество по восстановлению хрящевой ткани ( <i>англ.</i> International Cartilage Repair Society)
IL-1ra	— антагонист рецептора интерлейкина-1 ( <i>англ.</i> Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein)
MMPs	— матриксные металлопротеиназы ( <i>англ.</i> Matrix Metalloproteinases)
РАА	— полиакрилат ( <i>англ.</i> Polyacrylate)
РАAm	— полиакриламид ( <i>англ.</i> Polyacrylamide)
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста ( <i>англ.</i> Platelet-Derived Growth Factor)
PEG	— полиэтиленгликоль ( <i>англ.</i> Polyethylene Glycol)

PEGDA	—	диакрилат полиэтиленгликоля ( <i>англ.</i> Poly (Ethylene Glycol) Diacrylate)
pH	—	водородный показатель ( <i>лат.</i> pondus Hydrogenii)
PU	—	полиуретан ( <i>англ.</i> Polyurethane)
PVA	—	поливиниловый спирт ( <i>англ.</i> Polyvinyl Alcohol)
PVP	—	поливинилпирролидон ( <i>англ.</i> Polyvinylpyrrolidone)
TGF- $\beta$	—	трансформирующий фактор роста бета ( <i>англ.</i> Transforming Growth Factor Beta)

# Введение

Гидрогели — полимерные материалы, которые способны удерживать значительное количество воды в своей структуре, что делает их исключительно востребованными в различных направлениях клинической медицины. В настоящее время эта область быстро развивается, благодаря уникальным свойствам гидрогелей выявляются новые методы их применения. Целью справочника является предоставление ученым, исследователям, инженерам и студентам комплексной информации о последних достижениях в изучении, конструировании и использовании гидрогелей.

Издание поделено на несколько ключевых разделов, переход от общих концепций к более специализированным темам дает возможность глубоко погрузиться в каждую изучаемую область. Справочник охватывает широкий спектр тем — от основных химико-физических и медико-биологических свойств гидрогелей до их использования в биомедицине, включая (но не ограничиваясь) тканевую инженерию, контролируруемую доставку лекарств и создание smart-материалов. Помимо этого, детально рассматриваются структура гидрогелей, методы их синтеза, значение межмолекулярных связей, разномодальные факторы, влияющие на их свойства, и многое другое.

Разработка справочника осуществлялась многопрофильной группой специалистов и ведущих экспертов в области полимерной химии, физики материалов и биомедицины, что обеспечило его высокий научный уровень и практическую ценность. В про-

цессе его подготовки были учтены исторически сложившиеся подходы и последние достижения в рассматриваемой области, что делает его незаменимым источником знаний.

Ожидается, что справочник внесет значительный вклад в развитие научных исследований и практического применения гидрогелей, станет основой для новых открытий и технологий и поможет решить ряд актуальных проблем в медицине, фармацевтике, экологии и многих других сферах.

# 1. Современные концепции применения гидрогелей в лечении остеоартрита

## 1.1. Остеоартрит: краткий обзор патологии

Остеоартрит — дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся постепенной потерей гиалинового хряща, приводящее к непосредственному контакту эпифизов, нарушению конгруэнтности и нормальной механики [208, 264, 361]. Это состояние формирует устойчивый болевой синдром и хроническое асептическое воспаление, проявляющиеся скованностью и затруднениями движений в пораженном суставе. ОА обычно связан с возрастной дегенерацией хрящевых тканей, хотя другие факторы, такие как ожирение, генетика и травмы, также могут способствовать его появлению [18, 38, 92, 207].

Суставной (гиалиновый) хрящ — это тип соединительной ткани, которая, обладая определенными механическими свойствами, предназначена для компенсации повреждающего воздействия механических нагрузок и обеспечивает амортизацию и поддержку опорно-двигательного аппарата. Толерантность к постоянным механическим нагрузкам обеспечивается за счет следующих особенностей его строения [55, 168, 237, 240, 323]:

- 1) большое содержание воды — хрящ содержит до 80 % воды от общего объема, что обеспечивает упругость и помогает поглощать ударные осевые нагрузки [76, 241, 260, 311];

- 2) содержание в составе протеогликанов — активно впитывая воду, они придают хрящу гелеобразную консистенцию, кото-

рая помогает равномерно распределять механическую энергию по всему объему хрящевой ткани [62, 243, 294, 303];

3) присутствие коллагеновых волокон II типа — этот фибриллярный белок обеспечивает прочность на разрыв и помогает противостоять растяжению хрящевой ткани при скользящих и вращающихся движениях [82, 91, 331];

4) наличие смазывающих факторов — естественные лубриканты (гиалуриновая кислота и лубрицин) помогают уменьшить трение и износ суставных поверхностей [101, 123].

#### Механические свойства суставной хрящевой ткани (по [125])

Модуль упругости .....	0,1–2,0 МПа
Модуль Юнга при сжатии .....	0,24–0,85 МПа
Модуль Юнга при растяжении (постоянная скорость деформации).....	5–25 МПа
Модуль равновесия при растяжении.....	5–12 МПа
Равновесный модуль сдвига .....	0,05–0,40 МПа
Комплексный модуль сдвига.....	0,2–2,5 МПа
Модуль равновесной релаксации .....	6,5–45,0 МПа
Прочность на сжатие .....	14–59 МПа
Предел прочности при растяжении .....	0,8–25,0 МПа
Предельное напряжение при растяжении .....	15–35 МПа
Угол потери сдвига.....	10–15°
Гидравлическая проницаемость.....	$10^{-16}$ – $10^{-15}$ м <sup>4</sup> /(Н · с)
Удлинение при разрыве.....	80%
Коэффициент Пуассона ( <i>англ.</i> Poisson's Ratio) .....	0,06–0,30

После острой высокоэнергетической травмы или при дегенерации, связанной с возрастом или профессиональной хронической перегрузкой, нарушается внутренний гомеостаз хрящевой ткани, что при сохранении негативных воздействий приводит к серьезным нарушениям ее структуры и свойств. В частности, в результате механического повреждения хрящевой ткани высвобождаются ферменты, которые катализируют дезинтеграцию протеогликанов и коллагеновых волокон. По мере увеличения количества ферментов, разрушающих хрящ, наблюдается снижение его качества

и объема. Это, в свою очередь, инициирует гибель хондроцитов<sup>1</sup> (апоптоз) и выделение из них цитокинов и прочих провоспалительных факторов, замедляющих синтез ЕСМ и способствующих хронизации воспалительных процессов [10, 230, 330, 346].

Представленные патологические процессы внешне проявляются в виде истончения, растрескивания хряща и постепенно увеличивающегося по площади обнажения субхондральной кости.

В современной артрологии процесс потери хряща в суставах, согласно общепризнанным классификациям Международного общества по восстановлению хрящевой ткани (ICRS) и Р. Э. Аутербриджа (*англ.* R. E. Outerbridge), принято разделять на четыре стадии [75, 90, 271, 310].

I стадия (ранняя или легкая) — хрящ начинает истончаться и терять свою эластичность, образуются поверхностные трещины и эрозии. Эта стадия часто протекает бессимптомно и может остаться незамеченной.

II стадия (умеренная) — трещины и эрозии в хряще становятся все глубже и больше по площади половины его исходной толщины, что приводит к снижению амортизирующей способности. Начинают проявляться такие симптомы, как боль и скованность.

III стадия (тяжелая) — потери хрящевого покрытия более 50 % от исходной толщины, не достигая субхондральной кости, ограничиваясь кальцинированной зоной. Боль, скованность и воспаление становятся более выраженными, подвижность суставов также может быть значительно снижена.

IV стадия (последняя) — хрящ полностью изношен, наблюдается непосредственный контакт суставных концов костей, иногда даже с дефектом или импрессионным переломом субхондральной кости. Все это приводит к значительной потере подвижности и функции сустава. На этом этапе может потребоваться хирургическое вмешательство для восстановления суставной поверхности или тотальное эндопротезирование.

В таблице приведен комплексный обзор систем оценок ICRS и Р. Э. Аутербриджа.

---

<sup>1</sup> Хондроциты — клетки, ответственные за регенерацию и поддержание хрящевой ткани.

Таблица

**Сравнение классификаций стадий повреждения  
суставного хряща (по [265, 358])**

Стадия повреждения	ICRS		P. Э. Аутербридж. Описание
	Краткая характеристика	Описание	
Стадия 0	Норма	Изменений нет	Обычный суставной хрящ с гладкой поверхностью
Стадия I	Почти норма	Поверхностные повреждения. Мягкие углубления и (или) поверхностные трещины	Мягкий и набухший хрящ с уменьшенным количеством протеогликанов и повышенным содержанием воды
Стадия II	Аномальный	Поражения, распространяющиеся на глубину <50 % от глубины хряща	Поверхность растрескивается до половины толщины хряща, так называемый дефект хряща. Отек или повреждения видны с помощью МРТ. Площадь повреждения не превышает 1,25 см <sup>2</sup> (менее 50 %) поверхности
Стадия III	Серьезные отклонения	Дефекты хряща, распространяющиеся на глубину >50 % от глубины хряща, а также до кальцинированного слоя и субхондральной кости, но не через нее. Блистеры входят в эту категорию	Повреждение превышает половину толщины хряща и может обнажить субхондральную кость; поверхность повреждения превышает 1,25 см <sup>2</sup> . Глубокий дефект составляет более 50 %
Стадия IV	Серьезные отклонения	Остеохондральные травмы, повреждения, распространяю-	Дефект (дефекты) на всю толщину. Деструкция с полным обнажением

Окончание таблицы

Стадия повреждения	ICRS		Р. Э. Аутербридж. Описание
	Краткая характеристика	Описание	
Стадия IV		щия на субхондральную костную пластинку или глубже в трабекулярную кость	субхондральной кости

*Примечание.* Описание системы оценок ICRS соответствует систематизации М. Бриттберга и К. С. Уинальски (*англ.* M. Brittberg, C. S. Winalski) [58, 263].

По мере деградаци хряща и потери его защитных свойств, субхондральная кость реагирует, компенсаторно увеличивая скорость собственного обмена веществ, что приводит к ее склерозу и образованию новой костной ткани (остеофитов) на периферии эпифизов. Потеря хряща и образование остеофитов приводят к изменениям формы сустава, или его ремоделированию, что, в свою очередь, обуславливает нарушение функции и повреждение периартикулярных тканей при движении. Изменение свойств окружающих сустав тканей, а также дополнительный механический стресс на хондроциты провоцируют асептическое воспаление и синтез провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное влияние на хрящевую ткань, что приводит к ее дополнительной деградаци и снижению способности к репаративным процессам [63, 219, 220]. Важно отметить, что скорость деструкции хряща может сильно варьироваться, поэтому у некоторых индивидуумов длительное время наблюдаются лишь минимальные изменения, в то время как у других патологические трансформации быстро прогрессируют до тяжелой стадии [229, 270].

При ОА часто наблюдается нестабильность суставов, которая, в свою очередь, приводит к избыточному давлению и трению суставных концов костей друг на друга, что провоцирует боль, воспаление и уменьшение диапазона движений [129, 214, 295]. Выделяют следующие основные причины нестабильности суставов при ОА:

1) дегградация хряща — приводит к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей и прямому контакту между костями [324];

2) изменения в форме и структуре сустава — нарушают нормальную механику сустава и приводят к увеличению нагрузки на хрящ и окружающие ткани [145, 221];

3) образование остеофитов на суставных концах — изменяют механику сустава [88];

4) воспаление в суставе — вызывает дальнейшее повреждение хряща [221];

5) мышечная слабость пораженного сустава — приводит к неспособности мышц обеспечивать необходимую поддержку [258].

Мышечная слабость может формироваться и по не связанным с патологией сустава причинам. Например, исходная низкая физическая активность пациента негативно влияет на тонус мышц и приводит к снижению мышечной силы и выносливости. Такие состояния, как ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, также способствуют развитию мышечной слабости и, как следствие, ОА. Кроме того, боль и инвалидность, связанные с ОА, могут привести к депрессии, тревоге и снижению физической активности, что еще больше усугубляет изначальную мышечную недостаточность [80, 95, 359].

Вышеперечисленные факторы могут появляться как последовательно, так и одновременно, взаимодействуя и усиливая эффект друг друга, что приводит к прогрессирующему снижению стабильности суставов у людей с ОА. В целом нестабильность суставов может оказывать значительное влияние на боль в суставе, пораженном ОА, а ее устранение может быть важным аспектом лечения боли и улучшения функции суставов у этих людей.

## 1.2. Гидрогели: преимущества и недостатки

Гидрогели, или гидрополимеры, — это класс мягких, гидрофильных и хорошо впитывающих полимерных материалов, которые могут удерживать большое количество воды и других биологических жид-

костей, в результате чего получается гелеобразный материал со сходными с биологическими тканями механическими свойствами.

История разработки гидрогелей для медицинских целей восходит к 1950-м гг., когда они были впервые введены в качестве мягких контактных линз [61]. С годами область исследований и разработок в этом направлении значительно расширилась, что привело к открытию новых источников гидрогелей и методов гелеобразования.

Первоначально гидрогели получали из природных полимеров: коллагена, желатина и альгината. Такие гидрогели использовались главным образом для лечения ран благодаря их биосовместимости и способности поглощать и удерживать воду [250]. В 1970-е и 1980-е гг. в качестве новых источников гидрогелей были введены синтетические полимеры: PVA, PEG и PAAm. Синтетические гидрогели, по сравнению с естественными, обладают улучшенной механической прочностью и настраиваемыми свойствами набухания, что делает их пригодными для более широкого спектра применения в медицине [97].

В настоящее время разрабатываются новые источники гидрогелей и способы гелеобразования. Это позволяет придавать тем или иным гидрополимерам уникальные свойства для конкретного применения.

Благодаря появлению новых способов гелеобразования (физическое и химическое сшивание), биосовместимости и способности имитировать механические и биологические свойства тканей гидрогели стали еще более универсальным методом решения медицинских задач, включая заживление ран, доставку лекарств, тканевую инженерию и регенеративную медицину. Особое внимание они привлекли из-за их потенциально эффективного применения при лечении ОА [169, 304].

Гидрогели являются перспективным средством для лечения ОА благодаря своим уникальным свойствам имитировать механические свойства натурального хряща и обеспечивать высокую степень набухания, уменьшая трение и давление на суставную поверхность [168, 195]. Кроме того, гидрогели могут быть сконструированы таким образом, чтобы дозированно высвобождать

лекарственные средства, факторы роста или другие биологически активные агенты с течением времени, обеспечивая их таргетную доставку и повышенную эффективность.

В целом использование гидрогелей для лечения ОА дает ряд потенциальных преимуществ, но также создает некоторые ограничения. Выбор оптимального гидрогеля для конкретного применения будет зависеть от ряда факторов, включая определенные потребности пациента, свойства гидрогеля и доступность альтернативных методов лечения.

Преимущества использования гидрогелей для лечения ОА:

1) имитация натуральных тканей — гидрогели обладают механическими свойствами, аналогичными свойствам натуральных тканей, что делает их идеальным материалом для использования при замене и восстановлении суставов;

2) биосовместимость — гидрогели нетоксичны и биосовместимы, что снижает риск побочных реакций и способствует лучшей интеграции с окружающими тканями;

3) неинвазивные и минимально инвазивные методы доставки — гидрогели могут быть доставлены с использованием минимально инвазивных методов, что снижает риск осложнений и улучшает результаты лечения пациентов;

4) способность доставлять лекарства и другие терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав — гидрогели могут быть разработаны для интеграции и последующего контролируемого высвобождения лекарств;

5) потенциал для уменьшения боли и улучшения функции суставов;

6) возможность регенерации хряща и других тканей суставов — гидрогели имеют высокое содержание воды, что обеспечивает подходящую среду для роста и пролиферации клеток, способствуя регенерации тканей;

7) улучшенный комфорт по сравнению с другими методами лечения, такими как инъекции или хирургия;

8) низкая токсичность и снижение риска побочных эффектов по сравнению с другими видами лечения;

9) улучшение качества жизни пациентов с ОА.

Недостатки использования гидрогелей для лечения ОА:

1) ограниченная долговечность и долгосрочная эффективность;

2) потенциал реакций иммунной системы;

3) трудность контроля свойств и стабильности гидрогелей;

4) риск заражения;

5) ограниченные данные и исследования по их безопасности и эффективности;

6) стоимость производства гидрогеля может быть высокой, а потребность в специализированных производственных процессах и оборудовании может увеличить общую стоимость обработки;

7) ограниченная механическая прочность, которая может ограничить способность гидрогелей поддерживать несущие соединения;

8) неполная резорбция — гидрогели обычно не полностью рассасываются организмом, что может привести к накоплению инородного материала с течением времени;

9) плохая стабильность — гидрогели могут быть подвержены деградации с течением времени, что приводит к изменениям их механических свойств и потенциальной потере функции;

10) необходимость повторных процедур или операций.

Факторы, которые влияют на эффективность и безопасность гидрогелей при лечении ОА:

1) состав и свойства гидрогелей;

2) способ доставки и администрирования;

3) дозировка и продолжительность лечения;

4) специфические для пациента факторы, такие как возраст, история болезни и общее состояние здоровья;

5) взаимодействие с другими методами лечения или лекарствами;

6) условия производства и хранения;

7) потенциал реакций иммунной системы;

8) риск заражения;

9) уровень исследований и имеющихся данных о конкретном продукте гидрогеля.

## 2. Структура и свойства гидрогелей

Химический состав и тип сшивания полимерных цепей определяют механические и утилитарные свойства изделий из гидрогеля. Контролируя их свойства, исследователи стремятся разработать материалы, которые смогут эффективно и безопасно лечить ОА не только симптоматически, но и патогенетически, ограничивая скорость развития патологического процесса и восстанавливая поврежденные участки суставной поверхности.

Способность к запланированной модификации структуры гидрогелей активно используется для лечения ОА, поскольку от их конкретного строения и состава зависит область применения. Например, состав гидрогеля варьируют в соответствии с необходимыми свойствами, такими как вязкость, механическая прочность и способность к биологическому разложению, а также на основе предполагаемого применения (местного, инъекционного или имплантируемого). В зависимости от поставленных задач в состав гидрогелей вводят дополнительные компоненты: полимерные и биологические материалы, терапевтические субстанции, микро- и наночастицы, сшивающие агенты и пр.

### 2.1. Структура гидрогелей

Специфическая структура гидрогеля будет зависеть от необходимых свойств, таких как механическая прочность, набухание и способность доставлять лекарства, и таким образом будет

адаптирована к потребностям пациента и фенотипу ОА. По современным данным, принято выделять простые и комплексные гидрогели, представляющие собой два различных типа структур, которые могут быть использованы для внутрисуставного лечения ОА [251].

### 2.1.1. Простые гидрогели

Простые гидрогели представляют собой трехмерные сети, которые состоят из одной полимерной цепи и обычно имеют низкую плотность сшивания. Это придает мягкую, гибкую и гидратированную структуру медицинскому изделию. Простые гидрогели легко синтезируются, они биосовместимые и биоразлагаемые, что делает их идеальными для внутрисуставного введения, обеспечивая восстановление амортизирующих и лубрикантных свойств синовиальной жидкости, что уменьшает боль и воспаление при ОА. Они также могут быть использованы для доставки лекарств или других терапевтических средств непосредственно в сустав для целенаправленного лечения [345]. Сшивающие агенты помогают формировать трехмерную структуру гидрогеля и повышают его механическую стабильность. Например, противовоспалительные средства уменьшают воспаление и боли в суставе, а антибактериальные — предотвращают инфекции в нем. Выбор и количество используемых добавок будут зависеть от конкретных потребностей пациента и свойств, необходимых для того, чтобы гидрогель был эффективным при лечении ОА.

### 2.1.2. Комплексные гидрогели

Комплексные (композитные) гидрогели представляют собой сети, которые состоят из множества элементов (полимерные цепи), наночастиц или иных материалов. Эти компоненты могут быть включены в гидрогелевую сеть для изменения ее свойств,

таких как механическая прочность, скорость доставки лекарственного средства или повышение биосовместимости [71].

В контексте применения для интраартикулярного лечения ОА композитные гидрогели могут быть использованы в качестве инъекционных или имплантируемых устройств для доставки лекарств или питательных веществ в пораженный сустав, а также каркасов для тканевой инженерии для регенерации поврежденного хряща [59].

За счет добавления разнообразных элементов в сети композитных гидрогелей возможно обеспечить их большую универсальность и гибкость в сравнении с простыми гидрогелями [2, 85, 126]. В состав могут включаться по отдельности или в комбинации различные компоненты, изменяющие свойства медицинского изделия.

**Полимерные материалы** (РЕG, НА или коллаген) обеспечивают дополнительную механическую поддержку и прочность гидрогеля, что улучшает стабильность и долговечность его пребывания внутри сустава, обеспечивая более длительное облегчение симптомов, чем внутрисуставное введение немодифицированных медицинских изделий [112]. Полимеры также могут помочь в контроле высвобождения и доставки терапевтических агентов [234]. Кроме того, добавление полимерных компонентов может изменять биосовместимость и иммуногенность медицинских изделий, что оказывает влияние на общую эффективность и безопасность при их клиническом применении [47].

**Терапевтические агенты** (цитокины, факторы роста, лекарства или ферменты) обеспечивают целенаправленные эффекты внутри полости сустава. Например, факторы роста, такие как TGF- $\beta$  или BMP, могут помочь стимулировать рост и восстановление хрящевой ткани, что необходимо для патогенетического способа лечения ОА [149]. Лекарства, такие как кортикостероиды или НПВП [139], инкапсулированные в гидрогель, могут обеспечить облегчение боли и уменьшение воспаления в суставе [183]. Благодаря включению этих терапевтических средств в гидрогель они могут быть доставлены непосредствен-

но к месту поражения сустава, что приводит к повышению эффективности и уменьшению побочных эффектов по сравнению с системным введением [26].

**Микро- и наночастицы**, суспендированные в гидрофильную матрицу комплексных гидрогелей, значительно улучшают их механическую прочность [29, 45] и способность доставлять лекарства в сравнении с прочими гидрогелевыми структурами. Использование наночастиц может не только улучшить биодоступность и стабильность медикаментов, но и снизить их токсичность и побочные эффекты [29]. Частицы могут быть сконструированы таким образом, чтобы медленно высвобождать лекарственные средства с течением времени, обеспечивая устойчивый терапевтический эффект в суставе [157].

**Сшивающие агенты** улучшают стабильность и механические свойства гидрогеля. Сшивание относится к образованию ковалентных связей между полимерными цепями, которые могут повысить прочность и долговечность гидрогеля [133]. Это может быть особенно важно для гидрогелей, используемых в суставах, несущих основную нагрузку [333]. Также сшивающие агенты способствуют контролю высвобождения лекарственных средств или других терапевтических агентов из гидрогеля, поскольку они могут влиять на диффузию молекул через гелевую сетку [268]. Тщательно выбирая тип и концентрацию сшивающего агента, можно настроить свойства гидрогеля в соответствии с конкретными клиническими потребностями.

**Другие компоненты** (поверхностно-активные вещества, стабилизаторы или регуляторы pH) включаются в состав комплексных гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА в целях повышения стабильности и биосовместимости, контроля высвобождения активного ингредиента (-ов) и поддержания подходящего pH среды сустава, что купирует воспаление и способствует восстановлению тканей. Поверхностно-активные вещества необходимы для улучшения растворимости и диспергируемости гидрофобных препаратов. Стабилизаторы могут помочь в сохранении структуры и состава гидрогеля [98, 99].

Регуляторы pH могут поддерживать нейтральный уровень pH внутрисуставной среды, что предотвращает закисление и также способствует репаративным процессам [276].

Комплексные гидрогели возможно спроектировать как комбинированные структуры, где два или более типов гидрогелей объединены для создания гибридного материала с улучшенными свойствами. Включение нескольких структурно различных гидрогелей в состав комплексных для внутрисуставного лечения ОА может обеспечить множество преимуществ [175]. Например, каждый гидрогель, входящий в комплексный состав, может обладать различными физическими свойствами, такими как жесткость, пористость и способность к гидратации, которые способны изменить профиль высвобождения лекарственного средства и механическую стабильность всей гидрогелевой системы [286]. Гидрогель, содержащий как гидрофильные полимеры, так и сшитые сетки, может иметь хорошую гидратацию и механическую прочность. Кроме того, использование нескольких гидрогелей с различным химическим составом адаптирует свойства гидрогелей для конкретного применения, например, стимулирования регенерации тканей или уменьшения воспаления [69]. Комбинируя в составе несколько гидрогелей, можно добиться синергетических эффектов, которые повышают общую эффективность лечения.

Конкретная композиция гидрогеля будет зависеть от желаемых свойств, таких как вязкость, механическая прочность и биоразлагаемость, а также конкретного применения (местного, инъекционного или имплантируемого).

## 2.2. Свойства гидрогелей

Гидрогели обладают некоторыми свойствами, что открывает новые возможности для внутрисуставного лечения ОА. Их пони-

вание позволяет выбрать или сконструировать гидрогели, которые будут обладать желаемыми характеристиками, что повысит эффективность и безопасность лечения, а также снизит риск нежелательных явлений или побочных эффектов. Некоторые из наиболее важных свойств для внутрисуставного использования гидрогелей могут быть классифицированы по нижеописанным признакам.

Выбор гидрогелей с определенными свойствами или их комбинацией для внутрисуставного лечения зависит от стадии и фенотипа ОА, а также конкретных потребностей пациента. При проектировании состава должен быть достигнут технологический баланс между реальными возможностями медицинского изделия, изготовленного с применением гидрогеля, и условиями, в которых он будет функционировать, что может гарантировать эффективность и безопасность его применения.

### 2.2.1. Механические свойства

Это комплекс свойств, которые влияют на несколько важных факторов, включая способность распределять и выдерживать механические нагрузки, а также выбор формы и способов применения медицинского изделия, изготовленного из гидрогеля.

**Прочность при растяжении** — способность гидрогеля противостоять разрыву при его многократной деформации и напряжении. Является базовым свойством гидрогелей, используемых в медицинских изделиях для внутрисуставного лечения ОА и подвергающихся значительным деформации и напряжению во время движения сустава.

Одним из примеров медицинского устройства на основе гидрогеля для внутрисуставного лечения ОА, где важна прочность на разрыв, является протез мениска [37]. Эти медицинские изделия разработаны в качестве альтернативы традиционным хирургическим методам лечения — они должны выдерживать механические нагрузки, возникающие при движении сустава.

Среди исследователей, занимающихся биомиметическими материалами, не менее важным направлением считается разработка искусственных хрящевых покрытий [15]. Для этого предложены разнообразные имплантаты на основе гидрогеля, являющиеся альтернативой традиционным материалам, поскольку они могут точнее имитировать механические свойства натурального хряща [296].

**Прочность на сжатие** — способность материала сопротивляться раздавливанию. Медицинские изделия, изготовленные из гидрогелей с высокой прочностью на сжатие, могут обеспечить поврежденным суставам большую устойчивость и лучшую сопротивляемость к периодическим сдавливающим нагрузкам [343].

Одним из примеров медицинского устройства для внутрисуставного лечения ОА, изготовленного из гидрогеля, где важна прочность на сжатие, является каркас для восстановления хряща [157]. Эти каркасы предназначены для имплантации в дефекты хряща, чтобы обеспечить механическую поддержку росту новой ткани [178]. Прочность гидрогелевого каркаса на сжатие имеет решающее значение для того, чтобы он выдерживал усилия, прилагаемые при движении сустава, и обеспечивал стабильную механическую среду для регенерации новой ткани.

Другим примером является разработка инъекционных гидрогелевых систем для внутрисуставной доставки лекарств. Эти системы предназначены для введения в пространство сустава и образования гидрогеля *in situ*, который способен обеспечить длительное и дозированное высвобождение терапевтических агентов [308]. Прочность гидрогеля на сжатие в этом случае важна для того, чтобы он мог выдерживать усилия, прилагаемые при движении сустава, и длительно сохранять свою структурную целостность.

**Жесткость** — сопротивление материала деформации. Гидрогели с высокой жесткостью могут обеспечить большую стабильность поврежденных суставов, но также могут вызывать дискомфорт, если жесткость слишком высока [130].

