

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕЛЕЙ В ОТНОШЕНИИ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Кафедра общей хирургии,
²кафедра биологии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В обзоре литературы представлены данные о ряде биологических эффектов супрамолекулярных гелей, делающих эти соединения перспективными для стимуляции регенерации ран и обусловленных как их отдельными компонентами, так и особенностями супрамолекулярной организации.

Ключевые слова: супрамолекулярные гели, биологические эффекты, регенерация.

BIOLOGICAL EFFECTS OF SUPRAMOLECULAR GELS IN THE CONTEXT OF THE WOUNDS REGENERATION (LITERATURE REVIEW)

T.M. Valiev, M.B. Petrova, E.M. Mokhov

Tver State Medical University

The literature review presents data on a number of biological effects of supramolecular gels, which make these compounds promising for stimulating the wounds regeneration and are due both to their individual components and the features of the supramolecular organization.

Key words: supramolecular gels, biological effects, regeneration.

Введение

В настоящее время интенсивно ведется разработка и изучение механизма влияния местных репаративных и регенерантов на заживление различных ран, что обусловлено высокой распространенностью последних. В частности, по некоторым данным, только поверхностные травмы и открытые раны составляют более 50% случаев травматизма в России [1]. Частота хронических ран вследствие трофических язв венозного генеза в популяции составляет 1–2% и имеет тенденцию к увеличению этого показателя до 4–5% у лиц старше 65 лет [2].

Супрамолекулярные соединения перспективны в отношении оптимизации способов стимуляции регенерации ран [3–5]. Они представляют собой «группу молекулярных компонентов, индивидуальные свойства которых интегрированы в свойства целого ансамбля (ковалентного или нековалентного)». Такие соединения способны к самосборке и самоорганизации [6].

В живых организмах известными супрамолекулярными структурами являются микротрубочки цитоскелета, микрофиламенты, а также межклеточный матрикс [7]. Однако для стимуляции регенерации ран представляют интерес искусственно синтезированные супрамолекулярные гели, которые формируются из низкомолекулярных органических соединений путем нековалентных взаимодействий между ними с образованием супрамолекулярных сетей, улавливающих растворитель [8–9]. Эти соединения сочетают в себе одновременно свойства гидрогелей и супрамолекулярных полимеров [10].

Известны следующие типы супрамолекулярных гелей: макрогидрогели, микрогидрогели и наногидрогели. Их классификация основана с учетом размеров входящих в их состав частиц. При этом в литературе отмечается, что гели, синтезированные на основе наночастиц, обеспечивают наиболее выраженные биологические и терапевтические эффекты супрамолекулярных гелей, снижают их цитотоксичность [10–13].

По химическому составу наиболее часто встречаются супрамолекулярные гели на основе аминокислот, в частности, цистеина, фенилаланина, лизина, триптофана, лейцина, глутамина [14–22]. Кроме того, супрамолекулярные гели могут состоять из олигомеров глюкозы и циклических сложных эфиров гидроксикислот [23], гиалуроновой кислоты, бифосфоната и нитрата серебра [24], мицелл низкомолекулярных полимеров, полиакриловой кислоты и S-нитрозоглутатиона [25], полимерного ангидрида и нитрата серебра [26].

Большинство таких супрамолекулярных соединений содержат в себе два вещества [14–16, 19–23, 26]. При этом одним из важных биологических свойств является их способность быть носителями лекарственных средств, например, таких как антибактериальные (ципрофлоксацин) [22], нестероидные противовоспалительные (напроксен, ибупрофен, индометацин) [21], гормональные (дексаметазона натрия фосфат) препараты [23], хитозан [18], нитрат серебра [18–19]. Последнее соединение может являться и составной частью геля [14, 24, 26], и быть добавляемым активным веществом [18–19].

Растворителем для супрамолекулярных гелей, представленных выше, является вода, поэтому такие соединения являются супрамолекулярными гидрогелями [14–24, 26]. Подобное свойство является ключевым для их биомедицинского применения [7].

