

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.160.13>БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЯ *P*-НЕМА

Научная статья

Корч М.А.¹, Шкляр Т.Ф.², Киселёва Н.С.³, Фадеев Ф.А.⁴, Бляхман Ф.А.^{5,*}⁵ ORCID : 0000-0003-4434-2873;¹ Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Российская Федерация^{2, 4, 5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация³ ООО "Европейский медицинский центр "УГМК-Здоровье", Екатеринбург, Российская Федерация⁴ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (feliks.blyakhman[at]urfu.ru)

Аннотация

Работа посвящена исследованию реакции регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в ответ на имплантацию поли-2-гидроксиэтилметакрилатного (p-HEMA) гидрогеля для замещения костно-хрящевых дефектов у животных (кролики) с целью выяснения биосовместимости синтетического полимера в экспериментах in-vivo и его последующего использования для нужд биомедицинских технологий. Препараты биоматериала для морфометрического анализа ЛУ были получены непосредственно после выведения животных из эксперимента. В качестве эталонных значений использовали показатели, полученные при исследовании ЛУ трех интактных животных (интактная серия — ИС, количество ЛУ: n=6). Два кролика с четырьмя дефектами, незамещенными имплантатами, составили контрольную серию (КС) исследования (n=4). Еще у двух животных дефекты были замещены имплантатами p-HEMA — опытная серия (ОС, n=4). Подготовку препаратов ЛУ для исследования готовили по стандартным методикам. Через 30 суток после операции у животных КС и ОС по отношению к ИС были выявлены признаки увеличения интенсивности циркуляции лимфы и активации лимфопоэза. Установлено также умеренное повышение активности В-зависимых зон, а также увеличение количества эозинофилов и плазматических клеток во всех морфофункциональных зонах. Наиболее значимые изменения в ЛУ у животных КС и ОС по сравнению с интактными кроликами выявлены преимущественно в корковом веществе. Вместе с тем различия между КС и ОС не были значимыми, то есть реакции в регионарных ЛУ непосредственно на внедрение имплантата p-HEMA не было установлено. Сделано заключение, согласно которому выявленные признаки реактивного изменения в ЛУ при имплантации p-HEMA, вероятно, являются морфологическим субстратом адаптивного иммунного ответа на оперативное вмешательство и связаны с формированием костно-хрящевого дефекта.

Ключевые слова: гидрогель p-HEMA, имплантаты, костно-хрящевые дефекты, лимфатические узлы, биосовместимость, биомедицинские приложения.

BIOCOMPATIBILITY OF IMPLANTS BASED ON *P*-NEMA HYDROGEL

Research article

Korch M.A.¹, Shklyar T.F.², Kiseljova N.S.³, Fadeyev F.A.⁴, Blyakhman F.A.^{5,*}⁵ ORCID : 0000-0003-4434-2873;¹ Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russian Federation^{2, 4, 5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation³ European medical centre "UMMC-Health", Ekaterinburg, Russian Federation⁴ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (feliks.blyakhman[at]urfu.ru)

Abstract

The work is devoted to studying the response of regional lymph nodes (LN) to the implantation of poly-2-hydroxyethyl methacrylate (p-HEMA) hydrogel for the replacement of osteochondral defects in animals (rabbits) with the aim of determining the biocompatibility of the synthetic polymer in in vivo experiments and its subsequent use for biomedical technology applications. Biomaterial drugs for morphometric analysis of LU were obtained immediately after the animals were removed from the experiment. The reference values were the indicators obtained in the study of LN in three intact animals (intact series — IS, number of LN: n=6). Two rabbits with four defects not replaced with implants constituted the control series (CS) of the study (n=4). In two other animals, the defects were replaced with p-HEMA implants — the experimental series (ES, n=4). LN drugs for the research were prepared using standard methods. 30 days after the operation, the animals in the CS and ES showed signs of increased lymph circulation and lymphopoiesis activation compared to the ES. A moderate increase in the activity of B-dependent zones was also observed, as well as an increase in the number of eosinophils and plasma cells in all morphofunctional zones. The most significant changes in LN in CS and ES animals compared to intact rabbits were found mainly in the cortical substance. At the same time, the differences between CS and ES were not significant, i.e., no reaction in regional LN directly to the introduction of the p-HEMA implant was established. It was concluded that the identified signs of reactive changes in the LN during p-HEMA implantation are likely to be the morphological substrate of an adaptive immune response to surgical intervention and are associated with the development of osteochondral defects.

Keywords: p-HEMA hydrogel, implants, osteochondral defects, lymph nodes, biocompatibility, biomedical applications.