Например, в каркасах на основе гидрогеля, используемых для тканевой инженерии хряща, жесткость является основным ути-

литарным свойством [17]. Это связано с тем, что гидрогелевый каркас должен обеспечить механическую поддержку окружающей ткани и выдержать усилия, прилагаемые к нему при движении сустава.

Жесткость гидрогелевого каркаса может влиять на механические свойства регенерированной хрящевой ткани, а также поведение и дифференцировку клеток [352]. В то же время для медицинских устройств на основе гидрогеля, используемых для доставки лекарств или смазки сустава, важность жесткости может быть менее очевидной [239]. В некоторых случаях предпочтительнее более мягкий и податливый гидрогель, поскольку он может лучше прилегать к поверхности сустава и снизить риск дальнейшего повреждения или воспаления. Однако в других случаях может потребоваться более жесткий гидрогель для обеспечения большей механической поддержки сустава и обеспечения длительного высвобождения терапевтического средства [210]. В целом выбор жесткости гидрогеля для внутрисуставного лечения ОА будет зависеть от конкретного применения и желаемых механических свойств медицинского устройства на основе гидрогеля.

**Эластичность** — соответствие устройства форме сустава и поддержание контакта с поверхностью хряща во время движения сустава [156]. Это свойство важно для эффективности локального лечения, поскольку гарантирует, что устройство остается на месте и обеспечивает длительную доставку терапевтического средства к пораженному участку.

Одним из специфических медицинских устройств на основе гидрогеля, используемых для внутрисуставного лечения ОА, где важна эластичность, является «умная» гидрогелевая система. Она состоит из гидрогеля, который реагирует на изменения в механической среде сустава, такие как изменения давления и напряжения сдвига, и высвобождает терапевтические агенты в ответ на них [291].

Эластичность гидрогеля имеет решающее значение для поддержания контакта с поверхностью хряща и обеспечения дли-

тельного высвобождения терапевтического средства с течением времени [300].

Другие устройства на основе гидрогеля, используемые для внутрисуставного лечения ОА, где эластичность также может быть важна, включают в себя медицинские изделия, предназначенные для инъекций в суставное пространство [144] или покрытия поверхности имплантатов. Эластичность гидрогеля в этих устройствах улучшает сцепление с поверхностями и снижает риск их смещения или миграции.

**Настраиваемость механических свойств** считается необходимой для ряда медицинских устройств, изготовленных из гидрогелей, которые проектируют так, чтобы они были способны изменять свои механические свойства [284]. Эта возможность позволяет настраивать их в соответствии с конкретными требованиями для различных областей применения.

Одним из примеров такого изделия на основе гидрогеля является «умное» устройство для замены мениска [316]. Оно должно имитировать механические свойства естественного мениска, чтобы обеспечить надлежащую функцию сустава. Возможность настройки механических свойств гидрогеля позволяет спроектировать устройство, соответствующее механическим свойствам натурального мениска, таким как модуль упругости, прочность на сжатие и сопротивление разрыву [236].

Другим примером медицинского устройства, в котором важна возможность настройки механических свойств, является инъекционная гидрогелевая система внутрисуставной доставки лекарств [110].

Механические свойства гидрогеля могут влиять на диффузию и высвобождение терапевтических средств, а также на стабильность и удержание гидрогеля в суставном пространстве [205]. Возможность настройки механических свойств позволяет спроектировать гидрогелевую систему с оптимальной кинетикой высвобождения лекарственного средства и механической стабильностью.

### 2.2.2. Химические свойства

Химические свойства гидрополимеров определяют то, как развиваются в них химические реакции, приводящие к деструкции, сшиванию, отщеплению боковых групп и другим химическим изменениям макромолекул.

**Набухание** — важное свойство гидрогелей, известных своим высоким содержанием воды и способностью поглощать и удерживать ее, что может влиять на их физические и механические свойства [307].

Одним из примеров применения гидрогеля, где важно свойство набухания, является разработка инъекционных гидрогелевых систем для внутрисуставной доставки лекарств [193]. Набухание гидрогеля влияет на кинетику высвобождения терапевтических агентов и стабильность гидрогеля в суставной полости. Гидрогели с более высокой степенью набухания могут обеспечивать более длительное высвобождение терапевтических агентов за счет повышенной диффузии воды в сетку гидрогеля, в то время как гидрогели с более низкой степенью набухания могут обеспечивать улучшенную механическую стабильность и удержание в пространстве сустава [256].

Другим примером медицинского устройства на основе гидрогеля, где важно набухание, являются каркасы для восстановления хряща [208]. Набухание гидрогеля может влиять на пористость и проницаемость каркаса, что отражается на транспортировке питательных веществ в развивающуюся ткань и продуктов жизнедеятельности из нее. Гидрогели с более высокой степенью набухания могут обеспечивать улучшенный транспорт питательных веществ [181] благодаря повышенной пористости и проницаемости, в то время как гидрогели с более низкой степенью набухания могут обеспечивать улучшенную механическую стабильность и удержание в месте дефекта.

**Гидрофильность** — высокая водопоглощающая способность и хорошая биосовместимость, что делает гидрогели идеальными для использования в суставном пространстве, богатом синовиаль-

ной жидкостью [256]. Гидрофильная природа гидрогелей позволяет им абсорбировать воду и растворенные в ней вещества из синовиальной жидкости, что повышает эффективность доставки лекарств и нормализует среду для регенерации и восстановления тканей. Гидрогели с высокими водопоглощающими свойствами также могут оказывать механическую поддержку и стабильность хрящевому регенерату, обеспечивая обмен питательными веществами и продуктами жизнедеятельности с синовиальной жидкостью [8]. Специально разработанные гидрофильные гидрогели выполняют роль нативного ЕСМ хрящевой ткани и обеспечивают подходящую среду для роста и дифференцировки хондроцитов.

**Гелеобразная консистенция** необходима для гидрогелей, используемых в качестве смазывающих субстанций, обеспечивая смазку и амортизацию, и для замены мягких тканей сустава. Часто она достигается за счет использования сшивающих агентов и может быть адаптирована для достижения необходимых свойств для конкретного применения. Консистенция гидрогеля способна влиять на его адгезию и стабильное положение в суставе [77], а также его механические свойства, такие как эластичность и сжимаемость. Гелеобразная консистенция позволяет без затруднений вводить системы внутрисуставной доставки лекарств в суставную полость через инъекционную иглу и равномерно распределяться гидрогелю по всему свободному объему [245].

Примером медицинского устройства на основе гидрогеля, для которого важно состояние гелеобразной консистенции с формированием *in situ*, являются каркасы (филлеры) для регенерации хряща. Гелеобразная консистенция протезирует опорную функцию нативного хряща, поскольку введенный материал принимает форму дефекта, что обеспечивает механически стабильную поддерживающую среду для развивающейся ткани [171]. В целом подобная консистенция является важным фактором для многих медицинских изделий, используемых для внутрисуставного лечения ОА, поскольку она оказывает влияние на эффективность и эксплуатационные характеристики устройства в суставной полости.

**Твердотельная консистенция.** Гидрогели с более высокой плотностью сшивания и меньшим содержанием воды имеют плотную, жесткую и механически прочную структуру, придающую им схожесть с твердым телом. В отличие от традиционных гидрогелей, которые являются мягкими и гибкими, гидрогели с твердой структурой придают изделиям улучшенную поддержку и повышенную стабильность при замещении ими опорных тканей в суставе [131]. Основным медицинским устройством, для которого важно такое свойство, является имплантируемый каркас для заполнения дефекта хрящевой поверхности, выдерживающий сжимающие усилия, прилагаемые к суставу [248]. Свойства твердотельной консистенции важны при изготовлении из гидрогелей дополнительного покрытия эндопротеза или вкладыша для него [204]. В этом случае улучшенный имплантат повышает несущую способность и сопротивляемость к износу, сохраняющиеся в течение длительного периода.

**Сшивание** — процесс, посредством которого отдельные полимерные цепи химически или физически соединяются вместе с образованием трехмерной сетчатой структуры, что отражается на характеристиках гидрогеля, включая его механическую прочность, пористость [348], поведение при набухании и скорость разложения. Изменение процесса сшивания может быть использовано для настройки скорости высвобождения терапевтического средства и его диффузии в пространство сустава [105], целенаправленно замедляя деградацию гидрогеля и обеспечивая устойчивое присутствие терапевтического средства в полости сустава в течение длительного срока. Выбор типа сшивания также важен при оптимизации механических свойств и скорости деградации гидрогелевого каркаса, что влияет на рост и дифференцировку хондроцитов [153].

### 2.2.3. Биологические свойства

Гидрогели обладают некоторыми биологическими свойствами, которые обеспечивают адгезию, пролиферацию и направ-

ленную дифференцировку инкапсулированных и аутологичных клеток, а также биосовместимость и биodeградацию с образованием нетоксичных метаболитов. При этом гидрогель хорошо переносится организмом и не вызывает воспаления или других побочных реакций.

**Биосовместимость** — необходимое свойство для любого медицинского изделия, имплантируемого или инъекцируемого в полость сустава. Гидрогели, используемые для интраартикулярного лечения ОА, должны быть биосовместимыми и не вызывать каких-либо токсических или иммунологических реакций в организме, создавать подходящую среду для роста и функционирования клеток, а также защищать биологически активные вещества от деградации или денатурации [302]. Биосовместимые гидрогели также могут способствовать регенерации и восстановлению тканей и снижать риск воспаления, инфекции и других осложнений [326].

Одним из примеров медицинского устройства на основе гидрогеля, для которого важны свойства биосовместимости, является инъекционная система внутрисуставной доставки лекарств, факторов роста и цитокинов [337]. Для их производства необходимы гидрогели, способные длительно находиться в суставной полости и не вызывать побочных реакций или повреждения тканей. Это требует тщательного подбора состава гидрогеля и плотности сшивания, а также оптимизации условий обработки и хранения для поддержания желаемых свойств с течением времени.

Другим примером являются каркасы на основе гидрогеля для восстановления хряща, используемые для инкапсуляции клеток [47]. Биосовместимые гидрогели в этом изделии оказывают механическую поддержку, сводя к минимуму любое потенциальное негативное воздействие на окружающие ткани и инкапсулированные хондроциты, а также поддерживают их рост и дифференцировку [25].

**Биodeградируемость** — потенциальная возможность гидрогелей расщепляться естественными ферментами и метаболизироваться организмом, избавляя от необходимости их хирургическо-

го удаления в дальнейшем [227]. Это свойство особенно полезно для постепенного внутрисуставного высвобождения из систем доставки терапевтических субстанций, что поддерживает их постоянную концентрацию в синовиальной жидкости, уменьшает лекарственную нагрузку на организм и минимизирует риски нежелательных явлений и побочных эффектов [209].

Другой сферой применения биodeградируемых гидрогелей является производство каркасов для восстановления хряща, особенно тех, которые предназначены для краткосрочного использования или стимуляции естественной регенерации тканей [29, 320]. Очевидно, что свойство биоразлагаемости является необходимым для многих интраартикулярных методов лечения ОА, но конкретные значения скорости деградации зависят от предполагаемой цели и необходимой продолжительности нахождения изделия из гидрогеля в полости сустава [172].

Существует несколько вариантов модификации способности гидрогелей к дезинтеграции под влиянием ферментов человека [120]. Скорость биodeградации гидрогеля может быть изменена путем введения гидролитически лабильных связей в химическую структуру полимерной сети. Сшивание является важным процессом в образовании гидрогеля, но слишком стабильные соединения затрудняют его естественное разрушение. При этом снижение степени сшивания увеличивает содержание воды в гидрогеле, делая его более восприимчивым к деградации ферментами и другими биологическими процессами [172]. Поскольку ферменты играют решающую роль в деградации биологических тканей, включение ферментативно разлагаемых компонентов в гидрогели изменяет процесс биodeградации. Например, использование в производстве имплантируемых медицинских изделий гидрогелей, подверженных расщеплению ферментами, такими как коллагеназа или гиалуронидаза, способно ускорить их биodeградацию [122]. На нее также может влиять место инъекции. Например, инъекция гидрогелей в участки с более высокой ферментативной активностью (например, синовиальная жидкость сустава) может усилить их биodeградацию.

**Проницаемость** гидрогелей возможно проектировать с различными уровнями проницаемости, что позволяет осуществлять контролируемый обмен газами и питательными веществами, а также транспортировать лекарства или другие терапевтические агенты к пораженному суставу. Гидрогели с высокой проницаемостью могут обеспечивать быстрое высвобождение лекарственного средства, в то время как гидрогели с более низкой проницаемостью могут высвобождать лекарства медленнее [81]. Проницаемость гидрогеля влияет на метаболизм клеток, инкапсулированных в каркасы или в другие устройства, предназначенные для поддержки роста и дифференцировки хондроцитов, поскольку уровень транспорта питательных веществ и их отходов оказывает значимое воздействие на эффективность регенерации тканей [123]. Конкретные требования к проницаемости зависят от предполагаемого использования и продолжительности имплантации устройства, а также свойств доставляемых лекарств или других агентов.

**Адгезионные свойства** гидрогелей важны для медицинских устройств, используемых для внутрисуставного лечения ОА, поскольку благодаря им они способны фиксироваться в месте предполагаемого применения на весь период лечения. Химический состав поверхности и топография гидрогеля могут быть спроектированы таким образом, чтобы по мере необходимости способствовать или предотвращать адгезию к определенным типам тканей [46]. Конкретные требования к адгезии будут зависеть от предполагаемого использования и продолжительности устройства, а также свойств биологических тканей, с которыми оно будет контактировать. Пломбы (филлеры) для имплантации в поврежденный участок хряща относятся к изделиям, для которых адгезия к биологическим тканям является самым необходимым свойством [163, 293]. В то же время в случае недостаточной фиксации системы доставки лекарств будут не в состоянии длительно и эффективно доставлять лекарства к пораженным тканям.

**Клеточная адгезия** — процесс, посредством которого клетки через специализированные молекулы своей поверхности вза-

имодействуют и прикрепляются к гидрогелям, что играет решающую роль в тех случаях, когда они применяются в качестве каркасов для содействия регенерации или восстановлению хрящевой ткани. Кроме того, химический состав поверхности и топография гидрогеля могут быть спроектированы таким образом, чтобы способствовать или препятствовать адгезии определенных типов клеток [128]. Например, поверхностная модификация гидрогелей определенными химическими группами или факторами роста может усиливать адгезию клеток и способствовать регенерации тканей.

Некоторые устройства на основе гидрогелей предназначены для фиксации инкапсулированных в него хондроцитов и сохранения их фенотипа [79]. В этих случаях гидрогель должен не только обеспечить соответствующую механическую поддержку, но и содействовать клеточной адгезии и пролиферации, чтобы облегчить рост новой хрящевой ткани [273].

Адгезивные свойства гидрогелей к клеткам могут быть важны для таргетной транспортировки препаратов или иных терапевтических агентов к клеткам внутрисуставных тканей, например для доставки противовоспалительных препаратов к синовиальным клеткам в суставе. В этих случаях гидрогель должен обладать адгезивностью к синовиальным клеткам, чтобы безопасно и эффективно уменьшить воспалительные явления в синовиальной оболочке [94]. В целом придание конкретных адгезивных свойств гидрогелю зависит от типа целевых клеток и предполагаемого использования устройства.

**Интеграция гидрогеля с биологическими тканями**, особенно с окружающей хрящевой, имеет важнейшее значение для стимуляции ее роста и восстановления. Различные модификации гидрогелей с определенными химическими группами или компонентами ЕСМ могут обладать повышенной способностью интегрироваться с окружающими тканями [344]. При этом некоторые гидрогели требуют предварительного врастания кровеносных микрососудов, которые будут снабжать питательными веществами и кислородом новообразованную ткань. Подобные

гидрогели обычно содержат специфические факторы роста или сигнальные молекулы, способствующие ангиогенезу — процессу, посредством которого формируются новые кровеносные сосуды, необходимые для долгосрочной жизнеспособности и функционирования регенерата [216].

Для других гидрогелей неоангиогенез не является необходимым, особенно если дефект хряща небольшой или если гидрогель формируется на месте и предполагается как временный каркас, который в конечном итоге будет разрушен ферментами и заменен натуральной тканью [105]. В этих случаях гидрогель обеспечивает благоприятную среду для миграции, пролиферации и дифференцировки хондроцитов.

**Биомиметические свойства** — имитация гидрогелями естественных условий ЕСМ, чаще всего суставного гиалинового хряща [51]. При конструировании гидрогелей существует техническая возможность придать им механические и биохимические свойства, аналогичные хрящевой ткани, что стимулирует миграцию и прикрепление клеток хондроцитов, их пролиферацию и дифференцировку. Некоторые биомиметические гидрогели протезируют естественную смазку сочленения, уменьшая трение и улучшая функцию сустава [87]. В целом разработка внутрисуставных гидрогелей с биомиметическими свойствами является важным направлением исследований. Эти гидрогели обладают потенциалом для улучшения биосовместимости, усиления регенерации тканей, обеспечения устойчивой доставки биологически активных веществ и поддержания жизнеспособности клеток и веществ в суставном пространстве [127].

**Регенерация тканей.** Некоторые устройства на основе гидрогеля созданы специально для содействия регенерации хрящевой ткани в суставе. Эти изделия содержат инкапсулированные клетки или факторы роста, которые стимулируют рост и дифференцировку хондроцитов [17]. Гидрогель действует как каркас, который обеспечивает благоприятную среду для роста и дифференцировки хондроцитов, а также средство доставки факторов роста [24, 336]. Гидрогель должен быть биосовместимым и обеспечивать необходимые

питательные вещества и кислород для поддержания жизнеспособности и метаболизма инкапсулированных клеток в процессе регенерации и восстановления поврежденных биологических тканей.

#### 2.2.4. Реологические свойства

Эти особенности определяют поведение полимеров при их деформировании в твердом или жидком агрегатном состоянии и имеют первостепенное значение при расчете технологических и конструктивных параметров медицинских изделий.

**Вязкостные свойства** гидрогелей особенно важны в случаях их применения в качестве смазочных материалов или амортизаторов. После введения в суставное пространство они имитируют вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, уменьшая боль и улучшая качество жизни пациента. Аналогичным образом гидрогели используются для поглощения и рассеивания удара внутри сустава, что защищает суставной хрящ от дальнейшего повреждения [356], а специальные модификации повышают устойчивость к ферментативной агрессии гиалуронидазы [137]. Гидрогели могут быть спроектированы так, чтобы иметь определенную вязкость или скорость потока для обеспечения оптимальных амортизационных свойств [114]. Например, если гидрогель предназначен для действия в качестве смазки, он должен иметь вязкость, которая позволяет ему свободно течь во внутрисуставном пространстве, а если для поглощения ударов, то вязкость должна позволять противостоять деформации и рассеивать энергию [87].

**Снижение вязкости при напряжении сдвига.** Это свойство проявляется в случаях, когда сила сдвига прикладывается к гидрогелю. При этом его вязкость уменьшается, что улучшает его текучесть, соответствие суставным поверхностям и позволяет распределять внешнюю нагрузку более равномерно [314]. Свойство позволяет гидрогелям легко протекать через иглу во время инъекции, при этом обеспечивая эффективные смазывающие и амортизационные свойства в суставе.

**Эластичность** — способность гидрогеля деформироваться под воздействием внешней силы и возвращаться к первоначальной форме после устранения ее влияния [254]. Это свойство важно для гидрогелей, используемых в качестве заменителей хряща или каркасов, т. к. позволяет медицинскому изделию соответствовать форме сустава и распределять нагрузку равномернее, аналогично естественному хрящу [111, 159]. Гидрогели с высокой эластичностью, связанной с добавлением различных частиц и компонентов, способны значительно улучшить амортизацию и скольжение поврежденных хрящевых слоев, что критически важно при их применении для вискозупплементации [78].

**Пластичность** — способность гидрогеля необратимо деформироваться под воздействием приложенной нагрузки. Обычно она не считается важным свойством гидрогеля, используемого для внутрисуставного лечения ОА [84]. В то же время пластичность может быть необходимым свойством для материалов, используемых в качестве компонентов, которые придают медицинским изделиям способность длительного поддержания формы и консистенции [353].

**Тиксотропия** — это обратимое изменение вязкости гидрогеля при механическом воздействии, например встряхивании или перемешивании, а также при изменении температуры или по прошествии определенного временного интервала [36]. Гидрогели с тиксотропными свойствами легко вводятся в суставное пространство из-за их низкой вязкости при экструзии из цилиндра шприца через тонкую иглу. При этом, как только инъекция завершена, гидрогель возвращается в более вязкое состояние, что и позволяет ему фиксироваться к суставным поверхностям, обеспечивая пролонгированное высвобождение лекарственных препаратов [16].

**Предел текучести** — минимальное напряжение, необходимое для обеспечения постоянной деформации гидрогеля. Эта особенность влияет на определение инъекционной способности или пригодности к имплантации, также может влиять на эффективность и безопасность внутрисуставного лечения ОА [257]. Гидрогели, используемые в качестве системы доставки лекарств или тканевой инженерии, могут быть разработаны таким образом, чтобы демон-

стрировать предел текучести или переход из твердого в жидкое состояние при определенных условиях, таких как изменения температуры или pH [107, 329]. Однако предел текучести не является широко используемым свойством для медицинских устройств для внутрисуставного лечения ОА, изготовленных из гидрогелей.

### 2.2.5. Фармакологические свойства

К ним относится не только способность доставлять и влиять на кинетику высвобождения лекарственных средств, включенных в гидрогель для их контролируемой доставки лекарственного средства, но и наличие собственной фармакодинамической активности. Например, некоторые гидрополимеры обладают противовоспалительными и антимикробными свойствами и могут быть использованы для предотвращения инфекций в медицинских устройствах.

**Способность доставлять лекарства в полость сустава** определяется техническими возможностями гидрогеля сначала к внедрению и сохранности терапевтических средств в течение длительного периода времени в нем, а затем к их контролируемому высвобождению [288]. Это позволяет обеспечить устойчивую доставку терапевтических агентов, таких как противовоспалительные препараты, факторы роста или стволовые клетки, непосредственно к очагу поражения [65, 182]. Пористость и гидрофильные свойства гидрогеля определяют время, за которое медикаменты могут диффундировать через гидрогелевую матрицу, а быстрота деградации определяет скорость, с которой гидрогель разрушается и высвобождает лекарства [325]. Эти параметры высвобождения могут быть адаптированы к конкретным потребностям пациента и сводят к минимуму потенциальные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с системным действием препарата. Высвобождение лекарственного средства можно регулировать за счет использования специально разработанных составов или путем включения наночастиц или микрочастиц, нагруженных ле-

карственным средством, в гидрогелевую матрицу [60]. Существует несколько современных способов контроля высвобождения лекарств из гидрогелей, используемых для лечения ОА.

Диффузионно-контролируемое высвобождение — это наиболее распространенный вид, при котором молекулы препарата выделяются путем диффузии через матрицу, которая контролируется пористостью и набухающими свойствами гидрогеля [52].

При высвобождении, контролируемом естественной, чаще ферментативной, деградацией гидрогеля ее скорость регулируется изменением химического состава или путем включения разлагаемых компонентов в гидрогелевую матрицу [106, 309].

Разработан способ высвобождения препаратов за счет придания гидрогелям чувствительности к изменению различных параметров окружающей среды, например pH или температуры [151]. Также возможно комбинировать вышеуказанные концепции для достижения желаемого профиля высвобождения лекарственного средства.

**Собственные противовоспалительные свойства** реализуются при модуляции воспалительной реакции, поскольку некоторые гидрогели способны уменьшать экспрессию провоспалительных и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов синовальной оболочкой [33, 190].

Разработаны гидрогели, способные влиять на местный иммунный статус, модулируя активность иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги и Т-клетки, что ведет к уменьшению воспаления и повреждения хрящевых поверхностей [183]. Известно, что воспалительные процессы, формирующие клиническую картину ОА, инициируют образование активных форм кислорода, повреждающих биологические ткани.

Синтезированы некоторые гидрогели, которые обладают антиоксидантными свойствами, снижающими уровень окислительного стресса в суставной полости [176]. За счет своих биологических и физических свойств гидрогели способны изменять хрящевой ЕСМ, потенцируя синтез таких компонентов матрицы, как коллаген и протеогликаны, что, в свою очередь, приво-

дит к улучшению функции суставов и уменьшению воспаления в них [66].

**Антибактериальные свойства** придают медицинским изделиям из гидрогеля для профилактики бактериальных инфекций, которые могут возникнуть как осложнение внутрисуставного лечения. Некоторые гидрогели для придания им антибактериальной активности могут включать в себя антибактериальные агенты, такие как наночастицы серебра или антибиотики [11, 179]. Известно, что бактерии могут образовывать биопленки в суставах, которые устойчивы к традиционным антибактериальным агентам. Внутрисуставные гидрогели могут быть разработаны для разрушения этих биопленок, что делает бактерии более уязвимыми для антибиотикотерапии [218]. Описанная выше способность к модуляции местной иммунной системы способствует бактериостатическому или бактерицидному эффекту антибиотиков, а стимуляция регенерации тканей обеспечивает восстановление внутрисуставных тканей, поврежденных местной инфекцией [31].

## 3. Классификация гидрогелей по методу сшивки

Гидрогели могут быть классифицированы в зависимости от способа сшивания молекулы, поскольку это может сильно повлиять на свойства и поведение гидрогеля. Сшивание относится к процессу химического, физического или комбинированного способа соединения полимерных цепей вместе с образованием трехмерной сетки. Эта сетчатая структура придает гидрогелю гелеобразные свойства, такие как высокое содержание воды и способность сохранять свою форму при нагрузке [134, 162, 278].

Классификация гидрогелей на основе способа сшивания молекулы имеет смысл, поскольку различные типы сшивания могут приводить к различным свойствам и поведению гидрополимера. Кроме того, такая классификация может повлиять на применение гидрогелей. Например, физические гидрогели могут быть более подходящими для определенных способов доставки лекарств из-за их способности набухать и высвобождать лекарства с течением времени, в то время как химические — для определенных видов тканевой инженерии из-за их высокой механической прочности и стабильности.

### 3.1. Физически сшитые гидрогели

Физически сшитые гидрогели формируются благодаря нековалентным взаимодействиям, таким как водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и ионные взаимодействия. Они характеризуются

ся низкой механической прочностью и стабильностью, особенно в сравнении с гидрогелями, сшитыми химическим путем.

Конкретный тип физически сшитого гидрогеля, используемого для той или иной задачи, будет зависеть от желаемых свойств и конкретных требований обработки.

#### 3.1.1. Гидрофильные гидрогели

Гидрофильные гидрогели — это субстанции, способные поглощать и удерживать молекулы воды в своей полимерной структуре. Такие гидрополимеры образуются водородными связями или силами Ван-дер-Ваальса, синтезируются из различных полимеров (PVA, PEG и HA) и используются в медицинских изделиях благодаря своей биосовместимости и высокому содержанию воды [279].

В частности, гидрофильные гидрогели в медицине применяются для ухода за ранами, доставки лекарств и тканевой инженерии, а также в качестве каркасов для роста клеток и тканей. В косметологии они используются для увлажнения, предотвращения обезвоживания и сухости, обеспечивая гидратацию и увлажнение кожи и слизистых оболочек [36].

#### 3.1.2. Термочувствительные гидрогели

Термочувствительные гидрогели, также известные как термо-реактивные, формируются с помощью связей, которые позволяют им адаптироваться к изменениям температуры, модифицируя свои механические характеристики. Эти гидрополимеры обладают способностью к фазовому переходу при изменении температуры — из твердого состояния в гелевое и обратно. Такой процесс является обратимым и может происходить многократно [146, 365].

Термочувствительные гидрогели могут быть получены из множества полимеров, включая PEG, PVA и PAAm. Эти полимеры

известны своей биосовместимостью, высоким содержанием воды и хорошими механическими свойствами, что делает их полезными для различных медицинских задач [349].

В медицине термореактивные гидрогели имеют широкий спектр применения, включая доставку лекарств, тканевую инженерию и уход за ранами. Уникальные свойства термочувствительных гидрогелей делают их полезными для контролируемого, вызванного изменениями температуры, высвобождения лекарственного средства [272, 335]. Также они могут использоваться в качестве каркасов для роста клеток и тканей, основы для повязок, реагирующих на изменения температуры кожи, способствуя заживлению.