Известно, что несовместимые и неметаболизируемые материалы могут быть критичны для поддержания гомеостаза организма [7, 10]. Однако многие супрамолекулярные гели характеризуются высокой биосовместимостью, биodeградируемостью и биостабильностью [10].

Одним из ключевых свойств супрамолекулярных гелей также является антибактериальная активность, что подтверждается экспериментами *in vitro*, в которых было продемонстрировано ингибирование роста микроорганизмов различными по своему составу гелями. Так, соединения на основе пептидов, состоящих из лизина и триптофана, проявляли указанные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* [16]. Другой гель, включающий в себя пептид фенилаланин-фенилаланин-цистеин, проявил антибактериальную активность по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*, но только при добавлении нитрата серебра [19]. Также рост золотистого стафилококка ингибировался гелями, включающими в себя гиалуроновую кислоту и нитрат серебра [24], фенилаланин и лейцин без добавления иных веществ [20].

В отношении золотистого и эпидермального стафилококков был активен гель на основе дилизин-пептида с содержанием нестероидных противовоспалительных препаратов [21]. Антибактериальный эффект соединения, состоящего из полимерного ангидрида и нитрата серебра, был продемонстрирован в отношении *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [26]. При этом в первом случае авторы указывали супрамолекулярность геля как основу антибактериальной активности [21]. Во втором случае эффект был объяснен выделением ионов серебра из геля [26].

Ингибирующую активность в отношении кишечной палочки в разной степени проявили гели на основе глутамина и нитрата серебра, глутамина и хитозана [18]. При этом в исследовании подчеркивается, что гель, содержащий серебро, имел более выраженные антибактериальные свойства. Также в отношении *Escherichia coli* эффективны гели на основе гиалуроновой кислоты и нитрата серебра [24], трипептида лейцин-фенилаланин-фенилаланин и ципрофлоксацина [22].

Что касается эффективности применения супрамолекулярных гелей в эксперименте *in vivo*, то в литературе представлены данные, описывающие влияние супрамолекулярных гелей на течение заживления ран. Для таких исследований использовались крысы линий Wistar [14], Sprague–Dawley [23–24], а также мыши линий Balb/C [15], C57Bl/6 [25]. В некоторых публикациях линии этих животных не уточняются [17–18].

Согласно результатам исследований, оценка влияния супрамолекулярных гелей проводилась только на поверхностных острых ранах [14–15, 17–18, 23–25]. При определении области нанесения раны, как правило, выбиралась спинная поверхность тела животного [14–15, 17–18, 25]. По форме повреждения могли представлять собой дефекты прямоугольной [14–15], округлой [23–25], крестообразной [18] формы или иметь вид царапины [17]. При этом их площадь значительно варьировала – от 7–28,3 мм² [15, 23, 25] до 225 мм² [14]. Ряд авторов исследовали влияние супрамолекулярных гелей без дополнительного обсеменения раневой поверхности микроорганизмами [15, 18, 24–25]. Однако известно моделирование инфицированных ран с внесением суточной культуры *Staphylococcus aureus* [14].

Во всех экспериментах *in vivo* было продемонстрировано ускорение заживления ран, в большинстве статистически значимое [14, 23–25]. Авторы литературного обзора хотели бы отметить, что обнаружить отрицательный опыт применения супрамолекулярных гелей не удалось.

Заключение

Последние десять лет супрамолекулярные гели являются объектом внимания исследователей, занимающихся проблемами регенерации, что обусловлено их биологическими свойствами: высокой биосовместимостью, биodeградируемостью и биостабильностью, низкой цитотоксичностью, особенно для супрамолекулярных гелей, представленных в виде наногидрогелей.

Описанные соединения могут являться и самостоятельными биологически активными соединениями, и быть носителями для других веществ. Представленные в литературе результаты свидетельствуют об ингибирующем влиянии супрамолекулярных гелей на целый ряд микроорганизмов. В экспериментах *in vivo* такие гели продемонстрировали ускорение регенерации экспериментальных ран.