Введение

Гидрогели представляют собой системы, образованные сшитыми полимерными цепями с трехмерной сетчатой структурой, способные поглощать большое количество жидкости. Благодаря высокому содержанию воды, мягкой структуре и пористости, гидрогели могут имитировать физические, химические и биологические свойства нативных тканей организма [1], [2], [3]. Такие особенности гидрогелей оказались востребованными в различных областях биомедицины. В частности, это создание новых биоматериалов, адресная доставка лекарственных средств, инженерия тканей и регенеративная медицина [4], [5].

Большое разнообразие синтетических и природных гидрогелей позволяет выбрать наиболее подходящие полимеры для решения той или иной задачи. Среди прочих, гидрогель поли-2-гидроксиэтилметакрилата (p-НЭМА) является перспективным материалом для аппликации в различных областях медицины [6], [7]. Анализ биосовместимости гидрогеля p-НЭМА с различными типами клеток *in vitro* показал обнадеживающие результаты. Так, выявлено отсутствие цитотоксичности, быстрое прорастание пористой матрицы полимера элементами соединительной ткани и клетками крови, низкий уровень воспалительных маркеров, эффективная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток, успешная пролиферация хондроцитов и фибробластов [8], [9].

Вместе с тем текущие стандарты исследований *in vitro* и *in vivo* (ISO-10993) для оценки биологической реакции на материалы имплантатов не достаточны для прогнозирования приемлемости их использования в качестве медицинских изделий в клинике [10]. Использование любых имплантатов может приводить к появлению ряда проблем в организме, которые влекут за собой повреждение тканей и возможную потерю их функциональности [11]. Неблагоприятные эффекты, вызванные иммунным ответом пациента на инородное тело, являются серьезной проблемой на пути к успеху использования новых материалов в клинической практике [12], [13].

Синтетические материалы, используемые для создания имплантатов, как правило, не являются антигенными и, следовательно, не индуцируют образование специфических антител, участвующих в адаптивном иммунном ответе. Однако молекулярная структура полимеров может значительно повлиять на функциональную активность фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток), ответственных за реализацию врожденного иммунитета [12], [13]. Адаптивные иммунные реакции на имплантат сопряжены с развитием хронического воспаления с участием клеток иммунной системы, презентующих антигены. Таким образом, врожденные и адаптивные иммунные реакции на имплантат могут перекрещиваться и зависеть от его материала [13].

Настоящая работа посвящена изучению реакции регионарных лимфатических узлов в ответ на имплантацию гидрогеля p-НЭМА в костно-хрящевые дефекты дистальных эпиметафизов бедренной кости с целью выяснения биосовместимости синтетического полимера. Объектом исследования послужили результаты морфометрического анализа структурной организации и клеточного состава морфофункциональных зон лимфатических узлов в области лимфосбора. Такой подход является незаменимым в изучении реакции организма как единой биологической системы. Подколенные лимфатические узлы относятся к узлам первого порядка, по ареалу лимфосбора — соматическими.

Материалы и методы

2.1. Материалы исследования

Настоящая работа является логическим продолжением и опирается на материалы предварительного исследования, выполненного с целью оценки особенностей репаративного хондрогенеза и остеогенеза при имплантации p-НЭМА в костно-хрящевые дефекты у кроликов [14]. Препараты лимфатических узлов для морфологического исследования были получены непосредственно после выведения животных из эксперимента. Эксперимент был выполнен на семи кроликах. В качестве референсных значений, использовали показатели, полученные при исследовании лимфоузлов трех интактных животных (интактная серия — ИС; количество исследованных лимфоузлов, $n=6$). Четырем кроликам создавали стандартные большие костно-хрящевые дефекты на пателлярной поверхности дистального эпиметафиза бедренной кости в области поверхности пателло-фemorального сочленения. Дефекты имели форму цилиндра, диаметром 5 мм, высотой 5,5 мм. Два кролика с четырьмя дефектами, незамещенными имплантатами, составили контрольную серию (КС) исследования ($n=4$). Еще у двух животных дефекты были замещены имплантатами p-НЭМА — опытная серия (ОС) ($n=4$).

Детали оперативного вмешательства, имплантации гидрогеля p-НЭМА, а также его физико-химические свойства подробно изложены нами ранее [14]. Кратко, были использованы половозрелые кролики самцы (возраст 5 месяцев, вес 2,8–3,5 кг) породы «Советская Шиншилла». Содержание, оперативные вмешательства и эвтаназия животных проводились в соответствии с требованиями и принципами биомедицинских исследований с участием позвоночных животных (European Convention, 1986; 1998) и были одобрены этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 28 февраля 2020 года).