### 3.1.3. Фоточувствительные гидрогели

Фоточувствительные гидрогели, обычно реагирующие на ультрафиолетовый свет, представляют собой уникальный класс материалов, способных изменять свои физические характеристики. Эти гидрогели могут быстро сшиваться и легко модифицироваться для регулирования их механических свойств. Они обычно включают в себя фоточувствительные молекулы, способные менять свою структуру или молекулярные связи под воздействием света, что приводит к изменению механических, оптических или свойств набухания гидрогеля [170, 226].

Фоточувствительные гидрогели обычно используются в создании систем доставки лекарств, тканевой инженерии и для других биомедицинских задач. Например, свет может быть использован в целях контроля набухания, высвобождения лекарств из гидрогеля, изменения его механических свойств, использования в качестве искусственных тканей или каркасов [275, 340].

В целом фоточувствительные гидрогели предлагают неинвазивный специфический способ контроля свойств, делая их перспективным инструментом для различного применения в биомедицине.

### 3.1.4. Магниточувствительные гидрогели

Магниточувствительные гидрогели образованы под воздействием магнитного поля (могут состоять из магнитных наночастиц или частиц, встроенных в матрицу гидрогеля). Благодаря этому гидрогели изменяют свою форму или структуру под воздействием внешнего магнитного поля, величина и направление которого могут регулировать степень трансформации гидрогелевой структуры [233].

Магнитная реактивность открывает целый ряд возможностей применения в области биомедицинской инженерии, включая доставку лекарств, тканевую инженерию и медицинскую визуализацию [180]. Магнитное поле может быть использовано для дозированного высвобождения лекарств из гидрогеля, контроля формы и жесткости гидрогеля при применении в тканевой инженерии или усилении контраста при медицинской визуализации [232, 299].

### 3.1.5. Чувствительные к давлению гидрогели

Чувствительные к давлению гидрогели имеют уникальное свойство подвергаться изменению своих физических свойств (формы или жесткости) в ответ на приложенное давление. Такое изменение является обратимым и может повторяться несколько раз. Чувствительные к давлению гидрогели могут быть получены из множества полимеров, включая PAA, PVA и PEG. Эти полимеры биосовместимы, обладают высокой степенью гидратации и хорошими механическими свойствами [86, 249, 350].

В медицине чувствительные к давлению гидрогели имеют широкий спектр применения, включая уход за ранами, транспорт лекарств и тканевую инженерию. Особенно полезными чувствительные к давлению гидрогели оказались в качестве системы доставки лекарственных средств, поскольку их дозированное высвобождение может контролироваться изменениями давления. Кроме того, такие гидрогели используются в качестве каркасов

для роста клеток и тканей, а также как основа интеллектуальных повязок на раны, которые моделируются под давлением кожи, способствуя восстановлению поврежденных тканей [50, 56, 167].

## 3.2. Химически сшитые гидрогели

Химически сшитые гидрогели образованы химическими реакциями (радикальная полимеризация, ковалентная связь), что приводит к более стабильной и надежной сетчатой структуре. Они обладают высокой механической прочностью и могут быть сконструированы таким образом, чтобы быть чувствительными к рН или температуре.

В контексте лечения ОА химически сшитые гидрогели могут быть использованы в качестве: 1) инъекционных или имплантируемых устройств для доставки лекарств или питательных веществ в пораженный сустав; 2) каркасов для применения в тканевой инженерии для регенерации поврежденного хряща. Выбор химически сшитого гидрогеля будет зависеть от конкретных требований для применения. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять безопасность и эффективность химически сшитых гидрогелей для лечения ОА.

### 3.2.1. Ферментативно сшитые гидрогели

Ферментативно сшитые гидрогели образуются при сшивке полимерных цепей ферментами (трансглутаминазой или гиалуронидазой), за счет чего обладают уникальным свойством разрушаться или ремоделироваться в ответ на специфические ферменты, которые естественным образом присутствуют в организме. Ферментативно сшитые гидрогели могут быть получены из множества полимеров, включая коллаген, желатин и НА. Эти

полимеры известны своей биосовместимостью, биоразлагаемостью и высоким содержанием воды, что делает их полезными для различных медицинских задач [119].

В медицине ферментативно сшитые гидрогели имеют широкий спектр применения, включая тканевую инженерию, доставку лекарств и уход за ранами. Ферментативная обусловленность разложения этих гидрогелей делает их незаменимыми для локальной контролируемой терапии, поскольку высвобождение лекарственного средства инициируется присутствием специфических ферментов. Подобные гидрогели могут использоваться в качестве каркасов для роста клеток и тканей, а также в качестве основы перевязочного материала, которые могут разрушаться ферментами, естественно присутствующими в организме, способствуя заживлению ран [120].

#### 3.2.2. Ионные сшитые гидрогели

Ионные сшитые гидрогели сшиты посредством ионных взаимодействий между заряженными группами в полимерных цепях. Такие гидрополимеры обладают уникальным свойством разрушаться или ремоделировать в ответ на ионные силы, которые могут быть вызваны внешними факторами (температурой или изменениями окружающей среды).

Ионные сшитые гидрогели могут быть получены из множества полимеров, включая альгинат, хитозан и PAA [201].

Этот тип гидрогелей находит широкое применение в медицине — от тканевой инженерии до доставки лекарств и лечения ран [269]. Благодаря своей способности к набуханию и гибкости эти гидрополимеры идеально подходят для заживления ран и транспортировки лекарств. Их деградационные свойства делают их отличным выбором для систем доставки лекарств с контролируемым высвобождением, активируемым ионной силой.

### 3.2.3. Чувствительные к рН гидрогели

Гидрогели, чувствительные к рН, формируются с использованием связей, реагирующих на изменения кислотности, что позволяет им адаптировать свои механические характеристики. Эти материалы способны прогнозируемо изменять свои физические свойства, например степень набухания или скорость деградации, в ответ на колебания рН окружающей среды. Различные полимеры, включая полиакриловую кислоту, PVA и PEG, могут быть использованы для создания этих рН-чувствительных гидрогелей.

Такие гидрогели обычно используются для доставки лекарственных средств. рН-чувствительность этих гидрогелей делает их полезными для контролируемого высвобождения за счет реакции на изменение рН окружающей среды, высвобождения лекарственного средства [3, 152, 253]. Кроме того, описаны случаи их использования в качестве каркасов с функцией имитации микроокружения для сохранения клеток и образования новых тканей.

## 3.3. Физико-химические сшитые гидрогели

Физико-химические сшитые гидрогели образуются при комбинации физических и химических способов сшивания. Физическое сшивание в этих гидрогелях достигается путем запутывания полимерных цепей или путем включения жидкости в сеть твердых частиц, химическое — химическими реакциями между мономерами с образованием сшитой сети полимерных цепей.

Одним из ключевых преимуществ физико-химических сшитых гидрогелей является их способность имитировать физические и химические свойства естественного ЕСМ, который обеспечивает благоприятную среду для роста и функционирования клеток. Это делает их идеальными для использования в тканевой инженерии, целью которой является создание функциональных

тканей, способных заменить поврежденные или патологически измененные ткани [267, 292].

Еще одна область применения таких гидрогелей — доставка лекарств. Гидрогели могут быть сконструированы таким образом, чтобы высвобождать лекарственные средства в течение длительного периода времени, уменьшая частоту дозирования и сводя к минимуму побочные эффекты лекарств. Гидрогели, сшитые генипином, широко используются для доставки лекарств благодаря их превосходной биосовместимости, замечательной биоразлагаемости и стабильным свойствам сшивания [140]. Они также могут быть использованы для доставки терапевтических средств непосредственно к определенным тканям, повышая их эффективность и сводя к минимуму токсичность [268].

Гидрогели также могут быть применяться для заживления ран. Их можно использовать в качестве повязок для защиты ран и создания влажной среды, способствующей заживлению. Гидрогели также могут быть обогащены факторами роста и другими терапевтическими агентами для ускорения процесса заживления.

Отметим, что уникальное сочетание физических и химических свойств физико-химических сшитых гидрогелей делает их универсальными материалами с широким спектром применения в медицине.

## 4. Особенности внутрисуставного применения гидрогелей в зависимости от исходного материала

Гидрогели могут быть классифицированы в зависимости от исходного материала, поскольку различные типы гидрогелей могут обладать различными свойствами и поведением, что может повлиять на их использование в различных областях применения. Классификация гидрогелей по источникам основного вещества также может повлиять на их нормативный статус и коммерческую доступность, например, на разные гидрогели могут распространяться отличающиеся правила и требования к испытаниям [9, 72, 73]. Гидрогели, используемые в медицинских целях, на основе их источника для производства могут быть следующих видов:

1) натуральные — получены из биологических материалов (коллаген, альгинат и желатин) и обычно используются в биомедицинских целях благодаря их биосовместимости и способности к биологическому разложению;

2) синтетические — изготовлены из синтетических полимеров (PEG, PVA и PVP), которые обладают преимуществом точного контроля и модификации для конкретных применений.

Лечение ОА традиционно ограничивается продолжительным лекарственным контролем болевого синдрома и операцией по замене суставов при неэффективности терапии или быстро прогрессирующем течении, но в последние годы внимание ученых привлекли альтернативные методы лечения, например инъекции различных гидрогелей. Гидрогели уже давно исследуются как

перспективный метод малоинвазивного лечения ОА для уменьшения болевого синдрома, замедления деформации и снижения подвижности суставов.

### 4.1. Натуральные гидрогели

Натуральные гидрогели изготовлены из биосовместимых и биоразлагаемых материалов, повсеместно встречающихся в природе: полисахаридов, белков и гликозаминогликанов. Эти материалы способны поглощать значительное количество воды и формировать гелеобразную структуру, что делает их идеальными для использования в медицине.

Природные гидрогели имеют несколько преимуществ по сравнению с синтетическими, включая их биосовместимость, биоразлагаемость и способность имитировать свойства природных тканей. Кроме того, они могут быть сконструированы так, чтобы высвобождать лекарства контролируемым образом, делая их полезными для различных медицинских задач [12, 44, 209, 266].

Природные гидрогели, полученные из биологических материалов, подробно изучены в контексте лечения ОА, однако их клиническое применение все еще находится на ранних стадиях. Необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью оценить их безопасность и эффективность. Несмотря на потенциальные выгоды, существуют также опасения по поводу последовательности и доступности природных гидрогелей, а также их экономической эффективности по сравнению с синтетическими альтернативами.

#### 4.1.1. Альгинатные гидрогели

Альгинатные гидрогели основаны на природном полисахариде, полученном из бурых морских водорослей; представ-

ляют собой трехмерные сети гидрофильных полимеров, которые могут поглощать и удерживать большое количество воды. Такие биогидрогели способны формироваться путем ионного гелеобразования, происходящего при смешивании альгината с двухвалентными катионами, например кальцием. Этот процесс приводит к созданию гибкого, но устойчивого геля, способного абсорбировать и удерживать влагу. Отличительной особенностью этих гидрополимеров является их способность к гелеобразованию в присутствии двухвалентных ионов, что позволяет получать гидрогели с определенными механическими свойствами.

Для альгинатных гидрогелей характерны меньшие, по сравнению с другими, механическая прочность и содержание воды, что может ограничить их использование в некоторых медицинских целях [27, 211]. Однако использование сшивающих агентов и добавление других материалов могут решить эти проблемы.

История внутрисуставного применения таких гидрогелей начинается с 1940-х гг. и считается самой длительной [301]. Первоначально гидрополимеры использовались в качестве повязок для ран благодаря их способности поглощать раневые экссудаты и поддерживать влажную среду, способствуя заживлению. С годами применение альгинатных гидрогелей в медицине расширилось и включает в себя такие области, как доставка лекарств, тканевая инженерия и регенеративная медицина.

Наиболее часто из них изготавливают гель для инъекций, который можно вводить непосредственно в пораженный сустав. В этом случае гидрогель действует как подушка, снижая давление на суставные поверхности и уменьшая боль при движениях [327].

Гидрогель может быть нагружен клетками и факторами роста, а после инъекции или имплантирован в пораженный сустав, где обеспечивает благоприятную среду для роста новых тканей и регенеративных процессов [228]. Также альгинатные гидрогели применяются в качестве системы контролируемого высвобождения лекарств для местного лечения ОА [224].

### 4.1.2. Гидрогели желатина

Желатин представляет собой белок, полученный из коллагена, обычно животных источников (костей и сухожилий коров и свиней, рыбьей кожи). Желатиновые гидрогели образуются посредством процесса, называемого желатинированием, при котором желатин нагревается в воде и затем охлаждается, вызывая образование гелеобразной сетки.

Желатиновые гидрогели известны своей биосовместимостью и способностью образовывать гели в ответ на изменения температуры и pH. Они также обладают хорошей способностью имитировать механические свойства ЕСМ, который является субстанцией, окружающей и поддерживающей клетки в организме.

По сравнению с другими, желатиновые гидрогели обладают низкой механической прочностью и могут подвергаться литическому воздействию ферментов и бактерий, способных изменять структуру и инициировать деградацию гидрогеля. Кроме того, свойства таких гидрополимеров могут варьироваться в зависимости от источника и способа обработки желатина, что может положительно повлиять на биосовместимость и стабильность гидрогеля.

В медицине желатиновые гидрогели используют в качестве специальных покрытий для повязок на раны, систем доставки лекарств и каркасов для роста клеток и тканей [40, 49, 161, 203, 362]. Также гидрополимеры используются в тканевой инженерии и регенеративной медицине в качестве субстрата для клеточной культуры, позволяя клеткам расти и дифференцироваться в поддерживающей среде.

Исследования о возможности применения желатиновых гидрогелей для лечения ОА ведутся с конца 1990-х гг. Первые труды ученых были сосредоточены на улучшении способности к введению через инъекцию (инъекционности) и механических свойств желатиновых гидрогелей. Опубликованы результаты, что желатиновые гидрогели обладают благоприятными вязкоупругими свойствами и могут быть легко введены в пространство суставов, что делает их перспективным материалом для лечения ОА [41, 136]. Впоследствии проводи-

лись исследования влияния желатиновых гидрогелей на прогрессирование ОА и функцию суставов, которые продемонстрировали потенциал гидрополимеров к стимуляции регенерации хряща [142].

### 4.1.3. Гидрогели гиалуроновой кислоты

НА — природный полисахарид, который может быть извлечен из источников животного происхождения или получен путем бактериальной ферментации. Производство НА-гидрогелей обычно включает в себя очистку НА и сшивание ее молекул с образованием геля. Сшивание может быть достигнуто с помощью химических агентов или физических методов (ионной или водородной связи). Способ сшивания оказывает влияние на механическую прочность, скорость разложения и биосовместимость гидрогеля [109, 153].

Благодаря своей уникальной биосовместимости и способности поддерживать влажную среду НА-гидрогели имеют широкий спектр применения в медицине, включая уход за ранами, доставку лекарств и тканевую инженерию.

НА-гидрогели обладают низкой механической прочностью и могут подвергаться воздействию ферментов (гиалуронидаз), которые могут разрушать структуру НА и вызывать разложение гидрополимеров. Кроме того, свойства НА-гидрогелей могут варьироваться в зависимости от молекулярной массы НА и других условий обработки, что может повлиять на их биосовместимость и стабильность [155, 158]. НА-гидрогели чаще используются в качестве инъекционных кожных наполнителей для восстановления объема и гладких морщин в коже.

Первые работы, описывающие опыт применения НА-гидрогелей для лечения ОА, относятся к 1970-м гг. Эти ранние эксперименты доказали, что НА-гидрогели могут быть использованы в качестве протезов синовиальной жидкости для восстановления функции суставов и уменьшения боли у пациентов с ОА [169]. Разработка сшитых НА-гидрогелей, имеющих улучшенные механические свойства и более длительное время пребывания в суста-

ве, расширила спектр вариантов внутрисуставного применения за счет биосовместимых каркасов [188] и контролируемой доставки препаратов [321]. Последние исследования подробно изучили противовоспалительные и метаболические свойства НА-гидрогелей, а также механизмы влияния на регенерацию хрящевой ткани и замедление прогрессирования ОА [186]. Лубрикантные, амортизирующие и репаративные свойства НА-гидрогелей делают их перспективным материалом для лечения дегенеративных заболеваний суставов [150].

#### 4.1.4. Гидрогели хитозана

Хитозан — биополимер, полученный из хитина, который является природным полисахаридом, содержащимся в панцирях ракообразных. Хитин деацетируют с образованием хитозана, который затем можно использовать для получения гидрогеля. Обычно это делается путем сшивания хитозана химическими или физическими методами (использование химических сшивающих веществ, ультрафиолетового света или тепла). Этот процесс приводит к образованию гелеобразной сетки, которая является биосовместимой и может поглощать и удерживать влагу [67, 277].

Благодаря своей биосовместимости, антибактериальным свойствам и способности поддерживать влажную среду, хитозановые гидрогели имеют широкий спектр применения в медицине, включая уход за ранами, доставку лекарств и тканевую инженерию [1]. Гидрогели хитозана можно также формовать в различные формы и использовать в качестве каркасов для роста клеток и тканей, что делает их полезными в регенеративной медицине.

На хитозановые гидрогели как потенциальный метод локального инъекционного лечения ОА из-за их биосовместимости, биоразлагаемости и способности оказывать положительное влияние на регенерацию тканей были возложены большие надежды [68]. Первые статьи, описывающие опыт применения хитозановых гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА, опубликова-

ны в начале 2000-х гг. В этих ранних исследованиях обнаружено, что хитозановые гидрогели оказывают благотворное влияние на симптомы ОА, включая уменьшение боли и улучшение функции суставов, способствуют росту нового хрящевого матрикса и снижают прогрессирование заболевания [70]. С тех пор выполнено множество работ, изучающих особенности применения хитозановых гидрогелей для лечения ОА, включая эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* [7]. В целом использование хитозановых гидрогелей для лечения ОА остается областью активных изысканий, и, хотя необходимо дополнительное изучение для полного установления их эффективности, результаты исследований, проведенных до настоящего времени, являются многообещающими.

## 4.2. Синтетические гидрогели

Синтетические гидрогели представляют собой искусственные материалы, которые имитируют свойства природных гидрополимеров. Они изготовлены из синтетических полимеров: PVA, PEG и PAA. Такие гидрогели часто используются в медицине благодаря их способности поглощать и удерживать воду, образуя гелеобразную структуру.

Синтетические гидрогели отличаются несколькими преимуществами по сравнению с натуральными, включая их повышенную стабильность, воспроизводимость и способность быть адаптированными для удовлетворения конкретных медицинских потребностей. Кроме того, они могут быть стерилизованы и произведены в больших количествах, что делает их полезными для решения различных медицинских задач [36, 328, 345, 354].

В последние два десятилетия активно исследуется возможность использования целого ряда формсинтетических гидрогелей при лечении ОА. Выявлено несколько их преимуществ перед натуральными гидрогелями, например, управляемость механиче-

скими и реологическими свойствами конечного продукта, способность имитировать структуру естественных тканей, а также дешевизна в производстве, что делает их экономически эффективным вариантом для лечения ОА.

##### 4.2.1. Гидрогели поливинилового спирта

PVA-гидрогели представляют собой трехмерные сети гидрофильных полимеров, которые могут поглощать и удерживать большое количество воды. PVA является синтетическим водорастворимым полимером, который широко используется в различных отраслях промышленности, включая медицину. PVA-гидрогели могут образовываться посредством процесса, называемого желатинизацией (PVA сшивается химическими или физическими сшивающими агентами). Этот процесс приводит к образованию гелеобразной сетки, которая является биосовместимой, может поглощать и удерживать влагу. В медицине PVA-гидрогели имеют широкий спектр применения, включая уход за ранами, доставку лекарств и тканевую инженерию. PVA-гидрогели также используются в качестве искусственных роговиц и каркасов для роста клеток и тканей [206, 217].

PVA-гидрогели известны своей биосовместимостью, высоким содержанием воды и хорошими механическими свойствами, что делает их полезными для различного медицинского применения. PVA-гидрогели, как правило, легче поддаются биологическому разложению, поскольку они могут расщепляться организменными ферментами [328]. Это может быть полезно для решения некоторых медицинских задач, при которых гидрогель необходимо удалить через определенный промежуток времени. В зависимости от условий синтеза PVA-гидрогели могут обладать различной степенью эластичности, в то время как другие гидрогели (PEG и PAA), как правило, обладают более стабильными эластичными свойствами. По сравнению с другими гидрогелями, например PAA, PVA поглощают воду в меньшей степени.

Опыт применения PVA-гидрогелей для лечения ОА является непродолжительным в сравнении с другими гидрогелевыми материалами, например HA или альгинатом. Однако в последние годы активизировалось изучение PVA-гидрогелей на предмет их потенциала в обеспечении механической поддержки и стимуляции регенерации тканей в суставе [298]. Исследования в основном посвящены применению PVA-гидрогелей в качестве инъеклируемых каркасов, при этом часть работ уделяет внимание их способности стимулировать регенерацию хряща без дополнительных композиций [252]. Механические свойства PVA-гидрогелей, которые аналогичны характеристикам нативного хряща, открывают перспективы для их использования в качестве имплантируемых каркасов и деталей инновационных протезов коленного или тазобедренного суставов [215]. В конструкцию могут быть внесены дополнительные изменения или добавлены композитные материалы, благодаря которым процесс биодеградации можно сделать управляемым, что позволяет использовать PVA-гидрогели в суставной полости для дозированного высвобождения лекарственных средств в течение длительного периода времени [297].

#### 4.2.2. Гидрогели полиэтиленгликоля

PEG-гидрогели представляют собой трехмерные сети гидрофильных полимеров, которые могут поглощать и удерживать большое количество воды. PEG могут быть образованы сшиванием, приводящим к образованию гелеобразной сетки, которая является биосовместимой, способной поглощать и удерживать влагу. При инкапсуляции PEG может встраиваться в шитую матрицу другого гидрогеля. Этот метод может быть использован для получения гидрогелей с более определенной структурой и физическими свойствами [364].

PEG обладает рядом свойств, которые обуславливают его широкое применение в медицине. Например, благодаря своим хорошим механическим свойствам он используется для создания

искусственных суставов, сосудов и других медицинских изделий. PEG может проникать через мембраны живых клеток, образуя связи с молекулами воды и предотвращая повреждение клеток при замораживании. Кроме того, гидрогели используются в качестве каркасов для роста клеток и тканей, а также для доставки лекарственных средств и других терапевтических средств [283].

Разработка PEG-гидрогелей для лечения ОА началась потому, что существует значительная потребность в более эффективных и менее инвазивных методах лечения этого распространенного дегенеративного заболевания суставов [298]. Внутрисуставные HA-гидрогели, которые обычно используются для лечения ОА, имеют короткую продолжительность действия и требуют частых инъекций. PEG-гидрогели представляют собой перспективное решение для преодоления ограничений, связанных с частыми инъекциями, поскольку они обеспечивают продолжительное высвобождение лекарственного средства, что способствует улучшению результатов лечения и снижению затрат на здравоохранение [238, 341]. Благодаря увеличенному времени биодegradации эти гидрогели обеспечивают стабильное и долгосрочное освобождение активного вещества, снижая тем самым необходимость в повторных инъекциях [297].

Кроме того, PEG-гидрогели обладают более высокой степенью биосовместимости и меньшим риском токсичности, чем PVA-гидрогели, что делает их более безопасными для использования в организме человека [42]. Также PEG-гидрогели, по сравнению с PVA, обладают более высокими механической прочностью и устойчивостью к разрушению ферментами и активными формами кислорода, что делает их лучшим выбором для длительного лечения ОА и изготовления имплантируемых каркасов [116, 252].

#### 4.2.3. Гидрогели полиакрилата

РАА — это синтетический полимер, полученный из акриловой кислоты. РАА-гидрогели представляют собой трехмерные

сети гидрофильных полимеров, которые могут поглощать и удерживать большое количество воды.

При свободнорадикальной полимеризации РАА-гидрогели образуются путем добавления сшивающего агента к раствору мономера. Сшивающий агент заставляет мономеры полимеризоваться и образовывать гидрогель. Этот метод может быть использован для получения гидрогелей с целым рядом уникальных, заранее определенных, механических свойств.

При катионной полимеризации РАА-гидрогели образуются путем добавления катализатора, который заставляет мономеры полимеризоваться и образовывать гидрогель. Этот метод позволяет получать гидрополимеры с более воспроизводимыми физическими свойствами по сравнению со свободнорадикальной полимеризацией.

Для получения гидрогелей с заданными физико-химическими свойствами (жесткостью, эластичностью и скоростью разложения) применяют метод инкапсуляции, при котором РАА встраивается в сшитую матрицу, такую как полимер или гидрогель [39, 280, 347].

В медицине РАА-гидрогели имеют широкий спектр применения, включая уход за ранами, доставку лекарств и тканевую инженерию. Эти гидрогели являются биосовместимыми и обладают многими преимуществами при изготовлении из них контактных линз, такими как высокое содержание воды, мягкость, гибкость и оптические свойства [61, 282]. Гидрополимеры также используются в качестве заменителей стекловидного тела и систем интравитреальной доставки лекарств в офтальмологии [213]. РАА-гидрогели могут быть химически насыщены другими элементами или соединениями, чтобы найти применение в магнитных биосенсорах и восстановлении хряща [246].

РАА-гидрогели являются привлекательными для внутрисуставного применения благодаря их биосовместимости, способности поддерживать рост клеток и регенерацию тканей, а также механическим свойствам, которые могут быть адаптированы для имитации свойств нативного хряща. РАА-гидрогели обладают

рядом преимуществ по сравнению с НА и PVA для внутрисуставного лечения ОА [319]. PAA-гидрогели обладают более высокой механической прочностью, что делает их более устойчивыми к разложению и подходящими для длительного лечения ОА. Также гидрополимеры обладают более высокой способностью к загрузке и высвобождению лекарственного средства, что обеспечивает лучшую по эффективности и длительности доставку лекарственного средства [30]. Кроме того, PAA-гидрогели могут быть адаптированы с учетом специфических физических и химических свойств, таких как способность к гидратации и биодegradации, что делает их легко настраиваемыми для различных потребностей врача или пациента [246].

#### 4.2.4. Полиакриламидные гидрогели

РААм-гидрогели — это мягкие гелеобразные материалы, изготовленные из РААм, разновидности полимера. Методы производства и полимеризации РААм-гидрогелей абсолютно аналогичны используемым при получении PAA-гидрогелей. Например, Ж. Зичен и др. (*англ.* Zh. Zicheng et al.; 1987) использовали радиационные методы для получения РААм-гидрогелей [290], в то время как П. Сонг и др. (*англ.* P. Song et al.; 2007) получили гидрофобно модифицированные РААм-гидрогели путем прививки глицидилметакрилата [318]. Некоторые исследователи использовали низкомолекулярные гидрогелаторы в качестве шаблонов для улучшения механических свойств РААм-гидрогелей [177], а другие синтезировали необходимые гидрополимеры, состоящие из РААм и полианилина, путем межфазной полимеризации, что является более экономичной и эффективной технологией получения материала [199].

В медицине РААм-гидрогели находят широкое применение благодаря своим уникальным свойствам. Гидрополимеры могут быть использованы в качестве системы доставки лекарств благодаря их способности инкапсулировать и высвобождать лекарства

в течение определенного периода времени. Биосовместимость и механические свойства РААм-гидрогелей дают возможность их применения в тканевой инженерии в качестве каркасов для поддержки роста клеток и тканей в лаборатории в целях их последующей трансплантации пациентам [285, 351].

Благодаря их способности впитывать и удерживать большое количество жидкости РААм-гидрогели можно использовать в качестве основы для раневых повязок, помогая сохранить раны увлажненными и способствуя процессу заживления. Однако известно также, что РААм-гидрогели, по сравнению с PEG и PAA, менее совместимы с биологическими тканями. Это означает, что они могут вызывать иммунный ответ при использовании в организме, что может ограничить их применение в медицине [113].

Одним из основных недостатков HA- и PAA-гидрогелей является их ограниченная амортизирующая способность, что снижает их эффективность в уменьшении боли и воспаления в суставе. Кроме того, механические свойства этих гидрополимеров могут не соответствовать естественным свойствам сустава, что со временем приводит к дискомфорту и непродолжительной результативности вискосупплементации. РААм-гидрогели обладают высокой степенью набухания и более мягкими механическими свойствами, что придает изделиям из них лучшую амортизацию и поглощение ударов [124].