Представленный авторами обзор вносит вклад в формирование полного представления о биологических эффектах супрамолекулярных гелей в контексте их влияния на регенерацию ран.

Литература/References

1. Щетинин, С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 48; URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf (дата обращения: 16.03.2019).
2. Shhetinin, S.A. Analiz chastoty i posledstviy travmatizma v Rossii // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 2. – С. 48; URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf (дата обращения: 16.03.2019).
3. Круглова, Л.С. Трофические язвы венозного генеза / Л.С. Круглова, А.Н. Панина, Т.И. Стрелкович // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 1. – С. 21–25; URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21218747_74814889.pdf (дата обращения: 16.03.2019).

- Kruglova, L.S.* Troficheskie yazvy' venoznogo geneza / L.S. Kruglova, A.N. Panina, T.I. Strelkovich // *Rossijskij zhurnal kozhny'kh i venericheskikh boleznej*. – 2014. – № 1. – S. 21–25; URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21218747_74814889.pdf (data obrashheniya: 16.03.2019).
3. *Du, X.* Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials / X. Du, J. Zhou, J. Shi, B. Xu // *Chemical reviews*. – 2015. – Vol. 115, № 24. – P. 13165–13307.
4. *Webber, M.J.* Supramolecular biomaterials / M.J. Webber, E.A. Appel, E.W. Meijer, R. Langer // *Nat Mater*. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 13–26.
5. *Zhou, J.* Supramolecular biofunctional materials / J. Zhou, J. Li, X. Du, B. Xu // *Biomaterials*. – 2017. – Vol. 129. – P. 1–27.
6. *Студ, Д.В.* Супрамолекулярная химия / Д.В. Студ, Д.Л. Этвуд – М.: Академкнига, 2007. – 416 с.
- Stid, D.V.* Supramolekulyarnaya khimiya / D.V. Stid, D.L. E'tvud – М.: Akademkniga, 2007. – 416 s.
7. *Ruijiao, D.* Functional supramolecular polymers for biomedical applications / D. Ruijiao [et al.] // *Advanced materials*. – 2015. – Vol. 27. – P. 498–526.
8. *Sangeetha, N.M.* Supramolecular gels: functions and uses / N.M. Sangeetha, U. Maitra // *Chem Soc Rev*. – 2005. – Vol. 34, № 10. – P. 821–836.
9. *Пахомов, П.М.* Супрамолекулярные гели / П.М. Пахомов, С.Д. Хижняк, М.М. Овчинников, П.В. Комаров. – Тверь: Тверской гос. университет, 2011. – 272 с.
- Pakhomov, P.M.* Supramolekulyarny'e geli / P.M. Pakhomov, S.D. Khizhnyak, M.M. Ovchinnikov, P.V. Komarov. – Tver': Tverskoj gos. universitet, 2011. – 272 s.
10. *Ruijiao, D.* Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications / D. Ruijiao, P. Yan, S. Yue, Z. Xinyuan // *Biomater. Sci*. – 2015. – Vol. 3. – P. 937–954.
11. *Du, X.* Supramolecular hydrogels made of the basic biological building blocks / X. Du, J. Zhou, B. Xu // *Chemistry, an Asian Journal*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 1446–1472.
12. *Amin, M.C.* Recent advances in the role of supramolecular hydrogels in drug delivery / M.C. Amin [et al.] // *Expert Opin Drug Deliv*. – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 1149–1161.
13. *Dawn, A.* Low molecular weight supramolecular gels under shear: rheology as the tool for elucidating structure-function correlation / A. Dawn, H. Kumari // *Chemistry*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 762–776.
14. *Petrova, M.B.* Reparative histogenesis of skin: reaction on the application of L-cysteine of argentum nitrate gel / M.B. Petrova, N.V. Pavlova, E.A. Kharitonova, N.V. Ilyashenko // *Open Journal of Regenerative Medicine*. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 25–28.
15. D-glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing / Z. Yang [et al.] // *Chem Commun (Camb)*. – 2007. – № 8. – P. 843–845.