Цилиндрические имплантаты p-НЭМА диаметром 5 мм, высотой 5,5 мм были изготовлены методом радикальной полимеризации в водном растворе мономера (гидроксиэтилметакрилата — НЭМА) при 70 °C в присутствии сшивающего агента — N,N'-метилендиакриламида. Концентрации мономера и сшивающего агента обеспечили формирование сетчатой полимерной структуры, в которой мольное соотношение узлов сетки и звеньев в линейных фрагментах составляло 1:100.

Продолжительность эксперимента составляла 30 суток. В течение этого срока, гибели и гнойных осложнений у оперированных животных не наблюдалось.

2.2. Методы исследования

Материал для морфологического исследования (подколенные лимфатические узлы) отделяли от окружающей жировой клетчатки, оценивали размер, форму и окраску; фиксировали 48–72 часа в 10% нейтральном забуференном формалине (BioOptica, Италия). Для гистологической проводки использовали методику «Изопропанол — минеральное масло» [15], образцы уплотняли парафином (Бiovитрум, Россия).

Срезы готовили на микротоме МЗП-01 «ТЕХНОМ» (Россия). Серии срезов лимфоузлов, толщиной 5 микрон, проводили по длинной оси органа, на уровне ворот и полюсов. В качестве обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Для выявления компонентов соединительной ткани срезы окрашивали по методу Ван-Гизона.

Для описательной морфологии использовали световой микроскоп Micros MS300 (Австрия). Оцифровку препаратов выполняли на сканирующем микроскопе 3DHISTECH PANNORAMIC Midi (Венгрия) с использованием программы Pannoramic Viewer (Венгрия).

Для изучения соотношения площадей структурных элементов лимфатических узлов и их клеточного состава применяли морфометрию и дифференцированный подсчет клеточных элементов в различных функциональных зонах. В каждой зоне подсчитывали 500 клеток. При подсчете численной плотности клеток площадь поля составляла 0,025 мм².

2.3. Статистический анализ

Результаты представлялись в виде $X \pm m$, где X — среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического. При оценке различий между двумя независимыми выборками использовали параметрический критерий Стьюдента. Допустимым уровнем статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. Статистический анализ данных был выполнен с использованием лицензионного программного обеспечения «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Анализ структурной организации и клеточного состава анатомо-функциональных зон лимфатических узлов способен дать объективную оценку реакции лимфатической системы на дестабилизирующие факторы. Подколенные лимфатические узлы, животных всех исследуемых серий, макроскопически имели овально-бобовидную форму, с разной степенью выраженности рельефа поверхности, от гладких и бугристых (преимущественно ИС, КС) до сильно бугристых (преимущественно ОС). Окраска органов имела неоднородность, соответственно, от бежевого и коричневого до темно-коричневого. Это обусловлено количеством капилляров и степенью наполнения структур органа кровью, а также количеством и размером лимфоидных узелков в корковом веществе.

Гистологическая структура регионарных лимфатических узлов была сохранена, клеточная атипия отсутствовала у животных всех исследуемых серий. Примеры визуализации лимфоузлов интактной и двух экспериментальных серий приведены на рис. 1.

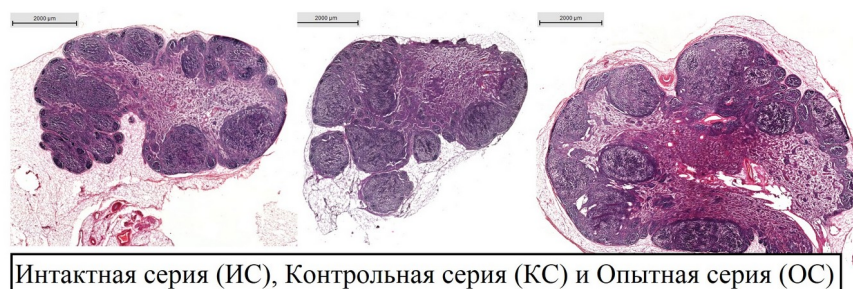


Рисунок 1 - Подколенные лимфатические узлы кроликов

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.160.13.1>

Примечание: световая микроскопия; окраска гематоксилином и эозином; микрометрическая линейка гистологических сканов откалибрована на 2000 мкм

Микроанатомическая организация подколенных лимфатических узлов отражена в таблице 1. У животных всех серий подколенные лимфатические узлы имели компактный морфотип, с преобладанием площади коркового вещества над площадью мозгового. Индекс корковое вещество/мозговое вещество увеличивался у прооперированных животных от 1,99 в ИС, до 2,39 и 2,5 в КС и ОС, соответственно. Сдвиг в сторону компактизации регионарных лимфатических узлов через 30 суток после имплантации указывает на активацию иммунной функции при относительной стабильности дренажно-детоксикационной функции в этот период.