РААм-гидрогели также обладают высокой лекарственной нагрузочной способностью и возможностью контролировать высвобождение препарата, обеспечивая длительное облегчение боли и уменьшая травматичность и стоимость лечения [34]. Дж. Джун и др. (*англ.* J. Jun et al.; 2011), Ж. Пан-Ху (*англ.* Zh. Pang-Hu; 2015) обнаружили, что контролируемое высвобождение IL-1ra из РААм-гидрогелей ингибирует экспрессию MMPs в хондроцитах дегенеративного трансформированного гиалинового хряща [184, 185]. Кроме того, такие гидрополимеры могут быть легко модифицированы для придания им определенных физических и химических свойств, что делает их легко настраиваемыми для различных целей применения [247].

### 4.2.5. Полиуретановые гидрогели

PU-гидрогели — это трехмерные сети гидрофильных полимеров, применяемые в различных отраслях, включая медицину. Такие гидрополимеры получают реакцией полиизоцианата с полиолом, в то время как другие гидрогели (PEG и PAAm) — с использованием различных методов и исходных материалов. PU-гидрогели известны своей механической прочностью, долговечностью и универсальностью. Также они могут изготавливаться в различных формах и размерах, а их свойства могут быть легко адаптированы в соответствии с требованиями конкретного применения [312].

При производстве PU-гидрогелей тип и соотношение используемых полиизоцианата и полиола можно варьировать для управления свойствами гидрогеля: содержанием воды, эластичностью и способностью к набуханию. Условия реакции (температуру и давление) также можно регулировать, чтобы влиять на свойства конечного гидрополимера. PU-гидрогели могут быть образованы способом, называемым сшиванием, которое происходит, когда PU химически сшивается сшивающими агентами. Этот процесс приводит к образованию гелеобразной сетки, которая является биосовместимой и может поглощать и удерживать влагу [289].

В медицине PU-гидрогели имеют широкий спектр применения, включая уход за ранами, доставку лекарств и тканевую инженерию [64]. Также гидрополимеры используются в качестве каркасов для роста клеток и тканей, для доставки лекарственных средств и других терапевтических средств.

Врачи и исследователи обнаружили несколько ограничений в использовании биологических и химических гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА. Они включают в себя ограниченную нагрузку на лекарства, недостаточную механическую прочность и небольшую продолжительность действия, что может привести к необходимости частых инъекций и снижению соответствия пациента. Кроме того, некоторые гидрогели могут вы-

зывать побочные иммунные реакции у пациентов, приводящие к воспалению и дискомфорту в суставе.

Разработка PU-гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА начала устранять эти ограничения и обеспечивать более эффективный и длительный вариант лечения для пациентов [222]. PU-гидрогели имеют несколько преимуществ по сравнению с другими гидрополимерами, включая более высокую загрузку лекарственного средства, длительное высвобождение лекарственного средства и улучшенную механическую прочность [96]. Эти свойства позволяют повысить эффективность и долговечность обезболивания, уменьшая необходимость частых инъекций и повышая комплаенс пациента [154].

Кроме того, применение PU-гидрогелей может способствовать снижению риска побочных иммунных реакций, поскольку они являются небиологическими и неиммуногенными материалами [57]. Это делает их более безопасным и надежным вариантом лечения для пациентов.

## 5. Современные методы применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита

В связи с обеспечением безболезненности при выполнении локомоторной функции эволюционно сложилось так, что в нормальном суставном хряще отсутствуют нервные волокна и капилляры, т.е. эта ткань относится к брадитрофной. Трофика суставного хряща обеспечивается только за счет осмоса из синовиальной жидкости и ее циркуляции между суставной полостью и ЕСМ под давлением, создаваемым периодической механической нагрузкой [132, 242]. В связи с этим синтетическая и митотическая активность хондроцитов незначительная — регенераторные процессы даже при незначительном стрессе не компенсируют потери хрящевой ткани. Отсутствие надхрящницы исключает не только активное аппозиционное образование ЕСМ, но и миграцию новых хондробластов из периферической крови. Таким образом, единственным источником незначительного количества новых клеток остается микроциркуляторное русло субхондральной кости.

Из-за низкой регенеративной способности и незначительных функциональных резервов хрящевой ткани цель лечения ОА заключается в облегчении симптомов, улучшении функции суставов и замедлении деформации суставов. По этой причине большинство методик является симптоматическими и (или) патогенетическими, не влияя на этиологию заболевания [35, 89, 174, 306]. Современное лечение включает в себя наруж-

ные и местные лекарственные средства, физиотерапию, ортезирование и изменения в образе 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 целенаправленное и более эффективное воздействие. Гидрогели для внутрисуставного применения имеют несколько преимуществ по сравнению с прочими средствами, например, биосовместимость, способность поглощать и удерживать большое количество воды, а также меньшее число побочных эффектов [30, 43, 337]. Кроме того, они способны имитировать механические и биологические свойства синовиальной жидкости и суставных тканей. Подобное использование гидрогелей при лечении ОА является минимально инвазивным и способно уменьшить необходимость в травматичном хирургическом вмешательстве.

Для внутрисуставного лечения ОА существует два типа гидрогелей: инъекционные и имплантируемые.

Инъекционные гидрогели — это предварительно изготовленные гидрогели, готовые к введению в полость сустава с заранее определенным составом и механическими свойствами, которые не требуют какой-либо дальнейшей обработки или настройки после их введения. Такой подход выгоден тем, что он минимально инвазивен и может быть выполнен быстро и легко.

Инъекционные гидрогели могут быть использованы для протезирования синовиальной жидкости, доставки и замедленного высвобождения лекарств или иных терапевтических агентов непосредственно в пораженный сустав. Разновидности гидрогелей с полимеризацией *in situ* позволяют целенаправленно пломбировать хрящевые дефекты под контролем визуализирующего оборудования [235, 309].

Однако одним из его недостатков является то, что свойства гидрогеля могут быть не оптимизированы для конкретного пациента

или сустава. Для решения этой задачи и была разработана концепция биосовместимых имплантатов с заданными свойствами на основе простых и комбинированных гидрогелевых субстанций.

Имплантируемые изделия на основе гидрогелей для лечения ОА отличаются от инъекционных гидрополимеров подходом к лечению сустава, способом доставки и установки конструкции. Процесс их формирования происходит вне полости сустава, а конструкции, изготовленные из них, можно использовать для замены или восстановления поврежденного хряща в суставах, пораженных ОА. Эти гидрогели могут обеспечить близкую к нормальной амортизирующую суставную поверхность, которая уменьшит боль и улучшит функцию сочленений [22, 118, 164].

Как инъекционные гидрогели, так и имплантируемые изделия на основе гидрогелей имеют свои преимущества и недостатки, и выбор того, что использовать, будет зависеть от конкретных потребностей пациента и тяжести дефекта сустава. Инъекционные гидрогели более удобны и минимально инвазивны, что делает их хорошим выбором для пациентов с ОА легкой и умеренной степени тяжести. Имплантируемые изделия на основе гидрогелей могут обеспечить более эффективное лечение пациентов с тяжелыми дефектами суставов и являются хорошим выбором для пациентов, которым невозможно выполнить операцию по реконструкции или замене сустава.

### **5.1. Инъекционные гидрогели**

Инъекционные гидрогели предоставляют несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения ОА, включая их биомиметические свойства, биосовместимость и способность доставлять терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав, при этом длительно обеспечивая их постоянную концентрацию.

Инъекционные гидрогели для лечения ОА могут быть стратифицированы на основе их свойств, механизма действия и целей применения, хотя возможна и комбинация этих критериев в одном медицинском изделии или устройстве.

### 5.1.1. Синовиальный протез (вискосупплементация)

Инъекционный гидрогелевый синовиальный протез является первым предложенным вариантом инъекционного внутрисуставного лечения симптомов ОА, нарушающих гомеостаз синовиальной жидкости, снижая ее способность смазывать суставные поверхности и поглощать импульсную механическую нагрузку [314].

Вискосупплементация представляет собой введение шприцом через пункционную иглу гелеобразного вещества непосредственно в пораженный сустав для замены поврежденной синовиальной жидкости [115].

В медицинской практике обычно применяются гидрогели на основе НА, а также PEG, PVA и PAAm. Эти материалы после введения равномерно распределяются по суставу, затем быстро биodeградируют и удаляются из организма в течение нескольких недель. В отличие от всех перечисленных лишь PAAm-гидрогели интегрируются с внутренним слоем синовиальной оболочки и могут сохраняться в течение двух лет [78, 108, 115, 169].

Однако чаще всего для создания синовиальных протезов используют НА, которая является естественным компонентом внутрисуставной жидкости, а также другие натуральные материалы, такие как коллаген, альгинаты или хитозан.

Это пример лишь некоторых из многочисленных гидрогелей, используемых для замещения синовиальной жидкости. Выбор конкретного гидрогеля для вискосупплементации зависит от ее целей [5].

### 5.1.2. Системы доставки лекарственных средств

Целенаправленная доставка препаратов, включенных в гидрогель, является одним из вариантов местного лечения ОА. В контексте патогенеза ОА гидрогель может быть использован для доставки и дозированного выделения хондропротективных, противовоспалительных или обезболивающих препаратов непосредственно в пораженный сустав [19, 102, 139]. Это позволяет лечить ОА с уменьшенным риском побочных эффектов по сравнению с традиционным системным применением медикаментов.

В качестве основы системы доставки лекарственных средств используются НА-, PEG-, PVA- и PAAm-гидрогели. Они являются биосовместимыми и биоразлагаемыми, что делает их популярным вариантом для доставки лекарств в полость сустава. Постепенное высвобождение из гидрогеля обеспечивает постоянную концентрацию терапевтического средства в суставе. Например, PAAm отличаются самым медленным высвобождением медикаментов, что делает их полезным инструментом для долговременной доставки [212].

Способ, используемый для интеграции лекарственного средства в систему доставки гидрогеля, будет зависеть от конкретной комбинации лекарственного средства и гидрогеля, а также желаемого профиля высвобождения [23, 30, 103, 141]. Выбор метода интеграции активного вещества с гидрогелем зависит от характеристик вводимого препарата и свойств гидрогеля. Так, для гидрофильных лекарств может быть использована вода, в то время как для гидрофобных медикаментов подойдут органические растворители. Далее лекарственный раствор смешивают с гидрогелем и проводят процесс полимеризации, который осуществляется с учетом ряда факторов, включая растворимость и стабильность медикамента, а также способность гидрогеля к постепенному высвобождению лекарства [200].

Помимо рутинного смешивания лекарственные средства могут быть интегрированы в системы доставки на основе гидрогеля для лечения ОА несколькими способами. Например, лекар-

ственное средство может быть физически включено в гидрогель в процессе синтеза. Это гарантирует, что препарат равномерно распределяется по всей гидрогелевой матрице и может высвободиться постепенно с течением времени [334]. Также препарат может быть интегрирован в гидрогель с использованием различных методов, таких как микрокапсулирование или коацервация. Это помогает защитить лекарственное средство от разложения и обеспечивает контролируемое высвобождение терапевтического средства [305]. Лекарственное средство может быть адсорбировано на поверхности гидрогеля. Обычно это достигается путем замачивания гидрогеля в растворе, содержащем лекарственное средство, что позволяет последнему адсорбироваться на поверхности гидрогеля. Медикаменты могут быть загружены в гидрогель путем набухания гидрогеля в растворе, содержащем лекарственное средство. Затем гидрогель впитает лекарственное средство, обеспечивая его контролируемое высвобождение с течением времени.

Нагруженный терапевтическим агентом гидрогель может быть введен в полость сустава через иглу или катетер. После введения гидрогель благодаря своей гидрофильности имитирует внутреннюю среду сустава, а за счет структуры и адгезивных свойств удерживается на месте введения. Лекарственное средство со временем постепенно высвобождается в процессе биодеградации, когда гидрогель разрушается или растворяется внутрисуставными ферментами, или вследствие диффузии молекул препарата [103]. Скорость их выведения из матрицы и распространения в полости сустава зависит от размера и структуры гидрогеля, а также свойств молекул лекарственного средства, таких как их размер, полярность и заряд [6].

Этот подход к введению препарата имеет несколько преимуществ по сравнению с пероральным или парентеральным введением за счет повышения местной концентрации терапевтического агента, продолжительности терапевтического эффекта и уменьшения его системного воздействия на организм пациента.

### 5.1.3. Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы

Инъекционные гидрогели представляют собой перспективное направление в медицине, позволяющее доставлять биологически активные молекулы непосредственно в пораженные ткани. Эти молекулы, включая цитокины, пептиды и факторы роста, играют ключевую роль в регуляции клеточных процессов, таких как рост, дифференцировка и воспаление. Их интеграция в гидрогели усиливает терапевтический эффект, способствуя регенерации тканей и уменьшению воспалительных процессов [189].

Гидрогели могут быть адаптированы для удовлетворения индивидуальных потребностей пациентов, обеспечивая оптимальную концентрацию и активность включенных молекул, что позволяет точно настроить лечение, направленное на восстановление суставных тканей и уменьшение симптомов ОА. Например, факторы роста, такие как PDGF и TGF- $\beta$ , стимулируют рост хондроцитов и формирование нового хряща, в то время как цитокины, например IL-1 $\alpha$ , могут снижать воспаление и боль [21, 32]. Однако для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности таких подходов требуются дополнительные исследования.

Загрузка биологически активных молекул в матрицу гидрогеля для внутрисуставного введения происходит в процессе его приготовления [255]. 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 затвердевания. Молекулы попадают в ловушку в гидрогелевой матрице по мере ее формирования и высвобождаются путем диффузии, когда гидрогель вступает в контакт с окружающей жидкостью [197].

Ковалентное связывание включает в себя химическое связывание биологически активных молекул с гидрогелевой матрицей с использованием реакционноспособных функциональных групп.

Этот метод позволяет контролировать высвобождение молекул с течением времени, поскольку ковалентные связи между молекулами и гидрогелевой матрицей медленно разрушаются [334].

Электростатическое взаимодействие включает в себя включение заряженных групп в гидрогелевую матрицу и использование этих групп для привлечения и связывания противоположно заряженных биологически активных молекул. 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 [342]. Метод также должен гарантировать, что биологическая активность молекул не будет разрушена в процессе загрузки.

#### 5.1.4. Нагруженные клетками гидрогели

Использование гидрогелей, нагруженных живыми клетками, для внутрисуставного лечения ОА до сих пор является областью активных исследований [32, 178].

Загрузка клеток в гидрогель для внутрисуставной инъекции представляет собой сложный технический процесс, состоящий из нескольких этапов: приготовление гидрогеля, сбор и подготовка инкапсулируемых клеток, их интеграция с гидрогелем [192].

На первом этапе синтезируется гидрогель из природных или синтетических полимеров, таких как коллаген, НА, хитозан или PEG. Гидрогель должен обладать свойствами, подходящими для внутрисуставной инъекции: биосовместимостью, способностью к биологическому разложению, соответствующими механическими свойствами [192].

Следующий шаг включает в себя сбор и подготовку клеток, которые будут загружены в гидрогель. Тип используемых клеток

зависит от конкретного применения, но обычно используются МСК. Клетки собираются или выращиваются в культуре для получения требуемого количества с соблюдением всех норм асептики [357]. Перед инкапсуляцией клетки должны быть оценены на предмет жизнеспособности и функциональности. Заключительный этап представляет добавление клеток в гидрогель до его затвердевания.

Заключительный этап представляет собой смешивание клеток с гидрогелем путем добавления клеток в гидрогель до его затвердевания.

После инъекции в полость сустава неполимеризованного гидрогеля под воздействием местных или индуцированных физико-химических факторов он полимеризуется *in situ*, образуя матрицу, способную поддерживать рост клеток и восстановление тканей [198].

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 [196].

Однако существуют также некоторые проблемы, связанные с использованием неполимеризованных гидрогелей. Например, гидрогель должен быть введен точно и быстро, прежде чем он полимеризуется, что может быть трудно достичь в клинических условиях [363]. Кроме того, существуют риски миграции инъецированных клеток из гидрогеля или их нежелательных взаимодействий с иммунной системой пациента.

В целом использование инъекционных гидрогелей с полимеризацией *in situ* для заполнения дефектов хряща при ОА обеспечивает минимально инвазивный подход к восстановлению и регенерации хряща. Следует отметить, что, хотя гидрогели с полимеризацией *in situ* показали многообещающие результаты в лабораторных исследованиях и на животных, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять долгосрочные эффекты этого вида лечения у людей и определить его безопасность и эффективность.

### 5.1.5. 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 поляризовать с образованием гидрогелевого каркаса точно в локации повреждения суставной поверхности [194]. Процесс полимеризации может быть инициирован различными механизмами: температурой, рН или светом. Это вызывает затвердевание полимера и образование стабильной матрицы в месте дефекта.

Целью таких инъекцируемых 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 [339]. Полученный каркас может не только обеспечить механическую поддержку пораженного сустава, а также высвобождать предварительно включенные в его состав лекарственные средства или биологически активные молекулы, способствуя регенерации тканей и уменьшению воспаления [338].

Использование полимеризующихся *in situ* материалов для заполнения дефектов хряща при ОА имеет несколько преимуществ:

- 1) точный контроль размера и формы дефекта;
- 2) доставка лекарств или факторов роста к месту дефекта;
- 3) избежание инвазивной хирургии [28].

Для заполнения дефектов хряща при ОА инъекционным способом в качестве основы наиболее часто используют следующие гидрогели: НА, PVA, на основе хитозана. Нанесение этих гидрогелей состоит из нескольких этапов:

1) приготовление — предшественника гидрогеля получают путем смешивания компонентов в определенном соотношении и регулировки вязкости по мере необходимости;

2) инъекция — предшественник гидрогеля вводится в пораженный сустав с использованием минимально инвазивной техники. Процесс пломбирования можно визуализировать, применяя

специальное оборудование, например артроскоп или ультразвуковой сканер;

3) полимеризация — предшественник гидрогеля быстро полимеризуется в гелеобразное вещество в полости сустава, заполняя дефект хряща. При заполнении дефекта гидрогелевая основа легко моделируется с учетом его формы и объема. Кроме того, полимеризация гидрогеля *in situ* позволяет придать пломбе механические свойства, аналогичные свойствам натурального хряща, обеспечивая немедленное облегчение симптоматики, характерной для ОА;

4) мониторинг — пациент находится под наблюдением на предмет любых побочных эффектов, эффективность лечения оценивается с течением времени.

Однако успех этого подхода зависит от способности полимера интегрироваться с окружающей тканью и обеспечивать адекватную механическую поддержку сустава. Этот тип лечения может быть дополнением к более инвазивным хирургическим процедурам, таким как артроскопический дебридемент, мозаичная хондропластика или микрофрактурирование субхондральной кости.

## 5.2. Имплантируемые гидрогели

Имплантаты на основе гидрогелей представляют собой перспективное решение в лечении ОА, поскольку они способны имитировать механические и биологические характеристики тканей. Эти медицинские изделия могут быть имплантированы в патологически измененный сустав, обеспечивая амортизацию и стабильность в нем.

Гидрогелевый материал может действовать как заменитель разрушенного хряща, восстанавливая конгруэнтность и уменьшая прямой контакт между суставными концами костей [163]. Кроме того, некоторые устройства могут быть произведены

с дополнительной функцией создания каркаса для хрящевых или мезенхимальных стволовых клеток, а также возможностью высвобождения лекарств или биологически активных молекул, которые способствуют заживлению и регенерации поврежденных тканей сустава [190].

Имплантаты на основе гидрогелей обычно создаются по индивидуальным параметрам пациента и требуемого лечения, позволяя настроить их механические свойства, состав и размеры. В отличие от инъекционных гидрогелей, процесс изготовления и полимеризации этих изделий происходит вне сустава, а установка осуществляется под контролем визуализации во время артроскопии или артротомии [187, 195]. Несмотря на то, что этот метод более инвазивен и требует длительного восстановления, он позволяет оптимизировать гидрогелевую конструкцию для удовлетворения специфических потребностей пациента, обеспечивая более эффективное лечение.

Для внутрисуставного лечения ОА разработано множество типов имплантируемых изделий, различающихся не только по составу материалов, но и по целям применения.

### 5.2.1. Суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием

Суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием представляют собой тип медицинского устройства, покрытого слоем гидрогеля, сходного с тканью человека по своим физическим и биологическим свойствам. Эти медицинские устройства используются для лечения последствий травм и ортопедических заболеваний опорно-двигательного аппарата [169]. В настоящее время гидрогелевые покрытия обычно используют для улучшения биосовместимости ортопедических имплантатов, уменьшения воспаления и предотвращения образования сращений и перипротезного фиброза [135, 160].

Перспективная концепция использования имплантатов с гидрогелевым покрытием для лечения ОА предполагает сочетание преимуществ как биосовместимых гидрогелей, так и традици-

онных суставных имплантатов. Гидрогели мягкие и эластичные, они способны сформировать смазывающую поверхность, которая уменьшает трение между имплантатом и окружающими тканями, что не только улучшает функцию имплантата, продлевает срок его службы, но и обеспечивает более естественное ощущение пациентом при движении [83, 135]. В то же время традиционные суставные имплантаты обеспечивают прочное и долговечное решение для улучшения функции сустава [4, 244, 355].

Например, в работе, опубликованной в журнале *Biomaterials* в 1993 г., оценивалось использование покрытого гидрогелем имплантата для тотального эндопротезирования коленного сустава в доклинической модели. Исследование показало, что гидрогелевое покрытие уменьшает износ имплантата и улучшает смазывающие свойства сустава, что приводит к более естественному ощущению сустава и потенциально продлевает срок службы имплантата [165].

В работе, опубликованной в журнале *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* в 2010 г., изучалось использование гидрогелевого покрытия на имплантате для замены плечевого сустава [259]. Исследование показало, что гидрогелевое покрытие уменьшает трение и износ имплантата, что приводит к улучшению функции суставов и уменьшению боли у пациентов.

Кроме того, некоторые суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием обладают дополнительной опцией в виде высвобождения лекарственных средств, например антибиотиков [74], или факторов роста, которые могут способствовать приживлению и адаптации искусственного сустава. Имеются случаи клинического применения имплантатов мениска с гидрогелевым покрытием для обеспечения амортизирующего эффекта и уменьшения трения в суставе [163, 302].

### 5.2.2. Гидрогелевые каркасы

Гидрогелевый каркас (*англ.* Hydrogel Scaffold) предназначен для восстановления хрящевых и костно-хрящевых дефектов. Та-

кие каркасы могут быть имплантированы в пораженный сустав, способствуя росту нового хряща и обеспечивая поддержку сустава [287]. Изготовленные из синтетических или натуральных материалов, эти каркасы создают поддерживающую структуру для облегчения боли, улучшения функции сустава и стимулирования роста нового хряща [13, 148].

Каркасы для лечения ОА могут быть классифицированы на основе различных факторов, таких как их состав, структура и способ производства. Важно отметить, что эти классификации не являются взаимоисключающими — один каркас может принадлежать к нескольким категориям. Кроме того, поскольку разработка каркасов для лечения ОА является активной областью современных биотехнологических исследований, то по мере разработки и тестирования новых типов каркасов могут появиться новые классификации [48].

Наиболее распространена классификация на основе материалов, используемых при их производстве, например, синтетические полимеры, природные полимеры и композитные материалы.

На основе структуры и конструктивного исполнения имплантаты могут быть разделены на пористые каркасы, каркасы из нановолокон и тканые (или вязаные) каркасы.

В свою очередь, среди методов, используемых при их производстве, выделяют 3D-печать, электроформование, формование и самосборку. Ряд авторов предлагает систематизацию по основной выполняемой функции, включая опорные каркасы, каркасы с клеточным наполнением и каркасы, высвобождающие лекарственное средство [262, 358].

По количеству слоев из отличающихся материалов, но формирующих единое изделие каркасы подразделяют на однослойные и многослойные. Каркасы могут быть классифицированы на основе количества слоев, из которых они состоят. Строительные леса могут иметь один, два или три слоя; каждый тип строительных лесов обладает уникальными свойствами, которые делают их хорошо подходящими для различных применений [143, 304].

Однослойные каркасы состоят из одного слоя материала и предназначены для обеспечения одной конкурентной функции, напри-

мер механической поддержки или доставки лекарств. Эти каркасы просты по конструкции и ограничены в своей способности комплексно протезировать несколько функций сочленения [261, 317].

Многослойные каркасы состоят из нескольких различных материалов, отличающихся по своим свойствам и выполняющих специализированные задачи. Использование таких каркасов для лечения ОА основано на идее, что разные слои каркаса могут обеспечивать разные преимущества и функции. Например, один слой может обеспечивать механическую поддержку, в то время как другой — выделять факторы роста или лекарственные препараты, способствующие росту нового хряща. Многослойные каркасы предназначены для обеспечения более комплексного подхода к лечению ОА, затрагивающего множество аспектов заболевания в рамках одного имплантата [313].

Многослойные каркасы, имея несколько слоев с отличающимися механическими свойствами, потенциально могут улучшить результаты по сравнению с однослойными, а также повысить общую производительность и долгосрочную стабильность. Это делает их привлекательными материалами для использования в качестве каркасов в области инженерии хрящевой ткани [231].

Часть имплантируемых конструкций, состоящих из гидрогелей, может быть использована для доставки клеток и факторов роста или других терапевтических агентов в пораженный сустав для ускорения регенерации хряща и замедления развития ОА.

Каркасы на основе гидрогеля могут быть имплантированы в сустав при минимально инвазивной процедуре и способны предложить менее травматичную альтернативу хирургическим вмешательствам, таким как операция по замене суставов.

### 5.2.3. Конструкции на основе гидрогеля для тканевой инженерии

За последнее десятилетие значительно увеличилось количество научных публикаций, описывающих опытное применение конструкций для тканевой инженерии, созданных в биореакторе

на основе одно- или многослойных гидрогелевых каркасов [168]. Биореакторы обеспечивают контролируемую среду для культивирования клеток и формирования тканей, позволяя использовать специфические свойства и характеристики гидрогелевых каркасов [53].

Использование биореакторов может привести к получению гидрогелевых каркасов с улучшенными свойствами и характеристиками, что приведет к лучшим результатам для пациентов с ОА. Например, в исследовании, опубликованном 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 [93].

По клеточному составу каркасы можно разделить на бесклеточные гидрогелевые каркасы [147], которые могут быть модифицированы факторами роста или другими биоактивными молекулами, и гидрогели совместного культивирования (*англ. Co-culture*) [281]. Вторые создаются путем одновременного культивирования на каркасе различных типов клеток, например хондроцитов и МСК. Подобные каркасы поддерживают рост и дифференцировку нескольких типов клеток, приводя к образованию функциональной (гиалиновой) хрящевой ткани.

Часть имплантируемых конструкций, состоящих из гидрогелей, может быть использована для доставки клеток и факторов роста или других терапевтических агентов в пораженный сустав для ускорения регенерации хряща и замедления развития ОА. Идея, лежащая в основе этого типа каркаса, заключается в том, что клетки будут расти и размножаться, что приведет к образованию нового хряща в суставе [317]. Гидрогели, являясь мягкими и гидратированными полимерными материалами, имитируют механические и физические свойства естественного ЕСМ суставного хряща. Мягкая и деформируемая природа гидрогелей обеспечивает эффективную передачу механических сигналов от гидроге-

левой матрицы к клеткам. Хондроциты, внедренные в гидрогели, способны воспринимать механические нагрузки из окружающей матрицы и реагировать на них, генерируя сигналы, которые регулируют их собственные функции [171]. Этот процесс, известный как механотрансдукция, обозначает преобразование механической энергии в клеточные реакции через сигнальные пути, что при лечении ОА может представлять особый интерес.

