

О. М. БЛИЗНЮК, А. А. ВОРОНКІН, М. Д. МІРОШНИЧЕНКО, М. Д. ФОЦЬІЙ

СУЧАСНІ ТРЕНДИ ВИКОРИСТАННЯ «РОЗУМНИХ» БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ ГІДРОГЕЛІВ

У статті здійснено комплексний аналіз сучасних тенденцій у дослідженні та застосуванні «розумних» біологічно-активних гідрогелів — інноваційних полімерних матеріалів, здатних змінювати свої фізико-хімічні властивості у відповідь на зовнішні стимули. Такі гідрогелі є ключовими компонентами в розвитку біомедичних технологій, зокрема в адресній доставці лікарських засобів, тканинній інженерії, хіміотерапії, біосенсориків та 3D-біодруку. У роботі розглянуто класифікацію «розумних» гідрогелів за типом зшивання (хімічне та фізичне), походженням (природне чи синтетичне), а також за типом зовнішніх подразників — фізичних (температура, світло, електричне або магнітне поле) та хімічних (рН, іонна сила, концентрація речовин). Особливу увагу приділено термочутливим гідрогелям, які демонструють фазові переходи залежно від температури, що дозволяє використовувати їх як носії для контрольованого вивільнення лікарських речовин. Описано механізми переходу між розчинним і нерозчинним станами, зокрема при досягненні нижньої критичної температури розчину (НКТР) або верхньої критичної температури розчину (ВКТР). У статті наведено приклад створення діагностично-терапевтичної системи на основі термочутливого терполімеру, який включає акриламід, N-ізопропілакриламід та N-акрилоїлоксифталімід, з іммобілізованим ферментом трипсином. Така система дозволяє локалізувати лікарську речовину у хворому органі за рахунок температурно-індукованого фазового переходу, що забезпечує не лише терапевтичний ефект, а й діагностичну функцію. Окремий розділ присвячено застосуванню «розумних» гідрогелів у 3D-біодруку. Розглянуто основні типи матеріалів, що використовуються як біочорнила: GelMa (желатин метакрилат), альгінат натрію, плуронік F-127, модифіковані форми желатину та позаклітинні матриці (dECM). Визначено їхні біосумісні, механічні та структурні властивості, що дозволяють створювати складні тканинні конструкції з високим ступенем точності та функціональності. Узагальнено перспективи використання «розумних» гідрогелів у фармацевтичній галузі, зокрема для пролонгованої доставки ліків, зменшення токсичності, підвищення ефективності терапії та створення систем з зворотним зв'язком. Підкреслено важливість подальших досліджень у напрямку розробки багатифункціональних гідрогелевих систем з високою біостабільністю, адаптивністю та можливістю масштабного виробництва.

Ключові слова: біологічно-активні, гідрогелі, «розумні», властивості, застосування, медицина, фармація, 3D-біодрук.

О. М. BLIZNYUK, A. A. VORONKIN, M. D. MIROSHNYCHENKO, M. D. FOSHCHII

CURRENT TRENDS IN THE USE OF «SMART» BIOLOGICALLY ACTIVE HYDROGELS

The article presents a comprehensive analysis of current trends in the research and application of "smart" biologically active hydrogels - innovative polymer materials capable of changing their physicochemical properties in response to external stimuli. Such hydrogels are key components in the development of biomedical technologies, in particular in targeted drug delivery, tissue engineering, chemotherapy, biosensing and 3D bioprinting. The paper considers the classification of "smart" hydrogels by type of crosslinking (chemical and physical), origin (natural or synthetic), as well as by type of external stimuli - physical (temperature, light, electric or magnetic field) and chemical (pH, ionic strength, concentration of substances). Special attention is paid to thermosensitive hydrogels, which demonstrate phase transitions depending on temperature, which allows them to be used as carriers for controlled release of medicinal substances. The mechanisms of transition between soluble and insoluble states are described, in particular when the lower critical solution temperature (LCST) or upper critical solution temperature (UCT) is reached. The article provides an example of creating a diagnostic and therapeutic system based on a thermosensitive terpolymer, which includes acrylamide, N-isopropylacrylamide and N-acryloyloxophthalimide, with immobilized enzyme trypsin. Such a system allows localizing the medicinal substance in the diseased organ due to the temperature-induced phase transition, which provides not only a therapeutic effect, but also a diagnostic function. A separate section is devoted to the use of "smart" hydrogels in 3D bioprinting. The main types of materials used as bioinks are considered: GelMa (gelatin methacrylate), sodium alginate, Pluronic F-127, modified forms of gelatin and extracellular matrices (dECM). Their biocompatible, mechanical and structural properties are determined, allowing the creation of complex tissue constructs with a high degree of accuracy and functionality. The prospects for the use of "smart" hydrogels in the pharmaceutical industry are summarized, in particular for prolonged drug delivery, reducing toxicity, increasing the effectiveness of therapy and creating feedback systems. The importance of further research in the direction of developing multifunctional hydrogel systems with high biostability, adaptability and the possibility of large-scale production is emphasized.