Таблица 1 - Микроанатомическая организация подколенных лимфатических узлов кроликов

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.160.13.2>

Серия	Площадь лимфатического узла, мм ²	Площадь коркового вещества, мм ²	Площадь паракортикальной области, мм ²	Площадь мозгового вещества, мм ²	Площадь стромы, мм ²
ИС n=6	27,7 ± 5,1	9,9 ± 1,1	6,8 ± 2,0	8,4 ± 3,1	2,6 ± 0,9
КС n=4	25,2 ± 1,5	9,9 ± 0,4	5,4 ± 1,5	6,4 ± 1,7	3,5 ± 0,4

Серия	Площадь лимфатического узла, мм ²	Площадь коркового вещества, мм ²	Площадь паракортикальной области, мм ²	Площадь мозгового вещества, мм ²	Площадь стромы, мм ²
ОС n=4	36,4 ± 0,6 *	16,3 ± 2,8	7,8 ± 2,7	9,6 ± 0,5	2,7 ± 0,7

Примечание: звездочкой (*) отмечены статистически достоверные отличия ОС по сравнению с КС, $p < 0,05$

Площадь лимфатических узлов была примерно одинаковой в ИС и КС. В ОС этот показатель был значимо увеличен, прежде всего, за счет сегментарного расширения коркового вещества. Капсула лимфатических узлов образована плотной соединительной тканью, напряжена, пучки коллагеновых волокон расположены параллельно поверхности. Толщина капсулы в ОС оказалась меньше, чем в ИС и КС примерно в 2,0 и 2,7 раза, соответственно. Это может быть обусловлено растяжением капсулы за счет увеличения объема лимфоузла. Потенциально, возможно вовлечение более тонких механизмов, например, прямое ингибиторное влияние провоспалительного интерлейкина IL-1 β на гладкие миоциты капсулы лимфатических узлов вплоть до полного прекращения спонтанной фазной их активности при высоких дозах IL-1 β [13], [16].

У всех прооперированных животных были выявлены признаки небольшого увеличения интенсивности циркуляции лимфы (небольшое расширение краевых синусов). Площадь коркового вещества (включающего узелковую и диффузную части) в ИС и КС не различались, в ОС данный показатель имел тенденцию к увеличению ($p > 0,05$).

В строении лимфоидных узелков животных экспериментальных серий (КС и ОС) по сравнению с ИС были выявлены некоторые отличия. Количество вторичных лимфоидных узелков, относительно их общего числа, во всех сериях не различалось и составляло ~70%. Вместе с тем, часть узелков в КС и ОС была расширена, формируя бугристый рельеф поверхности лимфатического узла. Морфологически, граница между внутриузелковыми структурами в экспериментальных сериях имела четко дифференцированную границу. Герминативные центры были выражены, в ОС с отчетливо выявляемой мантийной зоной. Было отмечено увеличение плотности клеток герминативных центров и абсолютного количества центробластов (лимфобластов) и centroцитов (пролимфоцитов) в КС (лимфобласты $192,3 \pm 12,1/0,025$ мм², пролимфоциты $158,4 \pm 14/0,025$ мм²) и ОС (лимфобласты $160,3 \pm 36,1/0,025$ мм², пролимфоциты $143,8 \pm 31,1/0,025$ мм²) по сравнению с ИС (лимфобласты $83,4 \pm 12,9/0,025$ мм², пролимфоциты $73,0 \pm 6,1/0,025$ мм²). При этом в группе КС по отношению ИС установленные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом, были установлены признаки фолликулярной гиперплазии, которая ассоциируется преимущественно с активацией В-клеточного компартмента [16]. Характер и сроки развития выявленных изменений в узелках коркового вещества соответствуют описанным в литературе изменениям в регионарных лимфоузлах при травме большеберцовой кости. Системный ответ организма, включающий и изменения в регионарных лимфоузлах (лимфаденопатию, реакцию центров размножения, активацию В-лимфоцитов, зависимую от Т-фолликулярных хелперов — Tfh) характеризуется как посттравматический «адаптивный аутоиммунный ответ» [13], [16].