Производственный процесс создания гидрогелевой конструкции для тканевой инженерии обычно включает в себя несколько этапов [360]:

1) создают гидрогель из природного материала, например, коллагена, НА или альгината. Гидрогель может быть модифицирован факторами роста или другими биоактивными молекулами для усиления его терапевтических свойств [117];

2) на гидрогелевый каркас высевают клеточную культуру хондроцитов или других клеток, относящихся к хрящевой ткани. Клетки культивируют в биореакторе, который обеспечивает контролируемую среду для роста и дифференцировки клеток. Биореактор может быть сконструирован таким образом, чтобы имитировать механические силы, присутствующие в соединении, такие как сжатие и напряжение сдвига;

3) в процессе культивации клетки созревают и начинают продуцировать молекулы ЕСМ, такие как коллаген и протеогликаны, которые необходимы для формирования функциональной хрящевой ткани [54];

4) 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;

5) гидрогелевый каркас имплантируется в сустав, где он может способствовать регенерации хряща и уменьшить воспаление. Каркас может быть сконструирован так, чтобы постепенно разрушаться с течением времени, позволяя вновь сформированной ткани интегрироваться с окружающей тканью сустава.

Исследования *in vivo* на животных моделях показали многообещающие результаты для использования гидрогелевых структур для внутрисуставного лечения ОА. Важно отметить, что эта область все еще находится на ранних этапах и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять потенциальные выгоды и ограничения этого подхода [366].

Однако уже очевидно, что гидрогели за счет своих механических и химико-биологических свойств формируют подходящую среду для роста и дифференцировки хондроцитов и иных клеток. Разработка биореакторов, которые способны создавать контролируемую среду с параметрами, аналогичными естественным внутрисуставным, значительно улучшает качество гидрогелевых конструкций для тканевой инженерии хряща. В свою очередь, использование факторов роста и цитокинов может усилить их регенеративный потенциал.

#### 5.2.4. Устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D-принтере

Такие устройства изготовлены с использованием технологии 3D-печати из гидрогелевых материалов и предназначены для имплантации непосредственно в пораженный сустав. Они могут быть одно- и многослойные и сконструированы таким образом, чтобы соответствовать форме и размеру дефекта [14]. Комплексные каркасы могут быть напечатаны в комбинации из различных гидрогелевых материалов или других биосовместимых материалов, таких как металлы или керамика. После печати каркас необходимо полимеризовать ультрафиолетовым излучением или нагревом [100].

Технология 3D-печати позволяет создавать устройства с высокой степенью индивидуализации, которые могут быть адаптированы к конкретным потребностям пациентов. Такие устройства могут соответствовать форме и размеру сустава, а также включать в себя специфические биоактивные молекулы или другие терапевтические агенты [20].

В исследовании, опубликованном в *Journal of Biomedical Materials Research Part A* в 2021 г., сообщается о гидрогелевом каркасе, напечатанном на 3D-принтере из биочернил, состоящих из GelMA и HA. Каркас изготовлен для регенерации хряща при ОА. Исследователи показали, что каркас поддерживал рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro* и при имплантации в крысиную модель ОА стимулировал регенерацию хряща и уменьшал воспаление [274].

В работе, опубликованной в журнале *Materials Science and Engineering* в 2020 г., сообщается о разработке гидрогелевого каркаса из PEGDA, также изготовленного с применением технологии 3D-печати. Исследователи доказали, что каркас обладает подходящими механическими свойствами и способен поддерживать рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro*. При имплантации в крысиную модель ОА каркас значительно снижает воспалительные процессы и способствует восстановлению хрящевой ткани в суставе [322].

В исследовании, опубликованном в *Advances in Materials* в 2019 г., сообщается о разработке гидрогелевого каркаса из PEGDA и HA для внутрисуставного лечения ОА. Каркас напечатан на 3D-принтере для имитации механических свойств нативного хряща, но перед имплантацией был загружен хондроцитами [332].

В целом эти работы демонстрируют потенциал технологии 3D-печати для создания устройств на основе гидрогеля для внутрисуставного лечения ОА. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы оптимизировать дизайн и свойства этих устройств и оценить их безопасность и эффективность у пациентов.

## Заключение

Согласно текущим исследованиям и разработкам, гидрогели демонстрируют перспективность в качестве потенциального материала для лечения ОА. Обладание уникальным комплексом физических и механических свойств, высокое содержание воды, биосовместимость и возможности доставки лекарств делают их привлекательным вариантом для замены и ремонта суставов. Однако все еще существуют некоторые ограничения, связанные с использованием гидрогелей для лечения ОА, такие как ограниченная механическая прочность, неполная резорбция, плохая стабильность и стоимость.

В целом современные возможности использования гидрогелей для лечения ОА многообещающие, но необходимы дополнительные исследования и разработки, чтобы полностью оптимизировать их дизайн и состав для клинического использования. Это потребует лучшего понимания основных механизмов ОА и конкретных требований гидрогелей для замены и восстановления суставов. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования на животных моделях и клинические испытания для полной оценки безопасности и эффективности гидрогелей для лечения ОА.

Будущие исследования гидрогелей для лечения ОА могут включать в себя следующее:

- 1) разработка новых гидрогелевых композиций с улучшенными свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и способность доставлять лекарства;
- 2) исследование долгосрочных эффектов лечения гидрогелем, включая безопасность и эффективность с течением времени;

3) сравнение методов лечения ОА гидрогелем с другими, такими как инъекции лекарственных препаратов в сустав или хирургическое вмешательство;

4) определение оптимального метода введения, дозировки и продолжительности лечения гидрогелями;

5) разработка методов визуализации или диагностики для лучшего мониторинга прогрессирования ОА и реакции на лечение гидрогелями;

6) исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе полезного действия гидрогелей при лечении ОА.

## Библиографический список

1. Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине / Г. К. Абилова, Д. Н. Махаева, Г. С. Ирмухаметова, В. В. Хуторянский // Вестник КазНУ. Серия химическая. — 2020. — Т. 97, № 2. — С. 16–28. — DOI: <https://doi.org/10.15328/cb1100>.
2. **Мамытбеков, Г. К.** Синтез, структура и механические свойства композиционных гидрогелей медицинского назначения / Г. К. Мамытбеков, Ж. И. Бексултанов, В. И. Банных // Вестник КазНУ. Серия химическая. — 2022. — № 1. — С. 30–42. — DOI: <https://doi.org/10.15328/cb1264>.
3. Современные подходы к медицинскому использованию сополимерных рН-и температурно-чувствительных гидрогелей (обзор) / В. А. Кузнецов, П. О. Кущев, И. В. Останкова [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. — 2020. — Т. 22, № 4. — С. 417–429. — DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/3113>.
4. 3D Printed Chitosan-Gelatine Hydrogel Coating on Titanium Alloy Surface as Biological Fixation Interface of Artificial Joint Prosthesis / X. Wu, S. Liu, K. Chen [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. — 2021. — Vol. 182. — P. 669–679. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.046>.
5. A Composite Device for Viscosupplementation Treatment Resistant to Degradation by Reactive Oxygen Species and Hyaluronidase / E. Toropitsyn, M. Pravda, D. Rebenda [et al.] //

- Journal of Biomedical Materials Research — Part B: Applied Biomaterials. — 2022. — Vol. 110, Iss. 12. — P. 2595–2611. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35114>.
6. A Hyaluronic Acid-Based Formulation with Simultaneous Local Drug Delivery and Antioxidant Ability for Active Viscosupplementation / P. Makvandi, F. Della Sala, M. Di Genaro [et al.] // *ACS Omega*. — 2022. — Vol. 7, Iss. 12. — P.10039–10048. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05622>.
  7. A Hydrogel System Based on a Lactose-Modified Chitosan for Viscosupplementation in Osteoarthritis / F. Scognamiglio, A. Travan, I. Donati [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2020. — Vol. 248. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116787>.
  8. A Hydrophilic Polymer System Enhanced Articular Cartilage Regeneration In Vivo / N. Reissis, M. Kayser, G. Bentley, S. Downes // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 1995. — Vol. 6. — P. 768–772. — DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00134315>.
  9. A Mini Review on Hydrogels Classification and Recent Developments in Miscellaneous Applications / K. Varaprasad, G. M. Raghavendra, T. Jayaramudu [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. — 2017. — Vol. 79. — P. 958–971. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.096>.
  10. A Multicenter Study of Early Anti-inflammatory Treatment in Patients with Acute Anterior Cruciate Ligament Tear / C. Lattermann, C. A. Jacobs, M. Proffitt Bunnell [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. — 2017. — Vol. 45, Iss. 2. — P. 325–333. — DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546516666818>.
  11. A pH-Sensitive Oxidized-Dextran Based Double Drug-Loaded Hydrogel with High Antibacterial Properties / M. Zhang, G. Chen, M. Lei [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2021. — Vol. 182. — P. 385–393. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.169>.

12. A Review of the Designs and Prominent Biomedical Advances of Natural and Synthetic Hydrogel Formulations / D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva, R. M. Ribeiro-Costa // *European Polymer Journal*. — 2017. — Vol. 88. — P. 373–392. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.01.027>.
13. A Review on the Construction of Hydrogel Scaffolds by Various Chemically Techniques for Tissue Engineering / P. Nezhad-Mokhtari, M. Ghorbani, L. Roshangar, J. Soleimani Rad // *European Polymer Journal*. — 2019. — Vol. 117. — P. 64–76. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.004>.
14. A Stereolithography-Based 3D Printed Hybrid Scaffold for In Situ Cartilage Defect Repair / E. A. Aisenbrey, A. Tomaschke, E. Kleinjan [et al.] // *Macromolecular Bioscience*. — 2018. — Vol. 18, Iss. 2. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201700267>.
15. A Synthetic Hydrogel Composite with the Mechanical Behavior and Durability of Cartilage / F. Yang, J. Zhao, W. J. Koshtut [et al.] // *Advanced Functional Materials*. — 2020. — Vol. 30, Iss. 36. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202003451>.
16. A Thixotropic Polyglycerol Sebacate-Based Supramolecular Hydrogel as an Injectable Drug Delivery Matrix / H. Ye, C. Owh, S. Jiang [et al.] // *Polymers*. — 2016. — Vol. 8, Iss. 4. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym8040130>.
17. A Tough Polysaccharide-Based Cell-Laden Double-Network Hydrogel Promotes Articular Cartilage Tissue Regeneration in Rabbits / P. Baei, H. Daemi, F. Mostafaei [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. — 2021. — Vol. 418. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129277>.
18. **Abramson, S. B.** Developments in the Scientific Understanding of Osteoarthritis / S. B. Abramson, M. Attur // *Arthritis Research & Therapy*. — 2009. — Vol. 11, Art. No. 227. — DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2655>.
19. Active Viscosupplements for Osteoarthritis Treatment / G. M. Pontes-Quero, L. García-Fernández, M. R. Aguilar [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2019. —

- Vol. 49, Iss. 2. — P. 171–183. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.02.008>.
20. Additive Manufacturing of Hydrogel-Based Materials for Next-Generation Implantable Medical Devices / S. Y. Chin, Y. C. Poh, A. C. Kohler [et al.] // *Science Robotics*. — 2017. — Vol. 2, No. 2. — DOI: <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aah6451>.
  21. Adhesive Liposomes Loaded onto an Injectable, Selfhealing and Antibacterial Hydrogel for Promoting Bone Reconstruction / L. Liu, Y. Xiang, Z. Wang [et al.] // *NPG Asia Materials*. — 2019. — Vol. 11, Art. No. 81. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41427-019-0185-z>.
  22. Advanced Hydrogels for the Repair of Cartilage Defects and Regeneration / W. Wei, Y. Ma, X. Yao [et al.] // *Bioactive Materials*. — 2021. — Vol. 6, Iss. 4. — P. 998–1011. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.030>.
  23. Advancements in Hydrogel-Based Drug Sustained Release Systems for Bone Tissue Engineering / Y. Zhang, T. Yu, L. Peng [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. — 2020. — Vol. 11, Art. No. 622. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00622>.
  24. Advances of Injectable Hydrogel-Based Scaffolds for Cartilage Regeneration / J. Li, G. Chen, X. Xu [et al.] // *Regenerative Biomaterials*. — 2019. — Vol. 6, Iss. 3. — P. 129–140. — DOI: <https://doi.org/10.1093/rb/rbz022>.
  25. Advances of Stem Cell-Laden Hydrogels with Biomimetic Microenvironment for Osteochondral Repair / B. Xu, J. Ye, F. Z. Yuan [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2020. — Vol. 8, Art. No. 247. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00247>.
  26. **Alcaraz, M. J.** Emerging Therapeutic Agents in Osteoarthritis / M. J. Alcaraz, M. I. Guillén, M. L. Ferrándiz // *Biochemical Pharmacology*. — 2019. — Vol. 165. — P. 4–16. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.034>.
  27. Alginate-Based Hydrogels as Drug Delivery Vehicles in Cancer Treatment and Their Applications in Wound Dressing

- and 3D Bioprinting / F. Abasalizadeh, S. V. Moghaddam, E. Alizadeh [et al.] // *Journal of Biological Engineering*. — 2020. — Vol. 14, Art. No. 8. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s13036-020-0227-7>.
28. **Amini, A. A.** Injectable Hydrogels for Bone and Cartilage Repair / A. A. Amini, L. S. Nair // *Biomedical Materials*. — 2012. — Vol. 7, No. 2, Art. No. 024105. — DOI: <https://doi.org/10.1088/1748-6041/7/2/024105>.
  29. An Alginate-Poly(acrylamide) Hydrogel with TGF- $\beta$ 3 Loaded Nanoparticles for Cartilage Repair: Biodegradability, Biocompatibility and Protein Adsorption / E. Saygili, E. Kaya, E. Ilhan-Ayisigi [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2021. — Vol. 172. — P. 381–393. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.069>.
  30. An Overview of Hydrogel-Based Intra-Articular Drug Delivery for the Treatment of Osteoarthritis / Z. He, B. Wang, C. Hu, J. Zhao // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. — 2017. — Vol. 154. — P. 33–39. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.003>.
  31. Antibacterial Hydrogels / S. Li, S. Dong, W. Xu [et al.] // *Advanced Science*. — 2018. — Vol. 5, Iss. 5, Art. No. 1700527. — DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.201700527>.
  32. Anti-Inflammatory and Prochondrogenic In Situ-Formed Injectable Hydrogel Crosslinked by Strontium-Doped Bioglass for Cartilage Regeneration / Z. Cai, Y. Li, W. Song [et al.] // *ACS Applied Materials and Interfaces*. — 2021. — Vol. 13, Iss. 50. — P. 59772–59786. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c20565>.
  33. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review / R. Altman, A. Bedi, A. Manjoo [et al.] // *Cartilage*. — 2019. — Vol. 10, Iss. 1. — P. 43–52. — DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603517749919>.
  34. Antimicrobial-Loaded Polyacrylamide Hydrogels Supported on Titanium as Reservoir for Local Drug Delivery / I. E. Sille, D. E. Pissinis, N. S. Fagali [et al.] // *Pathogens*. — 2023. —

- Vol. 12, Iss. 2, Art. No. 202. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12020202>.
35. Application of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Concise Review / A.-T. Wang, Y. Feng, H.-H. Jia [et al.] // *World Journal of Stem Cells*. — 2019. — Vol. 11, Iss. 4. — P. 222–235. — DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i4.222>.
  36. Applications of Hydrogels with Special Physical Properties in Biomedicine / G. Chen, W. Tang, X. Wang [et al.] // *Polymers*. — 2019. — Vol. 11, Iss. 9, Art. No. 1420. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym11091420>.
  37. Applying Electrospun Gelatin/Poly(lactic acid-co-glycolic acid) Bilayered Nanofibers to Fabrication of Meniscal Tissue Engineering Scaffold / P. Li, W. Zhang, H. Yu [et al.] // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. — 2016. — Vol. 16, No. 5. — P. 4718–4726. — DOI: <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12412>.
  38. **Armiento, A. R.** Articular Fibrocartilage — Why Does Hyaline Cartilage Fail to Repair? / A. R. Armiento, M. Alini, M. J. Stoddart // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2019. — Vol. 146. — P. 289–305. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.015>.
  39. Assembly of Polyacrylamide-Sodium Alginate-Based Organic-Inorganic Hydrogel with Mechanical and Adsorption Properties / Y. Yue, X. Wang, Q. Wu [et al.] // *Polymers*. — 2019. — Vol. 11, Iss. 8, Art. No. 1239. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym11081239>.
  40. **Atma, Y.** Synthesis and Application of Fish Gelatin for Hydrogels/Composite Hydrogels: A Review / Y. Atma // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. — 2022. — Vol. 12, Iss. 3. — P. 3966–3976. — DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.39663976>.
  41. Attenuation of Osteoarthritis Progression in Mice Following Intra-Articular Administration of Simvastatin-Conjugated Gelatin Hydrogel / T. Tanaka, T. Matsushita, K. Nishida [et al.] //

- Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. — 2019. — Vol. 13, Iss. 3. — P. 423–432. — DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2804>.
42. **Bakaic, E.** Injectable Hydrogels Based on Poly (ethylene glycol) and Derivatives as Functional Biomaterials / E. Bakaic, N. M. B. Smeets, T. Hoare // RSC Advances. — 2015. — Vol. 5, Iss. 45. — P. 35469–35486. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA13581D>.
  43. Benefits of Applying Nanotechnologies to Hydrogels in Efficacy Tests in Osteoarthritis Models — A Systematic Review of Preclinical Studies / C. Delbaldo, M. Tschon, L. Martini [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Vol. 23, Iss. 15, Art. No. 8236. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23158236>.
  44. Benefits of Renewable Hydrogels over Acrylate- and Acrylamide-Based Hydrogels / A. K. Mallik, M. Shahruzzaman, M. N. Sakib [et al.] // Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels / Ed. by M. I. H. Mondal. — Cham : Springer, 2018. — P. 197–243. — DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77830-3\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77830-3_10).
  45. Bi-functional Silica Nanoparticles for Simultaneous Enhancement of Mechanical Strength and Swelling Capacity of Hydrogels / M. I. Sujan, S. D. Sarkar, S. Sultana [et al.] // RSC Advances. — 2020. — Vol. 10, Iss. 11. — P. 6213–6222. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C9RA09528D>.
  46. Bioadhesion Design of Hydrogels: Adhesion Strategies and Evaluation Methods for Biological Interfaces / H. Wang, X. Li, M. Li [et al.] // Journal of Adhesion Science and Technology. — 2023. — Vol. 37, Iss. 3. — P. 335–369. — DOI: <https://doi.org/10.1080/01694243.2021.2020502>.
  47. Biocompatible Hydrogel for Intra-Articular Implantation Comprising Cationic and Anionic Polymers of Natural Origin: In Vivo Evaluation in a Rabbit Model / K. L. Bierbrauer, R. V. Alasino, F. E. Barclay [et al.] // Polymers. — 2021. — Vol. 13, Iss. 24, Art. No. 4426. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13244426>.

48. Biodegradable Polymer Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering / L. Lu, X. Zhu, R. G. Valenzuela [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2001. — Vol. 391, Suppl. — P. S251–S270. — DOI: <https://doi.org/10.1097/00003086-200110001-00024>.
49. Biomedical Applications of Gelatin Methacryloyl Hydrogels / Y. Piao, H. You, T. Xu [et al.] // *Engineered Regeneration*. — 2021. — Vol. 2. — P. 47–56. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2021.03.002>.
50. Biomedical Applications of Hydrogels in Drug Delivery System: An Update / P. Kesharwani, A. Bisht, A. Alexander [et al.] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. — 2021. — Vol. 66, Art. No. 102914. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102914>.
51. Biomimetic Hydrogels Designed for Cartilage Tissue Engineering / K. D. Ngadimin, A. Stokes, P. Gentile, A. M. Ferreira // *Biomaterials Science*. — 2021. — Vol. 9, Iss. 12. — P. 4246–4259. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D0BM01852J>.
52. Biomimetic Strategies for Tendon/Ligament-To-Bone Interface Regeneration / T. Lei, T. Zhang, W. Ju [et al.] // *Bioactive Materials*. — 2021. — Vol. 6, Iss. 8. — P. 2491–2510. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.022>.
53. Bioreactor Design and Validation for Manufacturing Strategies in Tissue Engineering / D. Lim, E. S. Renteria, D. S. Sime [et al.] // *Bio-Design and Manufacturing*. — 2022. — Vol. 5. — P. 43–63. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s42242-021-00154-3>.
54. Bioreactor-Manufactured Cartilage Grafts Repair Acute and Chronic Osteochondral Defects in Large Animal Studies / A. Vukasovic, M. A. Asnaghi, P. Kostesic [et al.] // *Cell Proliferation*. — 2019. — Vol. 52, Iss. 6, Art. No. e12653. — DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.12653>.
55. Bone Marrow Edema and Its Relation to Progression of Knee Osteoarthritis / D. T. Felson, S. McLaughlin, J. Goggins [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2003. — Vol. 139, Iss. 5, Pt. I. —

- DOI: [https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5\\_Part\\_1-200309020-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00008).
56. **Bordbar-Khiabani, A.** Smart Hydrogels for Advanced Drug Delivery Systems / A. Bordbar-Khiabani, M. Gasik // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Vol. 23, Iss. 7, Art. No. 3665. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073665>.
  57. **Braatz, J. A.** Biocompatible Polyurethane-Based Hydrogel / J. A. Braatz // Journal of Biomaterials Applications. — 1994. — Vol. 9, Iss. 1. — P. 71–96. — DOI: <https://doi.org/10.1177/088532829400900104>.
  58. **Brittberg, M.** Evaluation of Cartilage Injuries and Repair / M. Brittberg, C. S. Winalski // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. — 2003. — Vol. 85-A, Suppl. 2. — P. 58–69. — DOI: <https://doi.org/10.2106/00004623-200300002-00008>.
  59. **Burdick, J. A.** Moving from Static to Dynamic Complexity in Hydrogel Design / J. A. Burdick, W. L. Murphy // Nature Communications. — 2012. — Vol. 3, Art. No. 1269. — DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms2271>.
  60. **Buwalda, S. J.** Hydrogels for Therapeutic Delivery: Current Developments and Future Directions / S. J. Buwalda, T. Vermonden, W. E. Hennink // Biomacromolecules. — 2017. — Vol. 18, Iss. 2. — P. 316–330. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b01604>.
  61. **Caló, E.** Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products / E. Caló, V. V. Khutoryanskiy // European Polymer Journal. — 2015. — Vol. 65. — P. 252–267. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>.
  62. Cartilage Tissue Engineering Application of Injectable Gelatin Hydrogel with In Situ Visible-Light-Activated Gelation Capability in Both Air and Aqueous Solution / H. Lin, A. W.-M. Cheng, P. G. Alexander [et al.] // Tissue Engineering Part A. — 2014. — Vol. 20, Iss. 17–18. — P. 2402–2411. — DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0642>.

63. Cartilage Tissue Engineering for Obesity-Induced Osteoarthritis: Physiology, Challenges, and Future Prospects / A. R. J. Sun, A. Udduttula, J. Li [et al.] // *Journal of Orthopaedic Translation*. — 2021. — Vol. 26. — P. 3–15. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.07.004>.
64. **Chamkouri, H.** A Review of Hydrogels, Their Properties and Applications in Medicine / H. Chamkouri, M. Chamkouri // *American Journal of Biomedical Science & Research*. — 2021. — Vol. 11, Iss. 6. — P. 485–493. — DOI: <http://doi.org/10.34297/AJBSR.2021.11.001682>.
65. Characterization of a Novel Polyvinyl Alcohol/Chitosan Porous Hydrogel Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Its Application in Articular Cartilage Repair / L. Peng, Y. Zhou, W. Lu [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2019. — Vol. 20, Art. No. 257. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2644-7>.
66. Charge-Guided Micro/Nano-Hydrogel Microsphere for Penetrating Cartilage Matrix / F. Lin, Z. Wang, L. Xiang [et al.] // *Advanced Functional Materials*. — 2021. — Vol. 31, Iss. 49, Art. No. 2107678. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202107678>.
67. Chitosan Hydrogels Crosslinked by Genipin and Reinforced with Cellulose Nanocrystals: Production and Characterization / A. A. D. N. Pomari, T. L. D. A. Montanheiro, C. P. de Siqueira [et al.] // *Journal of Composites Science*. — 2019. — Vol. 3, Iss. 3, Art. No. 84. — DOI: <https://doi.org/10.3390/jcs3030084>.
68. Chitosan, Hyaluronan and Chondroitin Sulfate in Tissue Engineering for Cartilage Regeneration: A Review / R. A. A. Muzzarelli, F. Greco, A. Busilacchi [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2012. — Vol. 89, Iss. 3. — P. 723–739. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.04.057>.
69. Chitosan/Alginate Hydrogel Dressing Loaded FGF/VE-Cadherin to Accelerate Full-Thickness Skin Regeneration and More Normal Skin Repairs / L. Wei, J. Tan, L. Li [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23,

- Iss. 3, Art. No. 1249. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031249>.
70. Chitosan-Based Hydrogels: From Preparation to Biomedical Applications/M. C. G. Pellá, M. K. Lima-Tenório, E. T. Tenório-Neto [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2018. — Vol. 196. — P. 233–245. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.05.033>.
  71. **Chobit, M.** Complex Hydrogels Based on Aquasol and Polyacrylamide / M. Chobit, D. Kalin, V. Tokarev // 3rd International Scientific Conference “Chemical Technology and Engineering ” : June 21–24th, 2021, Lviv, Ukraine : Proceedings. — Lviv : Lviv Polytechnic National University, 2021. — P. 115–116. — DOI: <https://doi.org/10.23939/cte2021.01.115>.
  72. Classification of Hydrogels Based on Their Source: A Review and Application in Stem Cell Regulation / M. M. Khansari, L. V. Sorokina, P. Mukherjee [et al.] // *JOM*. — 2017. — Vol. 69. — P. 1340–1347. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11837-017-2412-9>.
  73. Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review / F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed [et al.] // *Materials Science & Engineering: C*. — 2015. — Vol. 57. — P. 414–433. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.053>.
  74. Clinical Application of Antibacterial Hydrogel and Coating in Orthopaedic and Traumatology Surgery / D. De Meo, G. Ceccarelli, G. Iaiani [et al.] // *Gels*. — 2021. — Vol. 7, Iss. 3, Art. No. 126. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels7030126>.
  75. Clinical Optical Coherence Tomography of Early Articular Cartilage Degeneration in Patients with Degenerative Meniscal Tears / C. R. Chu, A. Williams, D. Tolliver [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62, Iss. 5. — P. 1412–1420. — DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27378>.
  76. Clinical Platform for Understanding the Relationship Between Joint Contact Mechanics and Articular Cartilage Changes After

- Meniscal Surgery / S. A. Maher, H. Wang, M. F. Koff [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2017. — Vol. 35, Iss. 3. — P. 600–611. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.23365>.
77. Coacervate-Based Underwater Adhesives in Physiological Conditions / M. Vahdati, F. J. Cedano-Serrano, C. Creton, D. Hourdet // *ACS Applied Polymer Materials*. — 2020. — Vol. 2, Iss. 8. — P. 3397–3410. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsp.0c00479>.
78. Combination of Hyaluronic Acid and PLGA Particles as Hybrid Systems for Viscosupplementation in Osteoarthritis / A. H. Mota, R. Direito, M. P. Carrasco [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2019. — Vol. 559. — P. 13–22. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.017>.
79. Combination of Mesenchymal Stem Cells and Bioactive Molecules in Hydrogels for Osteoarthritis Treatment / P. Gonzalez-Fernandez, C. Rodríguez-Nogales, O. Jordan, E. Allémann // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. — 2022. — Vol. 172. — P. 41–52. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.01.003>.
80. Comparative Efficacy of Different Weight Loss Treatments on Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis / S. Panunzi, S. Maltese, A. De Gaetano [et al.] // *Obesity Reviews*. — 2021. — Vol. 22, Iss. 8, Art. No. e13230. — DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13230>.
81. Comparing In Vitro Permeability of a Nanocarrier-Hydrogel Hybrid System with an Alcoholic Hydrogel for Sustained Transdermal Drug Delivery / R. Karim, F. Rizwan, M. M. R. Tanim, S. I. Khan // *Proceedings of the 7th World Congress on Recent Advances in Nanotechnology (RAN'22)*. — ASET, 2022. — DOI: <https://doi.org/10.11159/nddte22.132>.
82. Comparison Between In Vitro and In Vivo Cartilage Overloading Studies Based on a Systematic Literature Review / M. Nickien, A. Heuwerkerk, K. Ito, C. C. van Donkelaar // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2018. — Vol. 36, Iss. 8. — P. 2076–2086. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.23910>.