16. *Jiang, L.* Self-assembly of cationic multidomain peptide hydrogels: supramolecular nanostructure and rheological properties dictate antimicrobial activity / L. Jiang, D. Xu, T.J. Sellati, H. Dong // *Nanoscale*. – 2015. – Vol. 45, № 7. – P. 19160–19169.
17. Self-assembly of small molecules affords multifunctional supramolecular hydrogels for topically treating simulated uranium wounds / Z. Yang [et al.] // *Chem Commun (Camb)*. – 2005. – № 35. – P. 4414–4416.
18. The *in situ* synthesis of Ag/amino acid biopolymer hydrogels as mouldable wound dressings / Z. Yang [et al.] // *Chem Commun (Camb)*. – 2015. – Vol. 51, № 87. – P. 15862–15865.
19. Facile synthesis of a biocompatible silver nanoparticle derived tripeptide supramolecular hydrogel for antibacterial wound dressings / S. Turibius [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2016. – № 3. – P. 2036–2043.
20. Gram-positive antimicrobial activity of amino acid-based hydrogels / I. Irwansyah [et al.] // *Adv Mater*. – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 648–654.
21. Self-assembling ultrashort NSAID-peptide nanosponges: multifunctional antimicrobial and anti-inflammatory materials / A.P. McCloskey [et al.] // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 115. – P. 114738–114749.
22. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel / S. Marchesan [et al.] // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, № 14. – P. 3678–3687.
23. Combination of dexamethasone and Avastin® by supramolecular hydrogel attenuates the inflammatory corneal neovascularization in rat alkali burn model. *Colloids Surf B / J. Huang [et al.] // Biointerfaces*. – 2017. – Vol. 159. – P. 241–250.
24. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing / L. Shi [et al.] // *Adv Healthc Mater*. – 2018. – Vol. 7, № 5. – doi: 10.1002/adhm.201700973.
25. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing / M. Champeau [et al.] // *Acta Biomater*. – 2018. – Vol. 74. – P. 312–325.
26. Synthesis and properties of the metallo-supramolecular polymer hydrogel poly[methyl vinyl ether-alt-mono-sodium maleate]: AgNO₃: Ag⁺/Cu₂⁺ ion exchange and effective antibacterial activity / F. Xu [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2014. – Vol. 37/ – P. 6406–6411.
27. *Steed, J.W.* Exploiting Cavities in Supramolecular Gels. *Minireviews / J.W. Steed, J.A. Foster // Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 6718–6724.
28. *Савельев, В.С.* Клиническая хирургия: национальное руководство. Т. 1 / В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 864 с.
- Savel'ev, V.S.* Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo. T. 1 / V.S. Savel'ev, A.I. Kirienko. – М.: GE'OTAR-Media, 2008. – 864 s.
29. *Оболенский, В.Н.* Современные методы лечения хронических ран / В.Н. Оболенский // *Медицинский Совет*. – 2016. – № 10. – С. 148–154.
- Obolenskij, V.N.* Sovremenny'e metody' lecheniya khronicheskikh ran / V.N. Obolenskij // *Medicinskij Sovet*. – 2016. – № 10. – S. 148–154.
30. Оценка влияния геля L-цистеина нитрата серебра на репаративные процессы в коже и активность микробной флоры / М.Б. Петрова [и др.] // *Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология»*. – 2010. – Т. 17, № 16. – С. 30–35.
- Oczenka vliyanija gelya L-czisteina nitrata serebra na reparativny'e processy' v kozhe i aktivnost' mikrobnof flory' / M.B. Petrova [i dr.] // *Vestnik TvGU. Seriya «Biologiya i e'kologiya»*. – 2010. – Т. 17, № 16. – S. 30–35.

Валиев Тимур Михайлович – аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-904-008-97-21; e-mail: t.m.valiev@yandex.ru.