У животных экспериментальных серий ОС и КС в диффузной части коркового вещества, относящейся к тимус-зависимой зоне, было выявлено значительное увеличение количества пролимфоцитов по отношению к ИС: $12,6 \pm 3,9/0,025$ мм², $13,1 \pm 1,0/0,025$ мм² ($p < 0,05$) и $5,0 \pm 0,6/0,025$ мм², соответственно. В ОС и КС в сравнении с ИС наблюдалась тенденция к увеличению количества макрофагов: $10,6 \pm 4,3/0,025$ мм², $11,2 \pm 3,1/0,025$ мм² и $6,2 \pm 1,3/0,025$ мм², соответственно. Кроме того, у кроликов экспериментальных серий были выявлены плазмоциты ($0,6 \pm 0,6/0,025$ мм² в ОС и $4,8 \pm 1,5/0,025$ мм² в КС) и эозинофилы ($2,5 \pm 0,8/0,025$ мм² в ОС и $11,3 \pm 3,5/0,025$ мм² в КС), чего не наблюдалось у животных интактной серии. Рисунок 2 иллюстрирует пример эозинофилии коркового вещества лимфатического узла в КС.

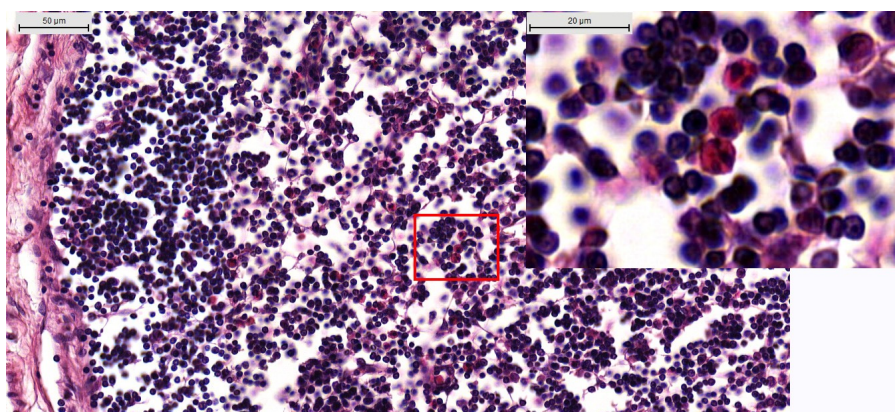


Рисунок 2 - Эозинофилия коркового вещества лимфатического узла (контрольная серия)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.160.13.3>

Примечание: на вставке визуализируется скопление эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином. Микрометрическая линейка откалибрована на 50 мкм (вставка – 20 мкм)

Площади паракортикальных областей лимфатических узлов у животных всех серий не различались. Однако, в КС и ОС количество молодых лимфоидных клеток значительно увеличивалось в сравнении с ИС, что указывает на определенную активацию тимусзависимой зоны. Так, в КС достоверно ($p < 0,05$) возросло количество лимфобластов $8,1 \pm 1,8 / 0,025 \text{ мм}^2$ против $3,1 \pm 0,7 / 0,025 \text{ мм}^2$ в ИС, а в группе ОС количество пролимфоцитов $7,9 \pm 1,6 / 0,025 \text{ мм}^2$ против $1,9 \pm 0,7 / 0,025 \text{ мм}^2$ в ИС. Обращает на себя внимание появление в паракортикальных областях лимфатических узлов в обеих экспериментальных сериях эозинофилов: $3,0 \pm 1,4 / 0,025 \text{ мм}^2$ в КС и $10,8 \pm 4,9 / 0,025 \text{ мм}^2$ в ОС. Кроме того, было отмечено статистически значимое увеличение количества плазмочитов в группе КС ($4,9 \pm 1,5 / 0,025 \text{ мм}^2$) по сравнению с $0,3 \pm 0,3 / 0,025 \text{ мм}^2$ в группе ИС ($p < 0,05$).

Тяжи мозгового вещества были хорошо выражены. Количество молодых лимфоидных элементов (лимфобласты и пролимфоциты) в мозговом веществе имело тенденцию к увеличению, однако статистически значимых отличий ни в одной из групп нами не выявлено. По аналогии с другими функциональными зонами было отмечено появление эозинофилов: $4,2 \pm 1,4 / 0,025 \text{ мм}^2$ в группе КС и $5,0 \pm 2,2 / 0,025 \text{ мм}^2$ в группе ОС, тогда как в группе ИС эозинофилы не были обнаружены в срезах ни в одной из зон лимфатических узлов.

Во всех морфофункциональных зонах лимфоузла обращает на себя внимание увеличение количества эозинофилов, важнейших участников аллергического воспаления. Вместе с тем в настоящее время эозинофилы рассматривают в качестве клеток, осуществляющих иммунорегуляторные реакции, вызывающие как развитие, так и ограничение иммунного ответа [17].