83. Comparison of a Vitamin E-infused Highly Crosslinked Polyethylene Insert and a Conventional Polyethylene Insert for Primary Total Knee Arthroplasty at Two Years Postoperatively / S. Takemura, Y. Minoda, R. Sugama [et al.] // *Bone and Joint Journal*. — 2019. — Vol. 101-B, No. 5. — P. 559–564. — DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B5.BJJ-2018-1355.R1>.
84. Comparison of MSC Properties in Two Different Hydrogels. Impact of Mechanical Properties / H. Yu, G. Cauchois, N. Louvet [et al.] // *Bio-Medical Materials and Engineering*. — 2017. — Vol. 28, Suppl, 1. — P. S193–S200. — DOI: <https://doi.org/10.3233/BME-171641>.
85. Composite Hydrogels in Three-Dimensional In Vitro Models / Z. Zhao, C. Vizetto-Duarte, Z. K. Moay [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2020. — Vol. 8, Art. No. 611. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00611>.
86. Conductive, Self-healable and Reusable Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)-based Hydrogels for Highly Sensitive Pressure Arrays / I. Babeli, G. Ruano, J. Casanovas [et al.] // *Journal of Materials Chemistry C*. — 2020. — Vol. 8, Iss. 25. — P. 8654–8667. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D0TC01947J>.
87. Construction and Tribological Properties of Biomimetic Cartilage-Lubricating Hydrogels / Q. Chen, S. Liu, Z. Yuan [et al.] // *Gels*. — 2022. — Vol. 8, Iss. 7, Art. No. 415. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8070415>.
88. Controlling Abnormal Joint Movement Inhibits Response of Osteophyte Formation / K. Murata, T. Kokubun, Y. Morishita [et al.] // *Cartilage*. — 2018. — Vol. 9, Iss. 4. — P. 391–401. — DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603517700955>.
89. **Correa, D.** Articular Cartilage Repair: Current Needs, Methods and Research Directions / D. Correa, S. A. Lietman // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. — 2017. — Vol. 62. — P. 67–77. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.07.013>.
90. Cost-effectiveness Analysis of Arthroscopic Injection of a Bioadhesive Hydrogel Implant in Conjunction with Microfracture for the Treatment of Focal Chondral Defects

- of the Knee — An Australian Perspective / G. Papadopoulos, S. Griffin, H. Rathi [et al.] // *Journal of Medical Economics*. — 2022. — Vol. 25, Iss. 1. — P. 712–721. — DOI: <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2078574>.
91. **Crispim, J. F.** De Novo Neo-hyaline-cartilage from Bovine Organoids in Viscoelastic Hydrogels / J. F. Crispim, K. Ito // *Acta Biomaterialia*. — 2021. — Vol. 128. — P. 236–249. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.008>.
  92. Current Concepts in the Pathogenesis of Osteoarthritis / S. Krasnokutsky, M. Attur, G. Palmer [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2008. — Vol. 16, Suppl. 3. — P. S1–S3. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.025>.
  93. **Daly, A. C.** Engineering Large Cartilage Tissues Using Dynamic Bioreactor Culture at Defined Oxygen Conditions / A. C. Daly, B.N.Sathy, D.J.Kelly // *Journal of Tissue Engineering*. — 2018. — Vol. 9. — DOI: <https://doi.org/10.1177/2041731417753718>.
  94. Delivery of Bioactive Albumin from Multi-functional Polyampholyte Hydrogels / S. L. Haag, J. Martinez-Alvarez, N. R. Schiele, M. T. Bernards // *Journal of Applied Polymer Science*. — 2022. — Vol. 139, Iss. 35, Art. No. e52846. — DOI: <https://doi.org/10.1002/app.52846>.
  95. Depression Subtypes in Individuals with or at Risk for Symptomatic Knee Osteoarthritis / A. M. Rathbun, M. S. Schuler, E. A. Stuart [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2020. — Vol. 72, Iss. 5. — P. 669–678. — DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23898>.
  96. Design, Synthesis and Properties of Polyurethane Hydrogels for Tissue Engineering / P. Petrini, S. Farè, A. Piva, M. C. Tanzi // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2003. — Vol. 14. — P. 683–686. — DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1024955531173>.
  97. Development of a PEG Derivative Containing Hydrolytically Degradable Hemiacetals / B. Reid, S. Tzeng, A. Warren [et al.] // *Macromolecules*. — 2010. — Vol. 43, Iss. 23. — P. 9588–9590. — DOI: <https://doi.org/10.1021/ma1020648>.

98. Development of Nanoemulsion-Based Hydrogel Containing Andrographolide: Physical Properties and Stability Evaluation / O. Indrati, R. Martien, A. Rohman, A. K. Nugroho // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. — 2020. — Vol. 12, Suppl. 6. — P. S816–S820. — DOI: [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_174\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_174_20).
99. Development, Optimisation, and Evaluation of Nanoencapsulated Diacerein Emulgel for Potential Use in Osteoarthritis / B. Siddiqui, A. ur Rehman, I. U. Haq [et al.] // *Journal of Microencapsulation*. — 2020. — Vol. 37, Iss. 8. — P. 595–608. — DOI: <https://doi.org/10.1080/02652048.2020.1829140>.
100. Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology / X. Cui, K. Breitenkamp, M. G. Finn [et al.] // *Tissue Engineering — Part A*. — 2012. — Vol. 18, Iss. 11–12. — P. 1304–1312. — DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0543>.
101. **Dovedyitis, M.** Hyaluronic Acid and Its Biomedical Applications: A Review / M. Dovedyitis, Z. J. Liu, S. Bartlett // *Engineered Regeneration*. — 2020. — Vol. 1. — P. 102–113. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.10.001>.
102. Drug Delivery from Hyaluronic Acid-BDDE Injectable Hydrogels for Antibacterial and Anti-inflammatory Applications / J. A. del Olmo, L. Pérez-Álvarez, V. S. Martínez [et al.] // *Gels*. — 2022. — Vol. 8, Iss. 4, Art. No. 223. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8040223>.
103. Drug Delivery Systems for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of In Vivo Studies / F. M. Gambaro, A. Ummano, F. T. Andón [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22, Iss. 17, Art. No. 9137. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179137>.
104. Drug Release Characteristics of Physically Cross-linked Thermosensitive Poly(N-vinylcaprolactam) Hydrogel Particles / H. Vihola, A. Laukkanen, H. Tenhu, J. Hirvonen // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2008. — Vol. 97, Iss. 11. — P. 4783–4793. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.21348>.

105. **Drury, J. L.** Hydrogels for Tissue Engineering: Scaffold Design Variables and Applications / J. L. Drury, D. J. Mooney // *Biomaterials*. — 2003. — Vol. 24, Iss. 24. — P. 4337–4351. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5).
106. **DuBose, J. W.** Controlled Release of Tethered Molecules via Engineered Hydrogel Degradation: Model Development and Validation / J. W. DuBose, C. Cutshall, A. T. Metters // *Journal of Biomedical Materials Research — Part A*. — 2005. — Vol. 74A, Iss. 1. — P. 104–116. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30307>.
107. ECM Based Injectable Thermo-Sensitive Hydrogel on the Recovery of Injured Cartilage Induced by Osteoarthritis / Y. Li, J. Cao, S. Han [et al.] // *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. — 2018. — Vol. 46, Suppl 2. — P. 152–160. — DOI: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1452752>.
108. Effect of Carboxymethylation on the Rheological Properties of Hyaluronan / R. J. Wendling, A. M. Christensen, A. D. Quast [etal.] // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11, Iss. 9, Art. No. e0162849. — DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162849>.
109. Effect of Crosslinking Strategy on the Biological, Antibacterial and Physicochemical Performance of Hyaluronic Acid and  $\epsilon$ -Polylysine Based Hydrogels / K. Salma-Ancane, A. Sceglavs, E. Tracuma [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2022. — Vol. 208. — P. 995–1008. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.207>.
110. Effect of Polymer and Ion Concentration on Mechanical and Drug Release Behavior of Gellan Hydrogels Using Factorial Design / S. Shukla, J. Favata, V. Srivastava [et al.] // *Journal of Polymer Science*. — 2020. — Vol. 58, Iss. 10. — P. 1365–1379. — DOI: <https://doi.org/10.1002/pol.20190205>.
111. Effect of Viscoelastic Properties of Cellulose Nanocrystal/ Collagen Hydrogels on Chondrocyte Behaviors / D. Liu, H. Zhang, X. Dong [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2022. — Vol. 10, Art, No. 959409. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.959409>.

112. Effects of Polymerization Degree on Recovery Behavior of PVA/PVP Hydrogels as Potential Articular Cartilage Prosthesis After Fatigue Test / Y. Shi, D. S. Xiong, Y. Peng, N. Wang // *Express Polymer Letters*. — 2016. — Vol. 10, Iss. 2. — P. 125–138. — DOI: <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2016.13>.
113. Emerging Role of Hydrogels in Drug Delivery Systems, Tissue Engineering and Wound Management / S. Jacob, A. B. Nair, J. Shah [et al.] // *Pharmaceutics*. — 2021. — Vol. 13, Iss. 3, Art. No. 357. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030357>.
114. Engineering Hydrogel Viscoelasticity / L. Cacopardo, N. Guazzelli, R. Nossa [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2019. — Vol. 89. — P. 162–167. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.09.031>.
115. Engineering of Viscosupplement Biomaterials for Treatment of Osteoarthritis: A Comprehensive Review / C. Gonçalves, D. N. Carvalho, T. H. Silva [et al.] // *Advanced Engineering Materials*. — 2022. — Vol. 24, Iss. 8, Art. No. 2101541. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adem.202101541>.
116. Enhanced Biomechanical Properties of Polyvinyl Alcohol-Based Hybrid Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering / S. Barbon, M. Contran, E. Stocco [et al.] // *Processes*. — 2021. — Vol. 9, Iss. 5, Art. No. 730. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pr9050730>.
117. Enhanced Chondrogenic Phenotype of Primary Bovine Articular Chondrocytes in Fibrin-Hyaluronan Hydrogel by Multi-axial Mechanical Loading and FGF18 / B. P. Antunes, M. L. Vainieri, M. Alini [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2020. — Vol. 105. — P. 170–179. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.032>.
118. Enhancing Stem Cell Therapy for Cartilage Repair in Osteoarthritis — A Hydrogel Focused Approach / Y. Liu, M. Wang, Y. Luo [et al.] // *Gels*. — 2021. — Vol. 7, Art. No. 263. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels7040263>.
119. Enzymatic Crosslinked Hydrogels for Biomedical Application / E. Badali, M. Hosseini, M. Mohajer [et al.] // *Polymer Science* —

- Series A. — 2021. — Vol. 63, Suppl. 1. — P. S1–S22. — DOI: <https://doi.org/10.1134/S0965545X22030026>.
120. Enzyme-Catalyzed Crosslinkable Hydrogels: Emerging Strategies for Tissue Engineering / L. S. Moreira Teixeira, J. Feijen, C. A. van Blitterswijk [et al.] // *Biomaterials*. — 2012. — Vol. 33, Iss. 5. — P. 1281–1290. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.10.067>.
  121. Enzyme-Crosslinked Electrospun Fibrous Gelatin Hydrogel for Potential Soft Tissue Engineering / K. Nie, S. Han, J. Yang [et al.] // *Polymers*. — 2020. — Vol. 12, Iss. 9, Art. No. 1977. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12091977>.
  122. Evaluation of Influence of Changes in Permeability with Aging on Friction and Biphasic Behaviors of Artificial Hydrogel Cartilage / T. Murakami, N. Sakai, S. Yarimitsu [et al.] // *Biotribology*. — 2021. — Vol. 26, Art. No. 100178. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotri.2021.100178>.
  123. Evaluation of Lubrication Properties of Hydrogel Artificial Cartilage Materials for Joint Prosthesis / S. Yarimitsu, S. Sasaki, T. Murakami, A. Suzuki // *Biosurface and Biotribology*. — 2016. — Vol. 2, Iss. 1. — P. 40–47. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2016.02.005>.
  124. Experimental Study on Friction and Wear Properties of Interpenetrating Polymer Network Alginate-Polyacrylamide Hydrogels for Use in Minimally-Invasive Joint Implants / M. Arjmandi, M. Ramezani, A. Nand, T. Neitzert // *Wear*. — 2018. — Vol. 406–407. — P. 194–204. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wear.2018.04.013>.
  125. Exquisite Design of Injectable Hydrogels in Cartilage Repair / J. Wu, Q. Chen, C. Deng [et al.] // *Theranostics*. — 2020. — Vol. 10, Iss. 21. — P. 9843–9864. — DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.46450>.
  126. Fabrication and Characterization of Hydroxypropyl Guar-poly (vinyl alcohol)-nano Hydroxyapatite Composite Hydrogels for Bone Tissue Engineering / A. Parameswaran-Thankam, Q. Al-Anbaky, Z. Al-Karakooly [et al.] // *Journal of Biomaterials*

- Science, Polymer Edition. — 2018. — Vol. 29, Iss. 17. — P. 2083–2105. — DOI: <https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1494437>.
127. Fabrication of Biomimetic Hydrogel for Chondrocyte Delivery / Y. Gao, K. Li, L. Guo [et al.] // *Materials Letters*. — 2020. — Vol. 258, Art. No. 126660. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126660>.
  128. Fabrication of Double-Network Hydrogels with Universal Adhesion and Superior Extensibility and Cytocompatibility by One-Pot Method / H. Sun, M. Zhang, M. Liu [et al.] // *Biomacromolecules*. — 2020. — Vol. 21, Iss. 12. — P. 4699–4708. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00822>.
  129. **Fitzgerald, G. K.** Reports of Joint Instability in Knee Osteoarthritis: Its Prevalence and Relationship to Physical Function / G. K. Fitzgerald, S. R. Piva, J. J. Irrgang // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 51, Iss. 6. — P. 941–946. — DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20825>.
  130. From Ultrastiff to Soft Materials: Exploiting Dynamic Metal-Ligand Cross-Links to Access Polymer Hydrogels Combining Customized Mechanical Performance and Tailorable Functions by Controlling Hydrogel Mechanics / A. Dutta, K. Ghosal, K. Sarkar [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. — 2021. — Vol. 419, Art. No. 129528. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129528>.
  131. **Fuchs, S.** Specialty Tough Hydrogels and Their Biomedical Applications / S. Fuchs, K. Shariati, M. Ma // *Advanced Healthcare Materials*. — 2020. — Vol. 9, Iss. 2, Art. No. 1901396. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201901396>.
  132. **Gahunia, H. K.** Structure and Function of Articular Cartilage / H. K. Gahunia, K. P. H. Pritzker // *Articular Cartilage of the Knee: Health, Disease and Therapy* / Ed. by H. Gahunia, A. Gross, K. Pritzker [et al.]. — New York : Springer, 2020. — ISBN 978-1-4939-7585-3 (print). — ISBN 978-1-4939-7587-7 (online). — P. 3–70. — DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7587-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7587-7_1).

133. **Gao, Y.** Covalently Crosslinked Hydrogels via Step-Growth Reactions: Crosslinking Chemistries, Polymers, and Clinical Impact / Y. Gao, K. Peng, S. Mitragotri // *Advanced Materials*. — 2021. — Vol. 33, Iss. 25. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202006362>.
134. **García-Astrain, C.** Synthesis and Behavior of Click Cross-linked Alginate Hydrogels: Effect of Cross-linker Length and Functionality / C. García-Astrain, L. Avérous // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2019. — Vol. 137. — P. 612–619. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.010>.
135. **Garg, D.** Toward Designing of Anti-infective Hydrogels for Orthopedic Implants: From Lab to Clinic / D. Garg, I. Matai, A. Sachdev // *ACS Biomaterials Science and Engineering*. — 2021. — Vol. 7, Iss. 6. — P. 1933–1961. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01408>.
136. Gelatin Hydrogels with Eicosapentaenoic Acid Can Prevent Osteoarthritis Progression In Vivo in a Mouse Model / M. Tsubosaka, S. Kihara, S. Hayashi [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2020. — Vol. 38, Iss. 10. — P. 2157–2169. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.24688>.
137. Gellan Gum Modified Hyaluronic Acid Hydrogels as Viscosupplements with Lubrication Maintenance and Enzymatic Resistance / M. Chen, P. Yu, J. Xing [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2022. — Vol. 10, Iss. 23. — P. 4479–4490. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D2TB00421F>.
138. Gellan Gum-Based Hydrogel Bilayered Scaffolds for Osteochondral Tissue Engineering / D. R. Pereira, R. F. Canadas, J. Silva-Correia [et al.] // *Key Engineering Materials*. — 2014. — Vol. 587. — P. 255–260. — DOI: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.587.255>.
139. GEL-MAN Hydrogel Loaded with Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Osteoarthritis / K. Chen, S. Li, F. Yuan [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2020. — Vol. 8, Art. No. 872. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00872>.

140. Genipin-cross-linked Hydrogels Based on Biomaterials for Drug Delivery: A Review / Y. Yu, S. Xu, S. Li, H. Pan // *Biomaterials Science*. — 2021. — Vol. 9, Iss. 5. — P. 1583–1597. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D0BM01403F>.
141. **Gerwin, N.** Intraarticular Drug Delivery in Osteoarthritis / N. Gerwin, C. Hops, A. Lucke // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2006. — Vol. 58, Iss. 2. — P. 226–242. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.018>.
142. Glucosamine-grafted Methacrylated Gelatin Hydrogels as Potential Biomaterials for Cartilage Repair / H. Suo, L. Li, C. Zhang [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. — 2020. — Vol. 108, Iss. 3. — P. 990–999. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34451>.
143. Glycosaminoglycan/Chitosan Hydrogel for Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation: An In Vitro Study / F. Y. Fan, C. C. Chiu, C. L. Tseng [et al.] // *Journal of Medical and Biological Engineering*. — 2014. — Vol. 34, Iss. 3. — P. 211–217. — DOI: <https://doi.org/10.5405/jmbe.1516>.
144. Glycosaminoglycans and Glycoproteins Influence the Elastic Response of Synovial Fluid Nanofilms on Model Oxide Surfaces / A. S. Mann, A. M. Smith, J. O. Saltzherr [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. — 2022. — Vol. 213, Art. No. 112407. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112407>.
145. **Goldring, M. B.** Articular Cartilage and Subchondral Bone in the Pathogenesis of Osteoarthritis / M. B. Goldring, S. R. Goldring // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2010. — Vol. 1192, Iss. 1. — P. 230–237. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05240.x>.
146. **Gotoh, T.** Novel Synthesis of Thermosensitive Porous Hydrogels / T. Gotoh, Y. Nakatani, S. Sakohara // *Journal of Applied Polymer Science*. — 1998. — Vol. 69, Iss. 5. — P. 895–906. — DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19980801\)69:5<895::AID-APP8>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19980801)69:5<895::AID-APP8>3.0.CO;2-H).

147. Gradient Nano-Engineered In Situ Forming Composite Hydrogel for Osteochondral Regeneration / J. Radhakrishnan, A. Manigandan, P. Chinnaswamy [et al.] // *Biomaterials*. — 2018. — Vol. 162. — P. 82–98. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.056>.
148. **Griffanti, G.** Dense Fibrillar Collagen-Based Hydrogels as Functional Osteoid-Mimicking Scaffolds / G. Griffanti, S. N. Nazhat // *International Materials Reviews*. — 2020. — Vol. 65, Iss. 8. — P. 502–521. — DOI: <https://doi.org/10.1080/09506608.2020.1735828>.
149. Growth Factor-Loaded Microspheres in mPEG-polypeptide Hydrogel System for Articular Cartilage Repair / S.-J. Lin, Y.-C. Chan, Z.-C. Su [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research — Part A*. — 2021. — Vol. 109, Iss. 12. — P. 2516–2526. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37246>.
150. **Haridas, N.** Effect of Steam Sterilization and Biocompatibility Studies of Hyaluronic Acid Hydrogel for Viscosupplementation / N. Haridas, M. J. Rosemary // *Polymer Degradation and Stability*. — 2019. — Vol. 163. — P. 220–227. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2019.03.019>.
151. **He, H.** Design of a Novel Hydrogel-Based Intelligent System for Controlled Drug Release / H. He, X. Cao, L. J. Lee // *Journal of Controlled Release*. — 2004. — Vol. 95, No. 3. — P. 391–402. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.12.004>.
152. Healthcare Applications of pH-sensitive Hydrogel-Based Devices: A Review / A. Hendi, M. U. Hassan, M. Elsherif [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. — 2020. — Vol. 15. — P. 3887–3901. — DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S245743>.
153. **Hennink, W. E.** Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels / W. E. Hennink, C. F. van Nostrum // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2012. — Vol. 64, Iss. 1. — P. 223–236. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00240-X).
154. Heparin-Mimetic Polyurethane Hydrogels with Anticoagulant, Tunable Mechanical Property and Controllable Drug Releasing

- Behavior / Y. Chen, R. Wang, Y. Wang [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2017. — Vol. 98. — P. 1–11. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.102>.
155. **Highley, C. B.** Recent Advances in Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications / C. B. Highley, G. D. Prestwich, J. A. Burdick // *Current Opinion in Biotechnology*. — 2016. — Vol. 40. — P. 35–40. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.008>.
156. High-Strength, Anti-Fatigue, Stretchable Self-Healing Polyvinyl Alcohol Hydrogel Based on Borate Bonds and Hydrogen Bonds / L. Chen, J. Shao, Q. Yu, S. Wang // *Journal of Dispersion Science and Technology*. — 2022. — Vol. 43, Iss. 5. — P. 690–703. — DOI: <https://doi.org/10.1080/01932691.2020.1844740>.
157. High-Strength, Strongly Bonded Nanocomposite Hydrogels for Cartilage Repair / S. Awasthi, J. K. Gaur, S. K. Pandey [et al.] // *ACS Applied Materials and Interfaces*. — 2021. — Vol. 13, Iss. 21. — P. 24505–24523. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acscami.1c05394>.
158. Hyaluronic Acid Hydrogels Crosslinked in Physiological Conditions: Synthesis and Biomedical Applications / L. A. Pérez, R. Hernández, J. M. Alonso [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — Vol. 9, Iss. 9, Art. No. 1113. — DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091113>.
159. Hyaluronic Acid-Based Shape-Memory Cryogel Scaffolds for Focal Cartilage Defect Repair / T. He, B. Li, T. Colombani [et al.] // *Tissue Engineering — Part A*. — 2021. — Vol. 27, Iss. 11–12. — P. 748–760. — DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0264>.
160. Hyaluronic-Based Antibacterial Hydrogel Coating for Implantable Biomaterials in Orthopedics and Trauma: From Basic Research to Clinical Applications / G. Gaetano, P. Giuseppe, P. F. Salvatore [et al.] // *Hydrogels* / Ed. by S. Haider, A. Haider. — London : InTech, 2018. — ISBN 978-1-78923-369-8. — DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.73203>.

161. Hybrid Gelatin Hydrogels in Nanomedicine Applications / B. Salahuddin, S. Wang, D. Sangian [et al.] // *ACS Applied Bio Materials*. — 2021. — Vol. 4, Iss. 4. — P. 2886–2906. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01630>.
162. Hydrogel and Effects of Crosslinking Agent on Cellulose-Based Hydrogels: A Review / H. Nasution, H. Harahap, N. F. Dalimunthe [et al.] // *Gels*. — 2022. — Vol. 8, Iss. 9, Art. No. 568. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8090568>.
163. Hydrogel-Based Platforms for the Regeneration of Osteochondral Tissue and Intervertebral Disc / V. Guarino, A. Gloria, M. G. Raucci, L. Ambrosio // *Polymers*. — 2012. — Vol. 4, Iss. 3. — P. 1590–1612. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym4031590>.
164. Hydrogels as a Replacement Material for Damaged Articular Hyaline Cartilage / C. M. Beddoes, M. R. Whitehouse, W. H. Briscoe, B. Su // *Materials*. — 2016. — Vol. 9, Iss. 6, Art. No. 443. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ma9060443>.
165. Hydrogels as an Interface Between Bone and an Implant / P. A. Netti, J. C. Shelton, P. A. Revell [et al.] // *Biomaterials*. — 1993. — Vol. 14, Iss. 14. — P. 1098–1104. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(93\)90211-J](https://doi.org/10.1016/0142-9612(93)90211-J).
166. Hydrogels as Drug-Delivery Platforms: Physicochemical Barriers and Solutions / L. B. Alkayyali, O. A. Abu-Diak, G. P. Andrews, D. S. Jones // *Therapeutic Delivery*. — 2012. — Vol. 3, No. 6. — P. 775–786. — DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.12.48>.
167. Hydrogels as Potential Drug-Delivery Systems: Network Design and Applications / H. Shoukat, K. Buksh, S. Noreen [et al.] // *Therapeutic Delivery*. — 2021. — Vol. 12, No. 5. — P. 375–396. — DOI: <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0114>.
168. Hydrogels for the Application of Articular Cartilage Tissue Engineering: A Review of Hydrogels / E. Y. Chuang, C. W. Chiang, P. C. Wong, C. H. Chen // *Advances in Materials Science and Engineering*. — 2018. — Vol. 2018. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4368910>.

169. Hydrogels for Treatment of Different Degrees of Osteoarthritis / S. Wang, Y. Qiu, L. Qu [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. — 2022. — Vol. 10, Art. No. 858656. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.858656>.
170. Hydrogels with Tunable Mechanical Properties Based on Photocleavable Proteins / D. Xiang, X. Wu, W. Cao [et al.] // *Frontiers in Chemistry*. — 2020. — Vol. 8, Art. No. 7. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00007>.
171. Hydrogels with Tunable Modulus Regulate Chondrocyte Microaggregates Growth for Cartilage Repair / J. Chen, P. An, H. Zhang [et al.] // *Biomedical Materials (Bristol)*. — 2022. — Vol. 17, Art. No. 014106. — DOI: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac41fc>.
172. Hydrosoluble Collagen Based Biodegradable Hybrid Hydrogel for Biomedical Scaffold / Q. Ji, H. Zhang, X. Zhang [et al.] // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. — 2020. — Vol. 31, Iss. 17. — P. 2199–2219. — DOI: <https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1796229>.
173. Hydroxyapatite Gradient on Poly (vinyl alcohol) Hydrogels Surface to Mimic Calcified Cartilage Zone for Cartilage Repair / L. Shi, J. Chen, Y. Tian, L. Ren // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2022. — Vol. 36, Iss. 9. — P. 1579–1587. — DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328221107385>.
174. **Im, G.-I.** Tissue Engineering in Osteoarthritis: Current Status and Prospect of Mesenchymal Stem Cell Therapy / G.-I. Im // *Bio-Drugs*. — 2018. — Vol. 32. — P. 183–192. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0276-3>.
175. Imaging Methods for the Assessment of a Complex Hydrogel as an Ocular Drug Delivery System for Glaucoma Treatment: Opportunities and Challenges in Preclinical Evaluation / S. Das, D. Saha, S. Majumdar, L. Giri // *Molecular Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 19, Iss. 3. — P. 733–748. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00831>.
176. Implantable and Degradable Antioxidant Poly( $\epsilon$ -caprolactone)-lignin Nanofiber Membrane for Effective Osteoarthritis

- Treatment / R. Liang, J. Zhao, B. Li [et al.] // *Biomaterials*. — 2020. — Vol. 230, Art. No. 119601. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119601>.
177. Improved Mechanical Properties of Polyacrylamide Hydrogels Created in the Presence of Low-Molecular-Weight Hydrogelators / Y. Ohsedo, M. Taniguchi, K. Saruhashi, H. Watanabe // *RSC Advances*. — 2015. — Vol. 5, Iss.109. — P. 90010–90013. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA16823F>.
178. In Situ Forming Cellulose Nanofibril-Reinforced Hyaluronic Acid Hydrogel for Cartilage Regeneration / H. Zhao, Y. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Biomacromolecules*. — 2021. — Vol. 22, Iss. 12. — P. 5097–5107. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01063>.
179. In Situ Reduction of Silver Nanoparticles in the Lignin Based Hydrogel for Enhanced Antibacterial Application / M. Li, X. Jiang, D. Wang [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. — 2019. — Vol. 177. — P. 370–376. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.029>.
180. In Situ Synthesis of Magnetic Field-Responsive Hemicellulose Hydrogels for Drug Delivery / W. Zhao, K. Odelius, U. Edlund [et al.] // *Biomacromolecules*. — 2015. — Vol. 16, Iss. 8. — P. 2522–2528. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00801>.
181. In Vitro and In Vivo Test of PEG/PCL-Based Hydrogel Scaffold for Cell Delivery Application / J. S. Park, D. G. Woo, B. K. Sun [et al.] // *Journal of Controlled Release*. — 2007. — Vol. 124, Iss. 1–2. — P. 51–59. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.08.030>.
182. Inflammation Targeted Chitosan-Based Hydrogel for Controlled Release of Diclofenac Sodium / N. Gull, S. M. Khan, O. M. Butt [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2020. — Vol. 162. — P. 175–187. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.133>.
183. Inflammation-Modulating Hydrogels for Osteoarthritis Cartilage Tissue Engineering / R. H. Koh, Y. Jin, J. Kim,

- N. S. Hwang // *Cells*. — 2020. — Vol. 9, Iss. 2, Art. No. 419. — DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9020419>.
184. Inhibition of Interleukin-1 $\beta$ -Stimulated Matrix Metalloproteinases via the Controlled Release of Interleukin-1Ra from Chitosan Microspheres in Chondrocytes / P.-H. Zhou, B.-L. Ma, L. Shi [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. — 2015. — Vol. 11, Iss. 1. — P. 555–560. — DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2743>.
185. Inhibition of the IL-1 $\beta$ -induced Expression of Matrix Metalloproteinases by Controlled Release of IL-1 Receptor Antagonist Using Injectable and Thermo-Reversible Gels in Human Osteoarthritis Chondrocytes / J.-B. Jun, J. K. Kim, T.-H. Kim [et al.] // *Journal of Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 18, No. 2. — P. 85–93. — DOI: <https://doi.org/10.4078/jrd.2011.18.2.85>.
186. Injectable Anti-Inflammatory Hyaluronic Acid Hydrogel for Osteoarthritic Cartilage Repair / Y. Jin, R. H. Koh, S.-H. Kim [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. — 2020. — Vol. 115, Art. No. 111096. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111096>.
187. Injectable Cartilage / K. T. Paige, L. G. Cima, M. J. Yaremchuk [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 1995. — Vol. 96, Iss. 6. — P. 1390–1398. — Beginning. Ending: P. 1399–1400, Title: Discussion: Injectable Cartilage. — DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-199511000-00024>.
188. Injectable Dual Cross-linked Adhesive Hyaluronic Acid Multifunctional Hydrogel Scaffolds for Potential Applications in Cartilage Repair / C. Yu, H. Gao, Q. Li, X. Cao // *Polymer Chemistry*. — 2020. — Vol. 11, Iss. 18. — P. 3169–3178. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D0PY00371A>.
189. Injectable Hyaluronic Acid Hydrogel Containing Platelet Derivatives for Synovial Fluid Viscosupplementation and Growth Factors Delivery / E. Toropitsyn, I. Ščigalková, M. Pravda, V. Velebný // *Macromolecular Bioscience*. —

2023. — Vol. 23, Iss. 4, Art. No. 2200516. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202200516>.
190. Injectable Hydrogel Mediated Delivery of Gene-Engineered Adipose-Derived Stem Cells for Enhanced Osteoarthritis Treatment / W. Yu, B. Hu, K. O. Boakye-Yiadom [et al.] // *Biomaterials Science*. — 2021. — Vol. 9, Iss. 22. — P. 7603–7616. — DOI: <https://doi.org/10.1039/D1BM01122G>.
191. Injectable Hydrogels for Delivering Biotherapeutic Molecules / A. P. Mathew, S. Uthaman, K.-H. Cho [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2018. — Vol. 110. — P. 17–29. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.113>.
192. Injectable Hydrogels with Phase-Separated Structures that Can Encapsulate Live Cells : [preprint] / S. Ishikawa, Y. Yoshikawa, H. Kamata [et al.] // *bioRxiv*. — 2022. — 1 February. — DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478579>.
193. Injectable In Situ Forming Hydrogels Based on Natural and Synthetic Polymers for Potential Application in Cartilage Repair / C. Fiorica, F. S. Palumbo, G. Pitarresi [et al.] // *RSC Advances*. — 2015. — Vol. 5, Iss. 25. — P. 19715–19723. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA16411C>.
194. Injectable In Situ Forming Poly(l-glutamic acid) Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering / S. Yan, X. Zhang, K. Zhang [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2016. — Vol. 4, Iss. 5. — P. 947–961. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C5TB01488C>.
195. Injectable Natural Polymer Hydrogels for Treatment of Knee Osteoarthritis / X. Lin, C. T. Tsao, M. Kyomoto, M. Zhang // *Advanced Healthcare Materials*. — 2022. — Vol. 11, Iss. 9, Art. No. 2101479. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202101479>.
196. Injectable Solid Peptide Hydrogel as a Cell Carrier: Effects of Shear Flow on Hydrogels and Cell Payload / C. Yan, M. E. MacKay, K. Czymmek [et al.] // *Langmuir*. — 2012. — Vol. 28, Iss. 14. — P. 6076–6087. — DOI: <https://doi.org/10.1021/la2041746>.

197. Injectable Stem Cell-Laden Supramolecular Hydrogels Enhance In Situ Osteochondral Regeneration via the Sustained Co-delivery of Hydrophilic and Hydrophobic Chondrogenic Molecules / J. Xu, Q. Feng, S. Lin [et al.] // *Biomaterials*. — 2019. — Vol. 210. — P. 51–61. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.04.031>.
198. In-Situ Stable Injectable Collagen-Based Hydrogels for Cell and Growth Factor Delivery / S. Moeinzadeh, Y. Park, S. Lin, Y. P. Yang // *Materialia*. — 2021. — Vol. 15, Art. No. 100954. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2020.100954>.
199. Interfacial Polymerization to High-Quality Polyacrylamide/Polyaniline Composite Hydrogels / T. Dai, X. Qing, J. Wang [et al.] // *Composites Science and Technology*. — 2010. — Vol. 70, Iss. 3. — P. 498–503. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2009.11.027>.
200. Intra-Articular Drug Delivery for Osteoarthritis Treatment / Y. Cao, Y. Ma, Y. Tao [et al.] // *Pharmaceutics*. — 2021. — Vol. 13, Iss.12, Art. No. 2166. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122166>.
201. Ionically and Covalently Cross-linked Hydrogels Based on Gelatin and Chitosan / A. N. Jätariu, M. Danu, C. A. Peptu [et al.] // *Soft Materials*. — 2013. — Vol. 11, Iss. 1. — P. 45–54. — DOI: <https://doi.org/10.1080/1539445X.2011.580409>.
202. **Iyer, K. M.** The Knee Joint / K. M. Iyer // *Trauma Management in Orthopedics* / Ed. by K. M. Iyer. — London : Springer, 2013. — ISBN 978-1-4471-4461-8 (Hardcover). — ISBN 978-1-4471-5806-6 (Softcover). — ISBN 978-1-4471-4462-5 (eBook). — P. 103–114. — DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4462-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4462-5_12).
203. **Jaipan, P.** Gelatin-Based Hydrogels for Biomedical Applications / P. Jaipan, A. Nguyen, R. J. Narayan // *MRS Communications*. — 2017. — Vol. 7. — P. 416–426. — DOI: <https://doi.org/10.1557/mrc.2017.92>.
204. **Jalageri, M. B.** Hydroxyapatite Reinforced Polyvinyl Alcohol/Polyvinyl Pyrrolidone Based Hydrogel for Cartilage

- Replacement / M. B. Jalageri, G. C. Mohan Kumar // *Gels*. — 2022. — Vol. 8, Iss. 9, Art. No. 555. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8090555>.
205. **Jeon, O.** Reversible Dynamic Mechanics of Hydrogels for Regulation of Cellular Behavior / O. Jeon, T.-H. Kim, E. Alsberg // *Acta Biomaterialia*. — 2021. — Vol. 136. — P. 88–98. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.09.032>.
206. **Jiang, S.** PVA Hydrogel Properties for Biomedical Application / S. Jiang, S. Liu, W. Feng // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2011. — Vol. 4, Iss. 7. — P. 1228–1233. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.04.005>.
207. **Jin, S.** A Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Curative Effects of Warm Acupuncture and Other Traditional Chinese Medicines in the Treatment of Knee Osteoarthritis / S. Jin, X. Guan. — 2022. — Vol. 11, No. 2. — P. 708–716. — DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-3972>.
208. **Kaczmarek, B.** The Physical and Chemical Properties of Hydrogels Based on Natural Polymers / B. Kaczmarek, K. Nardolna, A. Owczarek // *Hydrogels Based on Natural Polymers* / Ed. by Yu Chen. — Elsevier, 2019. — ISBN 978-0-12-816421-1. — P. 151–172. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816421-1.00006-9>.
209. **Karoyo, A. H.** A Review on the Design and Hydration Properties of Natural Polymer-Based Hydrogels / A. H. Karoyo, L. D. Wilson // *Materials*. — 2021. — Vol. 14, Iss. 5, Art. No. 1095. — P. 1–36. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14051095>.
210. **Kim, H. W.** Hydroxyapatite/Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Composite Coatings on Hydroxyapatite Porous Bone Scaffold for Drug Delivery / H. W. Kim, J. C. Knowles, H. E. Kim // *Biomaterials*. — 2004. — Vol. 25, Iss. 7–8. — P. 1279–1287. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.07.003>.
211. **Kim, K.** Mechanical Stabilization of Alginate Hydrogel Fiber and 3D Constructs by Mussel-Inspired Catechol Modification / K. Kim, J. H. Choi, M. Shin // *Polymers*. — 2021. — Vol. 13,

- Iss. 6, Art. No. 892. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13060892>.
212. **Kim, S. W.** Hydrogels: Swelling, Drug Loading, and Release / S. W. Kim, Y. H. Bae, T. Okano // *Pharmaceutical Research*. — 1992. — Vol. 92. — P. 283–290. — DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015887213431>.
213. Kirchhof, S. Hydrogels in Ophthalmic Applications / S. Kirchhof, A. M. Goepferich, F. P. Brandl // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. — 2015. — Vol. 95, Pt. B. — P. 227–238. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.05.016>.
214. Knee Joint Stabilization Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Controlled Trial / J. Knoop, J. Dekker, M. van der Leeden [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2013. — Vol. 21, Iss. 8. — P. 1025–1034. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.012>.
215. **Kobayashi, M.** Development and Evaluation of Polyvinyl Alcohol-Hydrogels as an Artificial Articular Cartilage for Orthopedic Implants / M. Kobayashi, H. S. Hyu // *Materials*. — 2010. — Vol. 3, Iss. 4. — P. 2753–2771. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ma3042753>.
216. **Kocak, F. Z.** Hydroxyapatite-Integrated, Heparin-and Glycerol-Functionalized Chitosan-Based Injectable Hydrogels with Improved Mechanical and Proangiogenic Performance / F. Z. Kocak, M. Yar, I. U. Rehman // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23, Iss. 10, Art. No. 5370. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105370>.
217. **Kokabi, M.** PVA-Clay Nanocomposite Hydrogels for Wound Dressing / M. Kokabi, M. Sirousazar, Z. M. Hassan // *European Polymer Journal*. — 2007. — Vol. 43, Iss. 3. — P. 773–781. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2006.11.030>.
218. **Kopeć, K.** Hydrogel Antibacterial Coating for Silicone Medical Devices / K. Kopeć, M. Žuk, T. Ciach // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. — 2021. — Vol. XXVI. — P. 135–147. — URL <https://clck.ru/39FGZa> (date of access: 30.09.2021).

219. **Kraan, P. M.** van der. Bone Morphogenetic Proteins and Articular Cartilage. To Serve and Protect or a Wolf in Sheep Clothing's? / P. M. van der Kraan, E. N. Blaney Davidson, W. B. van den Berg // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2010. — Vol. 18, Iss. 6. — P. 735–741. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.03.001>.
220. **Kraan, P. M.** van der. Osteophytes: Relevance and Biology / P. M. van der Kraan, W. B. van den Berg // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2007. — Vol. 15, Iss. 3. — P. 237–244. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.11.006>.
221. **Kraan, P. M.** van der. The Interaction Between Joint Inflammation and Cartilage Repair / P. M. van der Kraan // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. — 2019. — Vol. 16. — P. 327–334. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-019-00204-z>.
222. **Lai, Y.-C.** Novel Polyurethane Hydrogels for Biomedical Applications / Y.-C Lai, L. J. Baccei // *Journal of Applied Polymer Science*. — 1991. — Vol. 42, Iss. 12. — P. 3173–3179. — DOI: <https://doi.org/10.1002/app.1991.070421210>.
223. **Lee, J. H.** Injectable Hydrogels Delivering Therapeutic Agents for Disease Treatment and Tissue Engineering / J. H. Lee // *Biomaterials Research*. — 2018. — Vol. 22, Art. No. 27. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0138-6>.
224. **Lee, K. Y.** Alginate: Properties and Biomedical Applications / K. Y. Lee, D. J. Mooney // *Progress in Polymer Science (Oxford)*. — 2012. — Vol. 37, Iss. 1. — P. 106–126. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>.
225. **Li, J.** Designing Hydrogels for Controlled Drug Delivery / J. Li, D. J. Mooney // *Nature Reviews Materials*. — 2016. — Vol. 1, Art. No. 16071. — DOI: <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>.
226. **Li, L.** Design and Applications of Photoresponsive Hydrogels / L. Li, J. M. Scheiger, P. A. Levkin // *Advanced Materials*. — 2019. — Vol. 31, Iss. 26, Art. No. 1807333. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201807333>.

227. **Li, Y.** Biodegradable and Injectable Hydrogels in Biomedical Applications / Y. Li, H. Y. Yang, D. S. Lee // *Biomacromolecules*. — 2022. — Vol. 23, Iss. 3. — P. 609–618. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01552>.
228. **Liu, W.** Application of Alginate Hydrogels for Next-Generation Articular Cartilage Regeneration / W. Liu, H. Madry, M. Cucchiaroni // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23, Iss. 3, Art. No. 1147. — P. 1147. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031147>.
229. **Loeser, R. F.** Molecular Mechanisms of Cartilage Destruction: Mechanics, Inflammatory Mediators, and Aging Collide / R. F. Loeser // *Arthritis and Rheumatism*. — 2006. — Vol. 54, Iss. 5. — P. 1357–1360. — DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21813>.
230. Longitudinal Characterization of Synovial Fluid Biomarkers in the Canine Meniscectomy Model of Osteoarthritis / E. Lindhorst, T. P. Vail, F. Guilak [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2000. — Vol. 18, Iss. 2. — P. 269–280. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.1100180216>.
231. **Luo, Y.** Three-Dimensional Scaffolds / Y. Luo // *Principles of Tissue Engineering* / Ed. by R. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti, A. Atala. — 5th ed. — Academic Press, 2020. — ISBN 978-0-12-818422-6. — P. 343–360. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818422-6.00020-4>.
232. Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications / Y. Li, G. Huang, X. Zhang [et al.] // *Advanced Functional Materials*. — 2013. — Vol. 23, Iss. 6. — P. 660–672. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201201708>.
233. Magnetic-Responsive Hydrogels: From Strategic Design to Biomedical Applications / Z. Li, Y. Li, C. Chen, Y. Cheng // *Journal of Controlled Release*. — 2021. — Vol. 335. — P. 541–556. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.003>.
234. Materials Science & Engineering C Optimization of Hyaluronic Acid-Tyramine/Silk-Fibroin Composite Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering and Delivery of Anti-inflammatory

- and Anabolic Drugs / R. Ziadlou, S. Rotman, A. Teuschl [et al.] // *Materials Science & Engineering C*. — 2021. — Vol. 120, Art. No. 111701. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111701>.
235. **Mellati, A.** Injectable Hydrogels: A Review of Injectability Mechanisms and Biomedical Applications / A. Mellati, J. Akhtari // *Research in Molecular Medicine*. — 2019. — Vol. 6, Iss. 4. — DOI: <https://doi.org/10.18502/rmm.v6i4.4799>.
236. Meniscal Regenerative Scaffolds Based on Biopolymers and Polymers: Recent Status and Applications / H. Li, P. Li, Z. Yang [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2021. — Vol. 9, Art. No. 661802. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.661802>.
237. Meniscus Pathology, Osteoarthritis and the Treatment Controversy / M. Englund, F. W. Roemer, D. Hayashi [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. — 2012. — Vol. 8. — P. 412–419. — DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.69>.
238. Microgel-Reinforced PVA Hydrogel with Self-healing and Hyaluronic Acid Drug-Releasing Properties / Y.-A. Chang, Y.-N. Chou, Y.-J. Lin [et al.] // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. — 2021. — Vol. 70, Iss. 17. — P. 1224–1235. — DOI: <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1785460>.
239. Micromechanical Characterization of Soft, Biopolymeric Hydrogels: Stiffness, Resilience, and Failure / S. Rattan, L. Li, H. K. Lau [et al.] // *Soft Matter*. — 2018. — Vol. 14, Iss. 18. — P. 3478–3489. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C8SM00501J>.
240. Models of Osteoarthritis: The Good, the Bad and the Promising / P. J. Cope, K. Ourradi, Y. Li, M. Sharif // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2019. — Vol. 27, Iss. 2. — P. 230–239. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>.
241. Molecular and Macromolecular Diffusion in Human Meniscus: Relationships with Tissue Structure and Composition / F. Travascio, F. Devaux, M. Volz, A. R. Jackson // *Osteoarthritis*

- and Cartilage. — 2020. — Vol. 28, Iss. 3. — P. 375–382. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.006>.
242. Morphofunctional Features of Articular Cartilage Structure / M. Lyndin, N. Gluschenko, V. Sikora [et al.] // *Folia Medica Cracoviensia*. — 2019. — Vol. LIX, No. 3. — P. 81–93. — DOI: <https://doi.org/10.24425/fmc.2019.131138>.
243. **Mort, J. S.** Articular Cartilage and Changes in Arthritis — Matrix Degradation / J. S. Mort, C. J. Billington // *Arthritis Research*. — 2001. — Vol. 3, Art. No. 337. — DOI: <https://doi.org/10.1186/ar325>.
244. Mussel-Inspired Multifunctional Hydrogel Coating for Prevention of Infections and Enhanced Osteogenesis / H. Cheng, K. Yue, M. Kazemzadeh-Narbat [et al.] // *ACS Applied Materials and Interfaces*. — 2017. — Vol. 9, Iss. 13. — P. 11428–11439. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmami.6b16779>.
245. Nanogels: A Novel Approach in Antimicrobial Delivery Systems and Antimicrobial Coatings / D. Keskin, G. Zu, A. M. Forson [et al.] // *Bioactive Materials*. — 2021. — Vol. 6, Iss. 10. — P. 3634–3657. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.004>.
246. Nanoparticle-Reinforced Polyacrylamide Hydrogel Composites for Clinical Applications: A Review / S. Awasthi, J. K. Gaur, M. S. Bobji, C. Srivastava // *Journal of Materials Science*. — 2022. — Vol. 57. — P. 8041–8063. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-022-07146-3>.
247. Nanostructured Polyacrylamide Hydrogels with Improved Mechanical Properties and Antimicrobial Behavior / E. Olăreț, Ș. I. Voicu, R. Oprea [et al.] // *Polymers*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 12, Art. No. 2320. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14122320>.
248. Natural Hydrogels for Cartilage Regeneration: Modification, Preparation and Application / L. Li, F. Yu, L. Zheng [et al.] // *Journal of Orthopaedic Translation*. — 2019. — Vol. 17. — P. 26–41. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.09.003>.

249. Natural Polymer-Based Stimuli-Responsive Hydrogels / Y. Jiang, Y. Wang, Q. Li [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. — 2019. — Vol. 27, Iss. 16. — P. 2631–2657. — DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666191122144916>.
250. Natural Polymers and the Hydrogels Prepared from Them / S. A. Varghese, S. M. Rangappa, S. Siengchin, J. Parameswaranpillai // *Hydrogels Based on Natural Polymers* / Ed. by Yu Chen. — Elsevier, 2019. — ISBN 978-0-12-816421-1. — P. 17–47. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816421-1.00002-1>.
251. Natural-Based Hydrogels: A Journey from Simple to Smart Networks for Medical Examination / J. Tavakoli, J. Wang, C. Chuah, Y. Tang // *Current Medicinal Chemistry*. — 2019. — Vol. 27, Iss. 16. — P. 2704–2733. — DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190816125144>.
252. **Nazouri, M.** Characterization of Polyvinyl Alcohol Hydrogels as Tissue-Engineered Cartilage Scaffolds Using a Coupled Finite Element-Optimization Algorithm / M. Nazouri, A. Seifzadeh, E. Masaeli // *Journal of Biomechanics*. — 2020. — Vol. 99, Art. No. 109525. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.109525>.
253. **Nesrinne, S.** Synthesis, Characterization and Rheological Behavior of pH Sensitive Poly(acrylamide-co-acrylic acid) Hydrogels / S. Nesrinne, A. Djamel // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2017. — Vol. 10, Iss. 4. — P. 539–547. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.11.027>.
254. New Viscoelastic Hydrogel Hymovis MO.RE. Single Intra-Articular Injection for the Treatment of Knee Osteoarthritis in Sportsmen: Safety and Efficacy Study Results / A. Bernetti, F. Agostini, F. Alviti [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. — 2021. — Vol. 12, Art. No. 673988. — P. 1–16. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.673988>.
255. Nguyen, M. K. Bioactive Factor Delivery Strategies from Engineered Polymer Hydrogels for Therapeutic Medicine / M. K. Nguyen, E. Alsberg // *Progress in Polymer Science*. —

2014. — Vol. 39, Iss. 7. — P. 1235–1265. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.12.001>.
256. Novel Glucosamine-Loaded Thermosensitive Hydrogels Based on Poloxamers for Osteoarthritis Therapy by Intra-Articular Injection / T. Zhang, S. Chen, H. Dou [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. — 2021. — Vol. 118, Art. No. 111352. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111352>.
257. Novel Hyaluronic Acid Nanocomposite Hydrogel for Cartilage Tissue Engineering: Utilizing Yield Stress for Ease of Implantation / E. Beck, C. Berkland, S. Gehrke, M. Detamore // *Proceedings of the ASME 2013 Summer Bioengineering Conference*. Sunriver, Oregon, USA. June 26–29, 2013. — American Society of Mechanical Engineers, 2013. — Vol. 1B. — ISBN 978-0-7918-5561-4. — DOI: <https://doi.org/10.1115/SBC2013-14350>.
258. O'Reilly, S. Muscle Weakness in Osteoarthritis / S. O'Reilly, A. Jones, M. Doherty // *Current Opinion in Rheumatology*. — 1997. — Vol. 9, Iss. 3. — P. 259–262. — DOI: <https://doi.org/10.1097/00002281-199705000-00014>.
259. Observations on Retrieved Humeral Polyethylene Components from Reverse Total Shoulder Arthroplasty / D. Nam, C. K. Kepler, S. J. Nho [et al.] // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. — 2010. — Vol. 19, Iss. 7. — P. 1003–1012. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2010.05.014>.
260. Ofek, G. Micromechanical Properties of Chondrocytes and Chondrons: Relevance to Articular Cartilage Tissue Engineering / G. Ofek, K. Athanasiou // *Journal of Mechanics of Materials and Structures*. — 2007. — Vol. 2, No. 6. — P. 1059–1086. — DOI: <https://doi.org/10.2140/jomms.2007.2.1059>.
261. Okamoto, M. The Role of Scaffolds in Tissue Engineering / M. Okamoto // *Handbook of Tissue Engineering Scaffolds: Volume One*. — Woodhead Publishing, 2019. — ISBN 978-0-08-102563-5. — P. 23–49. — DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102563-5.00002-2>.

262. Osteoanabolic Implant Materials for Orthopedic Treatment / Y.-F. Ding, R. W. Li, M. Nakai [et al.] // *Advanced Healthcare Materials*. — 2016. — Vol. 5, Iss. 14. — P. 1740–1752. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201600074>.
263. Osteoarthritis Year in Review 2018: Imaging / M. T. Nieminen, V. Casula, M. T. Nevalainen, S. Saarakkala // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2019. — Vol. 27, Iss. 3. — P. 401–411. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.009>.
264. Osteoarthritis, Cerebrovascular Dysfunction and the Common Denominator of Inflammation: A Narrative Review / B. K. Al-Khazraji, C. T. Appleton, F. Beier [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2018. — Vol. 26, Iss. 4. — P. 462–470. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.011>.
265. Osteochondral Scaffolds for Early Treatment of Cartilage Defects in Osteoarthritic Joints: From Bench to Clinic / M. Tamaddon, H. Gilja, L. Wang [et al.] // *Biomaterials Translational*. — 2020. — Vol. 1, Iss. 1. — P. 3–17. — DOI: <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2096-112X.2020.01.002>.
266. Overview of Natural Hydrogels for Regenerative Medicine Applications / M. C. Catoira, L. Fusaro, D. Di Francesco [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2019. — Vol. 30, Art. No. 115. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>.
267. **Papavasiliou, G.** Synthetic PEG Hydrogels as Extracellular Matrix Mimics for Tissue Engineering Applications / G. Papavasiliou, S. Sokic, M. Turturro // *Biotechnology — Molecular Studies and Novel Applications for Improved Quality of Human Life* / Ed. by R. H. Sammour. — London : InTech, 2012. — ISBN 978-953-51-0151-2 (print). — ISBN 978-953-51-5236-1 (eBook). — DOI: <https://doi.org/10.5772/31695>.
268. **Parhi, R.** Cross-linked Hydrogel for Pharmaceutical Applications: A Review / R. Parhi // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. — 2017. — Vol. 7, Iss. 4. — P. 515–530. — DOI: <https://doi.org/10.15171/apb.2017.064>.

269. **Park, H.** Ionically Cross-linkable Hyaluronate-Based Hydrogels for Injectable Cell Delivery / H. Park, E. K. Woo, K. Y. Lee // *Journal of Controlled Release*. — 2014. — Vol. 196. — P. 146–153. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.10.008>.
270. Pathomechanisms of Cartilage Destruction by Mechanical Injury / B. Kurz, A. K. Lemke, J. Fay [et al.] // *Annals of Anatomy*. — 2005. — Vol. 187, Iss. 5–6. — P. 473–485. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2005.07.003>.
271. Patient Outcomes After Observation Versus Debridement of Unstable Chondral Lesions During Partial Meniscectomy: The Chondral Lesions and Meniscus Procedures (ChAMP) Randomized Controlled Trial / L. J. Bisson, M. A. Kluczynski, W. M. Wind [et al.] // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. — 2017. — Vol. 99, Iss. 13. — P. 1078–1085. — DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00855>.
272. PCL-PEG Copolymer Based Injectable Thermosensitive Hydrogels / M. R. Dethe, P. A, H. Ahmed [et al.] // *Journal of Controlled Release*. — 2022. — Vol. 343. — P. 217–236. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.035>.
273. Photocrosslinkable, Biodegradable Hydrogels with Controlled Cell Adhesivity for Prolonged siRNA Delivery to hMSCs to Enhance Their Osteogenic Differentiation / M. K. Nguyen, A. McMillan, C. T. Huynh [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2017. — Vol. 5, Iss. 3. — P. 485–495. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C6TB01739H>.
274. Photopolymerizable Gelatin and Hyaluronic Acid for Stereolithographic 3D Bioprinting of Tissue-Engineered Cartilage / T. Lam, T. Dehne, J. P. Krüger [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. — 2019. — Vol. 107, Iss. 8. — P. 2649–2657. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34354>.
275. Photoresponsive Hydrogels as Drug Delivery Systems / C.D.Abueva, P.-S. Chung, H.-S. Ryu [et al.] // *Medical Lasers*. — 2020. — Vol. 9, Iss. 1. — P. 6–11. — DOI: <https://doi.org/10.25289/ML.2020.9.1.6>.