Таким образом, выявленные морфологические изменения и количественные различия клеточного состава в герминативных центрах, диффузной части коркового вещества, паракортикальной области, а также в мозговом веществе в экспериментальных сериях имели одинаковую направленность и незначительно отличались своей выраженностью. Следовательно, данные изменения не обусловлены имплантацией гидрогеля р-НЭМА в костно-хрящевые дефекты. Вероятно, установленные факты связаны с высвобождением молекулярных паттернов, ассоциируемых с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs) тканей и клеточного стресса во время операции и в послеоперационном периоде, которые скрыты от распознавания клетками иммунной системы в физиологических условиях [18]. DAMPs являются ключевыми молекулами, запускающими стерильное воспаление, участвуют в формировании реакций адаптивного иммунитета и аутоиммунных процессов [19].

Заключение

В рамках экспериментальной модели на животных по оценке биосовместимости синтетического гидрогеля р-НЭМА, имплантированного в костно-хрящевые дефекты на бедренной кости, был установлен ряд закономерностей. А именно, у всех прооперированных кроликах (КС и ОС) по отношению к ИС в регионарных подколенных лимфатических узлах имели место признаки увеличения интенсивности циркуляции лимфы (небольшое расширение краевых синусов), активации лимфопоза (увеличение количества молодых лимфоидных клеток, преимущественно в корковом веществе и паракортикальной области), умеренного повышения активности В-зависимых зон (расширение части лимфоидных узелков и их герминативных центров, возрастание плотности клеток фолликулов и «омоложение» их клеточного состава), увеличения количества эозинофилов и плазмочитов во всех морфофункциональных зонах. Наиболее значимые изменения по сравнению с интактными животными выявлены преимущественно в корковом веществе. Установленные факты указывают на преобладание пролиферативных процессов над деструктивными в послеоперационный период.

Вместе с тем различия между КС и ОС не были значимыми, то есть реакции в регионарных лимфатических узлах непосредственно на внедрение имплантата из р-НЭМА через 30 суток после операции не было выявлено. Предположено, что выявленные признаки реактивного изменения в лимфоузлах при имплантации р-НЭМА, вероятно, являются морфологическим субстратом адаптивного иммунного ответа на оперативное вмешательство и связаны с формированием костно-хрящевого дефекта.

Хорошая биосовместимость р-НЭМА на системном уровне открывает возможности использования этого материала для нужд биомедицинских технологий. В частности, нами рассматривается возможность аппликации микросфер р-НЭМА в качестве платформы для дендритных клеток, предварительно загруженных магнитными наночастицами оксида железа [20]. Предполагается, что адресная доставка таких композитов в лимфатические узлы с помощью внешнего магнитного поля позволит увеличить эффективность иммунотерапии.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 25-24-00175.

Благодарности

Авторы признательны Э.Б. Макаровой за полезные консультации и обсуждение результатов работы.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant № 25-24-00175.