276. pH-responsive and Hyaluronic Acid-Functionalized Metal-Organic Frameworks for Therapy of Osteoarthritis / F. Xiong, Z. Qin, H. Chen [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. — 2020. — Vol. 18, Art. No. 139. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00694-3>.
277. Physically Cross-linked Chitosan-Based Hydrogels for tissue Engineering Applications: A State-Of-The-Art Review / M. L. Pita-López, G. Fletes-Vargas, H. Espinosa-Andrews, R. Rodríguez-Rodríguez // *European Polymer Journal*. — 2021. — Vol. 145, Art. No. 110176. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110176>.
278. Physically Cross-linked Hydrogels with Excellent Self-healing, Moldability, Antibacterial Activities and Adjustable Mechanical Properties / G. He, J. Cao, C. Wang [et al.] // *Journal Wuhan University of Technology, Materials Science Edition*. — 2019. — Vol. 34. — P. 1484–1494. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11595-019-2217-5>.
279. Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medicine and Biology / N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo [et al.] // *Annual Review of Biomedical Engineering*. — 2000. — Vol. 2, 2000. — P. 9–29. — DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.2.1.9>.
280. Physicochemical Morphological Properties of Poly(acrylamide) Methylcellulose Hydrogels: Effects of Monomer, Crosslinker and Polysaccharide Compositions / F. A. Aouada, B.-S. Chiou, W. J. Orts, L. H. C. Mattoso // *Polymer Engineering and Science*. — 2009. — Vol. 49, Iss. 12. — P. 2467–2474. — DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.21505>.
281. Platelet-Derived Growth Factor-Functionalized Scaffolds for the Recruitment of Synovial Mesenchymal Stem Cells for Osteochondral Repair / Y. Luo, X. Cao, J. Chen [et al.] // *Stem Cells International*. — 2022. — Vol. 2022. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2190447>.
282. Poly (2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels for Contact Lens Applications — A Review / K. Saptaji, N. R. Iza,

- S. Widianingrum [et al.] // *Makara Journal of Science*. — 2021. — Vol. 25, Iss. 3. — P. 145–154. — DOI: <https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1237>.
283. Poly(ethylene glycol) Hydrogels with Adaptable Mechanical and Degradation Properties for Use in Biomedical Applications / M. Parlato, S. Reichert, N. Barney, W. L. Murphy // *Macromolecular Bioscience*. — 2014. — Vol. 14, Iss. 5. — P. 687–698. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201300418>.
284. Poly(vinyl alcohol) Hydrogels with Broad-Range Tunable Mechanical Properties via the Hofmeister Effect / S. Wu, M. Hua, Y. Alsaid [et al.] // *Advanced Materials*. — 2021. — Vol. 33, Iss. 11, Art. No. 2007829. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202007829>.
285. Polyacrylic Acid Nanoplatfoms: Antimicrobial, Tissue Engineering, and Cancer Theranostic Applications / H. Arkanban, M. Barani, M. R. Akbarizadeh [et al.] // *Polymers*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 6, Art. No. 1259. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14061259>.
286. Polyelectrolyte Complex Hydrogels with Controlled Mechanics Affect Mesenchymal Stem Cell Differentiation Relevant to Growth Plate Injuries / M. A. Stager, S. M. Thomas, N. Rotello-Kuri [et al.] // *Macromolecular Bioscience*. — 2022. — Vol. 22, Iss. 9, Art. No. 2200126. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202200126>.
287. Polymer Fiber Scaffolds for Bone and Cartilage Tissue Engineering / Y. Zhang, X. Liu, L. Zeng [et al.] // *Advanced Functional Materials*. — 2019. — Vol. 29, Iss. 36, Art. No. 1903279. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201903279>.
288. Polymeric Hydrogels for Controlled Drug Delivery to Treat Arthritis / A. Gupta, J. Lee, T. Ghosh [et al.] // *Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 3, Art. No. 540. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030540>.
289. Preparation and Surface Characterization of Polyurethane Hydrogels / M. Barbalata-Mandru, M. Bercea, L. M. Gradinaru [et al.] // *Revue Roumaine de Chimie*. — 2021. —

- Vol. 66, No. 1. — P. 87–93. — DOI: <https://doi.org/10.33224/rch.2021.66.1.10>.
290. Preparation of Polyacrylamide Hydrogels by Radiation Technique / Z. Zicheng, L. Qian, L. Donghui [et al.] // International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry. — 1987. — Vol. 30, Iss. 4. — P. 307–308. — DOI: [https://doi.org/10.1016/1359-0197\(87\)90137-8](https://doi.org/10.1016/1359-0197(87)90137-8).
291. Preparation of Printable Double-Network Hydrogels with Rapid Self-healing and High Elasticity Based on Hyaluronic Acid for Controlled Drug Release / Y. Qiao, S. Xu, T. Zhu [et al.] // Polymer. — 2020. — Vol. 186, Art. No. 121994. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.121994>.
292. Preparation of Silk Fibroin/Hyaluronic Acid Hydrogels with Enhanced Mechanical Performance by a Combination of Physical and Enzymatic Crosslinking / X. Qu, L. Yan, S. Liu [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. — 2021. — Vol. 32, Iss. 12. — P. 1635–1653. — DOI: <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1932070>.
293. Primers for the Adhesion of Gellan Gum-Based Hydrogels to the Cartilage: A Comparative Study / D. Trucco, L. Riacci, L. Vannozzi [et al.] // Macromolecular Bioscience. — 2022. — Vol. 22, Iss. 10, Art. No. 2200096. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202200096>.
294. **Pritzker, K. P. H.** Animal Models for Osteoarthritis: Processes, Problems and Prospects / K. P. H. Pritzker // Annals of the Rheumatic Diseases. — 1994. — Vol. 53, Iss. 6. — P. 406–420. — DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.53.6.406>.
295. Prospective Randomized Comparison of Knee Stability and Joint Degeneration for Double- and Single-Bundle ACL Reconstruction / R. Sun, B. Chen, F. Wang [et al.] // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. — 2015. — Vol. 23. — P. 1171–1178. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-014-2934-4>.
296. PVA-BA/PEG Hydrogel with Bilayer Structure for Biomimetic Articular Cartilage and Investigation of Its Biotribological and

- Mechanical Properties / L. Cui, W. Tong, H. Zhou [et al.] // Journal of Materials Science. — 2021. — Vol. 56. — P. 3935–3946. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05467-9>.
297. PVA-Based Hydrogels Loaded with Diclofenac for Cartilage Replacement / A. C. Branco, A. S. Oliveira, I. Monteiro [et al.] // Gels. — 2022. — Vol. 8, Iss. 3, Art. No. 143. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8030143>.
298. PVA-Based Hydrogels: Promising Candidates for Articular Cartilage Repair / Y. Chen, J. Song, S. Wang, W. Liu // Macromolecular Bioscience. — 2021. — Vol. 21, Iss. 10, Art. No. 2100147. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202100147>.
299. Rao, K. M. Polysaccharide-Based Magnetically Responsive Polyelectrolyte Hydrogels for Tissue Engineering Applications / K. M. Rao, A. Kumar, S. S. Han // Journal of Materials Science and Technology. — 2018. — Vol. 34, Iss. 8. — P. 1371–1377. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2017.10.003>.
300. Rational Design and Development of Anisotropic and Mechanically Strong Gelatin-Based Stress Relaxing Hydrogels for Osteogenic/Chondrogenic Differentiation / K. Dey, S. Agnelli, F. Re [et al.] // Macromolecular Bioscience. — 2019. — Vol. 19, Iss. 8, Art. No. 1900099. — DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201900099>.
301. Reakasame, S. Oxidized Alginate-Based Hydrogels for Tissue Engineering Applications: A Review / S. Reakasame, A. R. Boc-caccini // Biomacromolecules. — 2018. — Vol. 19, Iss. 1. — P. 3–21. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01331>.
302. Recent Advances in Design of Functional Biocompatible Hydrogels for Bone Tissue Engineering / X. Xue, Y. Hu, Y. Deng, J. Su // Advanced Functional Materials. — 2021. — Vol. 31, Iss. 19, Art. No. 2009432. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202009432>.
303. Recent Advances in Polymeric Biomaterials-Based Gene Delivery for cartilage Repair / R. Yang, F. Chen, J. Guo [et al.] //

- Bioactive Materials. — 2020. — Vol. 5, Iss. 4. — P. 990–1003. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.004>.
304. Recent Developments and Current Applications of Hydrogels in Osteoarthritis / T. Zhao, Z. Wei, W. Zhu, X. Weng // Bioengineering. — 2022. — Vol. 9, Iss. 4, Art. No. 132. — DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering9040132>.
305. Recent Developments in Natural and Synthetic Polymeric Drug Delivery Systems Used for the Treatment of Osteoarthritis / M. Rahimi, G. Charmi, K. Matyjaszewski [et al.] // Acta Biomaterialia. — 2021. — Vol. 123. — P. 31–50. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.003>.
306. Regenerative Approaches for Cartilage Repair in the Treatment of Osteoarthritis / M. H. Li, R. Xiao, J. B. Li, Q. Zhu // Osteoarthritis and Cartilage. — 2017. — Vol. 25, Iss. 10. — P. 1577–1587. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.004>.
307. Review: Friction and Lubrication with High Water Content Crosslinked Hydrogels / S. Z. Bonyadi, M. M. Hasan, J. Kim [et al.] // Tribology Letters. — 2020. — Vol. 68, Art. No. 119. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11249-020-01352-3>.
308. Rheology and Texture Analysis of Gelatin/Dialdehyde Starch Hydrogel Carriers for Curcumin Controlled Release / T. Cui, Y. Wu, C. Ni [et al.] // Carbohydrate Polymers. — 2022. — Vol. 283, Art. No. 119154. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119154>.
309. **Rizzo, F.** Recent Advances in Injectable Hydrogels for Controlled and Local Drug Delivery / F. Rizzo, N. S. Kehr // Advanced Healthcare Materials. — 2021. — Vol. 10, Iss. 1, Art. No. 2001341. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001341>.
310. **Rodríguez-Merchán, E. C.** The Outerbridge Classification Predicts the Need for Patellar Resurfacing in TKA / E. C. Rodríguez-Merchán, P. Gómez-Cardero // Clinical Orthopaedics and Related Research. — 2010. — Vol. 468, Iss. 5. — P. 1254–1257. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1123-0>.

311. **Sadeghi, H.** Effect of the Variation of Loading Frequency on Surface Failure of Bovine Articular Cartilage / H. Sadeghi, D. E. T. Shepherd, D. M. Espino // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2015. — Vol. 23, Iss. 12. — P. 2252–2258. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.002>.
312. **Saganuwan, S. A.** Biomedical Applications of Polyurethane Hydrogels, Polyurethane Aerogels, and Polyurethane-graphene Nanocomposite Materials / S. A. Saganuwan // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. — 2022. — Vol. 22, Iss. 2. — P. 79–87. — DOI: <https://doi.org/10.2174/1871524922666220429115124>.
313. *Scaffolds for Tissue Engineering: A State-Of-The-Art Review Concerning Types, Properties, Materials, Processing, and Characterization* / A. A. M. Shimojo, I. C. P. Rodrigues, A. G. M. Perez [et al.] // *Racing for the Surface : Antimicrobial and Interface Tissue Engineering* / Ed. by B. Li, T. F. Moriarty, T. Webster, M. Xing. — Cham: Springer, 2020. — ISBN 978-3-030-34470-2 (Hardcover). — ISBN 978-3-030-34473-3 (Softcover). — ISBN 978-3-030-34471-9 (eBook). — P. 647–676. — DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-34471-9\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34471-9_23).
314. *Shear-Thinning Hyaluronan-Based Fluid Hydrogels to Modulate Viscoelastic Properties of Osteoarthritis Synovial Fluids* / Z. Cai, H. Zhang, Y. Wei [et al.] // *Biomaterials Science*. — 2019. — Vol. 7, Iss. 8. — P. 3143–3157. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C9BM00298G>.
315. **Sisso, A. M.** Self-healing Injectable Gelatin Hydrogels for Localized Therapeutic Cell Delivery / A. M. Sisso, M. O. Boit, C. A. DeForest // *Journal of Biomedical Materials Research—Part A*. — 2020. — Vol. 108, Iss. 5. — P. 1112–1121. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36886>.
316. *Smart Hydrogels in Tissue Engineering and Regenerative Medicine* / S. Mantha, S. Pillai, P. Khayambashi [et al.] // *Materials*. — 2019. — Vol. 12, Iss. 20, Art. No. 3323. — DOI: <https://doi.org/10.3390/ma12203323>.

317. Solution-Based Processing for Scaffold Fabrication in Tissue Engineering Applications: A Brief Review / E. Capuana, F. Lopresti, F. Carfi Pavia [et al.] // *Polymers*. — 2021. — Vol. 13, Iss. 13, Art. No. 2041. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13132041>.
318. **Song, P.** Preparation and Characterization of Hydrophobically Modified Polyacrylamide Hydrogels by Grafting Glycidyl Methacrylate / P. Song, Y. Zhang, J. Kuang // *Journal of Materials Science*. — 2007. — Vol. 42. — P. 2775–2781. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-006-1356-1>.
319. **Souza, A. F. de.** What is the Evidence of Hyaluronic Acid and Polyacrylamide Hydrogel in Intra-Articular Therapy in Equines? Systematic Literature Review / A. F. de Souza, N. F. Paretis, A. L. do V. De Zoppa // *Journal of Equine Veterinary Science*. — 2020. — Vol. 86. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102909>.
320. **Spiller, K. L.** Hydrogels for the Repair of Articular Cartilage Defects / K. L. Spiller, S. A. Maher, A. M. Lowman // *Tissue Engineering — Part B: Reviews*. — 2011. — Vol. 17, Iss. 4. — P. 281–299. — DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2011.0077>.
321. Strategies for Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Design in Drug Delivery / S. Trombino, C. Servidio, F. Curcio, R. Cassano // *Pharmaceutics*. — 2019. — Vol. 11, Iss. 8, Art. No. 407. — DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080407>.
322. Stress-Relaxing Double-Network Hydrogel for Chondrogenic Differentiation of Stem Cells / W. Li, D. Wu, D. Hu [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. — 2020. — Vol. 107, Art. No. 110333. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110333>.
323. **Sun, M. M.** Recent Developments in Emerging Therapeutic Targets of Osteoarthritis / M. M. Sun, F. Beier, M. A. Pest. — 2017. — Vol. 29, Iss. 1. — P. 96–102. — DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000351>.
324. **Suri, S.** Osteochondral Alterations in Osteoarthritis / S. Suri, D. A. Walsh // *Bone*. — 2012. — Vol. 51, Iss. 2. — P. 204–211. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.010>.

325. Swelling and Drug Release in Hydrogel Matrices: Polymer Viscosity and Matrix Porosity Effects / R. Bettini, P. Colombo, G. Massimo [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 1994. — Vol. 2, No. 3. — P. 213–219. — DOI: [https://doi.org/10.1016/0928-0987\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0928-0987(94)90025-6).
326. Swelling Characteristics and Biocompatibility of Ionic Liquid Based Hydrogels for Biomedical Applications / J. Claus, A. Brietzke, C. Lehnert [et al.] // *PLoS ONE*. — 2020. — Vol. 15, Iss. 4, Art. No. e0231421. — DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231421>.
327. Synthesis and Evaluation of a Sodium Alginate-4-Aminosalicylic Acid Based Microporous Hydrogel for Potential Viscosupplementation for Joint Injuries and Arthritis-Induced Conditions / D. R. Chejara, M. Mabrouk, P. Kumar [et al.] // *Marine Drugs*. — 2017. — Vol. 15, Iss. 8, Art. No. 257. — DOI: <https://doi.org/10.3390/md15080257>.
328. Synthesis of PVA/PVP Based Hydrogel for Biomedical Applications: A Review / M. S. B. Husain, A. Gupta, B. Y. Alashwal, S. Sharma // *Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization and Environmental Effects*. — 2018. — Vol. 40, Iss. 20. — P. 2388–2393. — DOI: <https://doi.org/10.1080/15567036.2018.1495786>.
329. Targeting Joint Inflammation for osteoarthritis Management Through Stimulus-Sensitive Hyaluronic Acid Based Intra-Articular Hydrogels / P. Diaz-Rodriguez, C. Mariño, J. A. Vázquez [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. — 2021. — Vol. 128, Art. No. 112254. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112254>.
330. Targeting Mitochondrial Responses to Intra-Articular Fracture to Prevent Posttraumatic Osteoarthritis / M. C. Coleman, J. E. Goetz, M. J. Brouillette [et al.] // *Science Translational Medicine*. — 2018. — Vol. 10, Iss. 427. — DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan5372>.
331. Tensile Properties of Engineered Cartilage Formed from Chondrocyte- and MSC-laden Hydrogels / A. H. Huang,

- M. Yeager-McKeever, A. Stein, R. L. Mauck // Osteoarthritis and Cartilage. — 2008. — Vol. 16, Iss. 9. — P. 1074–1082. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.005>.
332. The Application of Hyaluronic Acid-Based Hydrogels in Bone and Cartilage Tissue Engineering / H. Li, Z. Qi, S. Zheng [et al.] // Advances in Materials Science and Engineering. — 2019. — Vol. 2019. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3027303>.
333. The Effects of Chemical Crosslinking Manners on the Physical Properties and Biocompatibility of Collagen Type I/Hyaluronic Acid Composite Hydrogels / W. Kong, Y. Gao, Q. Liu [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. — 2020. — Vol. 160. — P. 1201–1211. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.208>.
334. Thermoresponsive and Covalently Cross-linkable Hydrogels for Intra-Articular Drug Delivery / D. A. Prince, I. J. Villamagna, A. Borecki [et al.] // ACS Applied Bio Materials. — 2019. — Vol. 2, Iss. 8. — P. 3498–3507. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00410>.
335. Thermosensitive Hydrogel-Based Drug Delivery System for Sustained Drug Release / P. Patel, A. Mandal, V. Gote [et al.] // Journal of Polymer Research. — 2019. — Vol. 26, Art. No. 131. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1771-z>.
336. Thermosensitive Hydrogels as Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering / Y. Zhang, J. Yu, K. Ren [et al.] // Biomacromolecules. — 2019. — Vol. 20, Iss. 4. — P. 1478–1492. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00043>.
337. Thermosensitive Injectable Hydrogels for Intra-Articular Delivery of Etanercept for the Treatment of Osteoarthritis / J. García-Couce, T. Schomann, C. K. Chung [et al.] // Gels. — 2022. — Vol. 8, Iss. 8, Art. No. 488. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8080488>.
338. Tissue Engineering Approaches to Degenerative Disc Disease — A Meta-analysis of Controlled Animal Trials / A. Mehrkens, A. M. Müller, V. Valderrabano [et al.] // Osteoarthritis

- and Cartilage. — 2012. — Vol. 20, Iss. 11. — P. 1316–1325. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.001>.
339. Tissue-Engineered Cartilage Using an Injectable and In Situ Gelable Thermoresponsive Gelatin: Fabrication and In Vitro Performance / S. Ibusuki, Y. Fujii, Y. Iwamoto, T. Matsuda // *Tissue Engineering*. — 2003. — Vol. 9, Iss. 2. — P. 371–384. — DOI: <https://doi.org/10.1089/107632703764664846>.
340. **Tomatsu, I.** Photoresponsive Hydrogels for Biomedical Applications / I. Tomatsu, K. Peng, A. Kros // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2011. — Vol. 63, Iss. 14–15. — P. 1257–1266. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.06.009>.
341. Tough and Low Friction Polyvinyl Alcohol Hydrogels Loaded with Anti-inflammatories for Cartilage Replacement / A. S. Oliveira, S. Schweizer, P. Nolasco [et al.] // *Lubricants*. — 2020. — Vol. 8, Iss. 3, Art. No. 36. — DOI: <https://doi.org/10.3390/lubricants8030036>.
342. Tough Composite Hydrogels with High Loading and Local Release of Biological Drugs / J. Li, E. Weber, S. Guth-Gundel [et al.] // *Advanced Healthcare Materials*. — 2018. — Vol. 7, Iss. 9, Art. No. 1701393. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201701393>.
343. Tough Engineering Hydrogels Based on Swelling-Freezing-Thaw Method for Artificial Cartilage / M. Hao, Y. Wang, L. Li [et al.] // *ACS Applied Materials & Interfaces*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 22. — P. 25093–25103. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c02990>.
344. Tough Hydrogel with Enhanced Tissue Integration and In Situ Forming Capability for Osteochondral Defect Repair / F. Zhou, Y. Hong, X. Zhang [et al.] // *Applied Materials Today*. — 2018. — Vol. 13. — P. 32–44. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.08.005>.
345. Translational Applications of Hydrogels / S. Correa, A. K. Groskopf, H. Lopez Hernandez [et al.] // *Chemical Reviews*. — 2021. — Vol. 121, Iss. 18. — P. 11385–11457. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01177>.

346. Treatment of Posttraumatic and Focal Osteoarthritic Cartilage Defects of the Knee with Autologous Polymer-Based Three-Dimensional Chondrocyte Grafts: 2-Year Clinical Results / C. Ossendorf, C. Kaps, P. C. Kreuz [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. — 2007. — Vol. 9, Art. No. R41. — DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2180>.
347. Tunable Mechanical and Self-healing Poly (acrylic acid-co-stearyl methacrylate) Hydrogels Induced by Soaking Methods / S. Wang, X. Guo, P. Guo [et al.] // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. — 2021. — Vol. 624, Art. No. 126755. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126755>.
348. Tunable Porosity of Covalently Crosslinked Alginate-Based Hydrogels and Its Significance in Drug Release Behavior / S. A. P. Siboro, D. S. B. Anugrah, K. Ramesh [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2021. — Vol. 260, Art. No. 117779. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117779>.
349. Tuning the Thermogelation and Rheology of Poly(2-oxazoline)/Poly (2-oxazine)s Based Thermosensitive Hydrogels for 3D Bioprinting / M. S. Haider, T. Ahmad, M. Yang [et al.] // *Gels*. — 2021. — Vol. 7, Iss. 3, Art. No. 78. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels7030078>.
350. Ultrahigh-Water-Content, Superelastic, and Shape-Memory Nanofiber-Assembled Hydrogels Exhibiting Pressure-Responsive Conductivity / Y. Si, L. Wang, X. Wang [et al.] // *Advanced Materials*. — 2017. — Vol. 29, Iss. 24, Art. No. 1700339. — DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201700339>.
351. **Upadhyay, R. K.** Use of Polysaccharide Hydrogels in Drug Delivery and Tissue Engineering / R. K. Upadhyay // *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. — 2017. — Vol. 2, Iss. 2. — DOI: <https://doi.org/10.15406/atroa.2017.02.00022>.
352. Using Melt-Electrowritten Microfibres for Tailoring Scaffold Mechanics of 3D Bioprinted Chondrocyte-Laden Constructs / M. T. Ross, D. Kilian, A. Lode [et al.] // *Bioprinting*. —

2021. — Vol. 23, Art. No. e00158. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00158>.
353. **Utech, S.** A Review of Hydrogel-Based Composites for biomedical Applications: Enhancement of Hydrogel Properties by Addition of Rigid Inorganic Fillers / S. Utech, A. R. Boccaccini // *Journal of Materials Science*. — 2016. — Vol. 51. — P. 271–310. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-015-9382-5>.
354. Versatility of Hydrogels: From Synthetic Strategies, Classification, and Properties to Biomedical Applications / Z. Ahmad, S. Salman, S. A. Khan [et al.] // *Gels*. — 2022. — Vol. 8, Iss. 3, Art. No. 167. — DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8030167>.
355. Viability of pHEMA Hydrogels as Coating in Human Synovial Joint Prosthesis / V. P. Bavaresco, C. A. C. Zavaglia, S. M. Malmonge, M. C. Reis // *Materials Research*. — 2002. — Vol. 5, Iss. 4. — P. 481–484. — DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-14392002000400014>.
356. **Vishwanath, K.** Polyacrylamide hydrogel Lubricates Cartilage After Biochemical Degradation and Mechanical Injury / K. Vishwanath, S. R. McClure, L. J. Bonassar // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2023. — Vol. 41, Iss. 1. — P. 63–71. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.25340>.
357. **Wang, C.** Therapeutic Cell Delivery and Fate Control in Hydrogels and Hydrogel Hybrids / C. Wang, R. R. Varshney, D.-A. Wang // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2010. — Vol. 62, Iss. 7–8. — P. 699–710. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.02.001>.
358. **Wasyłeczko, M.** Review of Synthetic and Hybrid Scaffolds in Cartilage Tissue Engineering / M. Wasyłeczko, W. Sikorska, A. Chwojnowski // *Membranes*. — 2020. — Vol. 10, Iss. 11, Art. No. 348. — DOI: <https://doi.org/10.3390/membranes10110348>.
359. Weight Status and Differences in Mobility Performance, Pain Symptoms, and Physical Activity in Older, Knee Osteoarthritis

- Patients / M. J. Garver, B. C. Focht, J. Dials [et al.] // *Arthritis*. — 2014. — Vol. 2014. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/375909>.
360. **Wendt, D.** Bioreactor-Based Engineering of Osteochondral Grafts: From model Systems to Tissue Manufacturing / D. Wendt, M. Jakob, I. Martin // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. — 2005. — Vol. 100, Iss. 5. — P. 489–494. — DOI: <https://doi.org/10.1263/jbb.100.489>.
361. **Wilson, D. R.** The Measurement of Joint Mechanics and Their Role in Osteoarthritis Genesis and Progression / D. R. Wilson, E. J. McWalter, J. D. Johnston // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. — 2008. — Vol. 34, Iss. 3. — P. 605–622. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.05.002>.
362. **Xiang, L.** Biomedical Application of Photo-Crosslinked Gelatin Hydrogels / L. Xiang, W. Cui // *Journal of Leather Science and Engineering*. — 2021. — Vol. 3, Art. No. 3. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s42825-020-00043-y>.
363. **Young, S. A.** In Situ-Forming, Mechanically Resilient Hydrogels for Cell Delivery / S. A. Young, H. Riahi-zhad, B. G. Amsden // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2019. — Vol. 7, Iss. 38. — P. 5742–5761. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C9TB01398A>.
364. **Zhang, C.** Preparation, Structure, and Properties of poly styrene-Microsphere-Reinforced PEG-Based Hydrogels / C. Zhang, Z. Zhang, Y. Qi // *Polymers*. — 2021. — Vol. 13, Iss. 16, Art. No. 2605. — DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13162605>.
365. **Zhang, X. Z.** Synthesis and Properties of Thermosensitive Poly (N-isopropylacrylamide-co-methyl methacrylate) Hydrogel with Rapid Response / X. Z. Zhang, R. X. Zhuo // *Materials Letters*. — 2002. — Vol. 52, Iss. 1–2. — P. 5–9. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-577X\(01\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S0167-577X(01)00355-X).
366. **Zhu, J.** Design Properties of Hydrogel Tissue-Engineering Scaffolds / J. Zhu, R. E. Marchant // *Expert Review of Medical Devices*. — 2011. — Vol. 8, Iss. 5. — P. 607–626. — DOI: <https://doi.org/10.1586/erd.11.27>.

## Информация об авторах

**Андрей Викторович Жиликов** — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

**Сергей Александрович Чернядьев** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-1862>

**Елена Александровна Волокитина** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

**Александр Викторович Пестов** — кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

**Иван Сергеевич Каманцев** — кандидат технических наук, заведующий сектором новых материалов и технологий, Институт машиноведения имени Э.С. Горкунова Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0775-4043>

*Научное издание*

**Жиляков** Андрей Викторович  
**Чернядьев** Сергей Александрович  
**Волокитина** Елена Александровна  
**Пестов** Александр Викторович  
**Каманцев** Иван Сергеевич

## **Современные гидрогелевые материалы для внутрисуставного лечения остеоартрита**

Научный справочник

*Под общей редакцией А. В. Пестова*

Редактор К. А. Поташев  
Верстка К. С. Савиловой

Подписано в печать 17.04.2024. Формат 60×84 1/16.  
Усл. печ. л. 8,14. Уч.-изд. л. 6,6. Тираж 50 экз.

Уральский государственный медицинский университет  
Редакционно-издательский отдел УГМУ  
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3  
+7 (343) 214-85-65  
rio@usma.ru

Отпечатано в ООО «Издательство УМЦ УПИ»  
620049, Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2  
+7 (343) 362-91-16, +7 (343) 362-91-17  
3629116@mail.ru

Для заметок

Для заметок



usma.ru