Acknowledgement

The authors are grateful to E.B. Makarova for her helpful advice and discussion of the results of the work.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Shklyar T.F. Effect of cytoskeletal elastic properties on the mechanoelectrical transduction in excitable cells. / T.F. Shklyar, O.A. Dinislamova, A.P. Safronov et al. // *Biomech.* — 2012. — 45. — P. 1444–1449. — DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.02.017
2. Dobreikina A. Biomimetic gels with chemical and physical interpenetrating networks. / A. Dobreikina, T. Shklyar, A. Safronov et al. // *Polym. Int.* — 2018. — 67. — P. 1330–1334. — DOI: 10.1002/pi.5608
3. Tejo-Otero A. Soft-Tissue-Mimicking Using Hydrogels for the Development of Phantoms. / A. Tejo-Otero, F. Fenollosa-Artés, I. Achaerandio et al. // *Gels.* — 2022. — 8. — P. 40–54. — DOI: 10.3390/gels8010040
4. Hong Y. Biocompatible Conductive Hydrogels: Applications in the Field of Biomedicine. / Y. Hong, Z. Lin, Y. Yang et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — 23. — P. 4578–4606. — DOI: 10.3390/ijms23094578
5. Ho T.-C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T.-C. Ho, C.-C. Chang, H.-P. Chan et al. // *Molecules.* — 2022. — 27. — P. 2902. — DOI: 10.3390/molecules27092902
6. Zare M. An Overview for Biomedical Applications / M. Zare, B. Ashkan, M. Zare et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — 22. — P. 6376. — DOI: 10.3390/ijms22126376
7. Torres M.L. Alginate-HEMA Hydrogels as Promising Biomaterials for Bone Regeneration: In Vitro and In Vivo Studies. / M.L. Torres, A. Hurtado Cuba, G. Oberti et al. // *J. Biomed. Mater. Res. Part B.* — 2024. — 112(11). — P. e35493. — DOI: 10.1002/jbm.b.35493
8. Tabatabaee S. Fabrication and characterization of PHEMA – gelatin scaffold enriched with graphene oxide for bone tissue engineering / S. Tabatabaee, N. Baheiraei, M. Salehnia // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2022. — 17. — P. 216. — DOI: 10.1186/s13018-022-03122-4
9. Moura D. Long-term in vivo degradation and biocompatibility of degradable pHEMA hydrogels containing graphene oxide. / D. Moura, S. Rohringer, H.P. Ferreira et al. // *Acta Biomaterialia.* — 2024. — 173(1). — P. 351–364. — DOI: 10.1016/j.actbio.2023.11.012
10. Salthouse D. Interplay between biomaterials and the immune system: Challenges and opportunities in regenerative medicine. / D. Salthouse, K. Novakovic, C.M.U. Hilken et al. // *Acta Biomaterialia.* — 2023. — 155. — P. 1–18. — DOI: 10.1016/j.actbio.2022.11.003
11. Ungemach M. How to predict adverse immune reactions to implantable biomaterials?. / M. Ungemach, T. Doll, N.E. Vrana et al. // *Eur J Immunol.* — 2019. — 49. — P. 517–520. — DOI: 10.1002/eji.201970045
12. Kämmerling L. Mitigating the foreign body response through ‘immune-instructive’ biomaterials / L. Kämmerling, L.E. Fisher, E. Fisher et al. // *J. Immunol. Regen. Med.* — 2021. — 12. — P. 100040. — DOI: 10.1016/j.regen.2021.100040
13. Kyriakides T.R. Foreign body response to synthetic polymer biomaterials and the role of adaptive immunity / T.R. Kyriakides, H.-J. Kim, C. Zheng et al. // *Biomed Mater.* — 2022. — 17(2). — P. 101088/1748-605X/ac5574. — DOI: 10.1088/1748-605X/ac5574
14. Макарова Э.Б. Тестирование гидрогеля p-HEMA в качестве имплантационного материала для замещения костно-хрящевых дефектов у животных / Э.Б. Макарова, М.А. Корч, Ф.А. Фадеев и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2022. — 2(24). — С. 71–82. — DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-71-82
15. Буэса Р.Х. Полное удаление ксилы в практике гистологической лаборатории / Р.Х. Буэса, М.В. Пешков // *Архив патологии.* — 2011. — 1(73). — С. 54–60.
16. Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов / А.М. Ковригина // *Клиническая онкогематология.* — 2009. — 4(2). — С. 297–305.
17. Гуцин И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса. / И.С. Гуцин // *Иммунология.* — 2020. — 6(41). — С. 557–580. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580
18. Russo V. Tendon immune regeneration: Insights on the synergetic role of stem and immune cells during tendon regeneration. / V. Russo, M.El. Khatib, G. Principe et al. // *Cells.* — 2022. — 11(3). — P. 434. — DOI: 10.3390/cells11030434
19. Walter G.L. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases. / G.L. Walter // *Sultan Qaboos Univ Med J.* — 2015. — 15(1). — P. e157–e170. — DOI: 10.18295/2075-0528.1648
20. Blyakhman F. Iron Oxide Magnetic Nanoparticles Synthesized by Laser Target Evaporation Method for the Needs of Cancer Immunotherapy / F. Blyakhman, F. Fadeyev, A. Safronov et al. // *Materials.* — 2025. — 18(9). — P. 2142. — DOI: 10.3390/ma18092142

Список литературы на английском языке / References in English

1. Shklyar T.F. Effect of cytoskeletal elastic properties on the mechanoelectrical transduction in excitable cells. / T.F. Shklyar, O.A. Dinislamova, A.P. Safronov et al. // *Biomech.* — 2012. — 45. — P. 1444–1449. — DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.02.017
2. Dobreikina A. Biomimetic gels with chemical and physical interpenetrating networks. / A. Dobreikina, T. Shklyar, A. Safronov et al. // *Polym. Int.* — 2018. — 67. — P. 1330–1334. — DOI: 10.1002/pi.5608
3. Tejo-Otero A. Soft-Tissue-Mimicking Using Hydrogels for the Development of Phantoms. / A. Tejo-Otero, F. Fenollosa-Artés, I. Achaerandio et al. // *Gels.* — 2022. — 8. — P. 40–54. — DOI: 10.3390/gels8010040
4. Hong Y. Biocompatible Conductive Hydrogels: Applications in the Field of Biomedicine. / Y. Hong, Z. Lin, Y. Yang et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — 23. — P. 4578–4606. — DOI: 10.3390/ijms23094578
5. Ho T.-C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T.-C. Ho, C.-C. Chang, H.-P. Chan et al. // *Molecules.* — 2022. — 27. — P. 2902. — DOI: 10.3390/molecules27092902
6. Zare M. An Overview for Biomedical Applications / M. Zare, B. Ashkan, M. Zare et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — 22. — P. 6376. — DOI: 10.3390/ijms22126376
7. Torres M.L. Alginate-HEMA Hydrogels as Promising Biomaterials for Bone Regeneration: In Vitro and In Vivo Studies. / M.L. Torres, A. Hurtado Cuba, G. Oberti et al. // *J. Biomed. Mater. Res. Part B.* — 2024. — 112(11). — P. e35493. — DOI: 10.1002/jbm.b.35493
8. Tabatabaee S. Fabrication and characterization of PHEMA – gelatin scaffold enriched with graphene oxide for bone tissue engineering / S. Tabatabaee, N. Baheiraei, M. Salehnia // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2022. — 17. — P. 216. — DOI: 10.1186/s13018-022-03122-4
9. Moura D. Long-term in vivo degradation and biocompatibility of degradable pHEMA hydrogels containing graphene oxide. / D. Moura, S. Rohringer, H.P. Ferreira et al. // *Acta Biomaterialia.* — 2024. — 173(1). — P. 351–364. — DOI: 10.1016/j.actbio.2023.11.012
10. Salthouse D. Interplay between biomaterials and the immune system: Challenges and opportunities in regenerative medicine. / D. Salthouse, K. Novakovic, C.M.U. Hilken et al. // *Acta Biomaterialia.* — 2023. — 155. — P. 1–18. — DOI: 10.1016/j.actbio.2022.11.003
11. Ungemach M. How to predict adverse immune reactions to implantable biomaterials?. / M. Ungemach, T. Doll, N.E. Vrana et al. // *Eur J Immunol.* — 2019. — 49. — P. 517–520. — DOI: 10.1002/eji.201970045
12. Kämmerling L. Mitigating the foreign body response through ‘immune-instructive’ biomaterials / L. Kämmerling, L.E. Fisher, E. Fisher et al. // *J. Immunol. Regen. Med.* — 2021. — 12. — P. 100040. — DOI: 10.1016/j.regen.2021.100040
13. Kyriakides T.R. Foreign body response to synthetic polymer biomaterials and the role of adaptive immunity / T.R. Kyriakides, H.-J. Kim, C. Zheng et al. // *Biomed Mater.* — 2022. — 17(2). — P. 10.1088/1748-605X/ac5574. — DOI: 10.1088/1748-605X/ac5574
14. Makarova E.B. Testirovanie gidrogelya p-hema v kachestve implantatsionnogo materiala dlya zameshcheniya kostno-khryashchevikh defektov u zhivotnykh [Testing of the PHEMA hydrogel as an implantation material for replacement of osteochondral defects in animals] / E.B. Makarova, M.A. Korch, F.A. Fadeev et al. // *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs].* — 2022. — 2(24). — P. 71–82. — DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-71-82 [in Russian]
15. Buesa R.Kh. Polnoe udalenie ksilola v praktike gistologicheskoi laboratorii [Complete removal of xylene in the practice of a histological laboratory] / R.Kh. Buesa, M.V. Peshkov // *Arkhiv patologii [Archives of Pathology].* — 2011. — 1(73). — P. 54–60. [in Russian]
16. Kovrigina A.M. Morfologicheskaya kharakteristika reaktivnykh izmenenii limfouzlov [Morphological characteristics of lymph node reactive changes] / A.M. Kovrigina // *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical oncohematology].* — 2009. — 4(2). — P. 297–305. [in Russian]
17. Gushhin I.S. Samoogranichenie i razreshenie allergicheskogo processa [Autorestriction and resolution of allergic process]. / I.S. Gushhin // *Immunology.* — 2020. — 6(41). — P. 557–580. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580 [in Russian]
18. Russo V. Tendon immune regeneration: Insights on the synergetic role of stem and immune cells during tendon regeneration. / V. Russo, M.El. Khatib, G. Principe et al. // *Cells.* — 2022. — 11(3). — P. 434. — DOI: 10.3390/cells11030434
19. Walter G.L. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases. / G.L. Walter // *Sultan Qaboos Univ Med J.* — 2015. — 15(1). — P. e157–e170. — DOI: 10.18295/2075-0528.1648
20. Blyakhman F. Iron Oxide Magnetic Nanoparticles Synthesized by Laser Target Evaporation Method for the Needs of Cancer Immunotherapy / F. Blyakhman, F. Fadeyev, A. Safronov et al. // *Materials.* — 2025. — 18(9). — P. 2142. — DOI: 10.3390/ma18092142