Key words: biologically active, hydrogels, "smart", properties, applications, medicine, pharmacy, 3D bioprinting.

Вступ. Останні десятиліття активно досліджуються та використовуються так звані «розумні» матеріали (smart or intelligent materials) - сполуки, здатні сильно реагувати на невеликі зміни довкілля заздалегідь запрограмованим чином [1]. Серед них одним із найважливіших матеріалів є «розумні» біологічно-активні гідрогелі, які використовують у медицині, фармації та біотехнології, наприклад, для одержання кровоспинних, знеболювальних та регенеративних речовин, штучних м'язів, хрящів та суглобів [2,3]. До «розумних» біологічно-активних полімерних систем відносять, зокрема, водні розчини та гідрогелі, волокна та плівки, які зворотно реагують на незначні зміни температури, рН або іонної сили середовища, освітленості, параметрів електричного та магнітного полів, концентрації певних речовин.

Сьогодні багато досліджень присвячено інноваційним «розумним» біологічно-активним гідрогелям [4–6]. Широко застосовується концепція доставки ліків з застосуванням «розумних» біологічно-активних гідрогелів, оскільки вона може виявляти переважаючі стимули та реагувати через структурні, морфологічні або функціональні зміни, що призводять до вивільнення цільових ліків контрольованим чином [5, 6]. Повідомлялося про різні типи систем «розумних» біологічно-активних гідрогелів, що реагують на подразники, хоча значна частина цих публікацій зосереджена лише на механізмах їх реакції на різні типи зовнішніх факторів [7, 8]. В той же час, системних досліджень з типології та сферах застосування «розумних» біологічно-активних гідрогелів на сьогодні немає.

Мета статті – дослідження сучасних трендів використання «розумних» біологічно-активних гідрогелів.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами дослідження виступали сучасна наукова та науково-промислова література з питань застосування «розумних» біологічно-активних гідрогелів. Методами дослідження виступали узагальнення, систематизація та аналіз.

Результати та їх обговорення. Для класифікації «розумних» біологічно-активних гідрогелів мляже бути використано набір критеріїв, включаючи походження (природне чи синтетичне), здатність до розкладання та механізми зшивання для. Хімічно зшиті «розумні» біологічно-активні гідрогелі утворюються по ковалентним зв'язкам між полімерними ланцюгами, що призводить до постійних зв'язків [3]. З іншого боку, фізично зшиті структури «розумних» біологічно-активних гідрогелів створюються за допомогою надмолекулярних сил (нековалентних), утворюючи швидкі та оборотні мережі, що є особливо цікавим саме з приводу зворотності властивостей [2]. «Розумні» біологічно-активні гідрогелі також можна класифікувати за типами зовнішніх подразників зміни їх структури та властивостей, які можуть бути викликані фізичними або хімічними діями. Перший тип «розумних» біологічно-активних гідрогелів включає такі фізичні фактори, як тиск, світло, температура, магнітні або електричні поля. Хімічні або біохімічні фактори дії включають іонну силу, рН та іони [7, 8]. Крім того, ці системи можуть бути розроблені для реагування на кілька подразників, перелічених вище [9].

Варто наголосити, що «розумні» біологічно-активні гідрогелі здатні сильно набухати або, навпаки, стискатися у відповідь на зміни хімічної, теплової, світлової або електричної енергії, застосовують для моделювання біологічних систем та їх функцій. «Розумні» біологічно-активні гідрогелі, контрольовані тепловою енергією, також відомі як термочутливі полімери, – це матеріали, які зазнають зворотних змін у своїх фізичних або хімічних властивостях у відповідь на коливання температури. Ці зміни зазвичай є фазовими переходами, що включають зміни розчинності, форми або об'єму, зумовлені балансом енергії в системі та властивими полімеру гідрофільними та гідрофобними характеристиками. Ключовою характеристикою є їхня здатність переходити між розчинним та нерозчинним станами за певних температур, відомих як нижня критична температура розчину (НКТР) або верхня критична температура розчину (ВКТР) [1, 2]. У водних розчинах біологічно-активні «розумні» гідрогелі НКТР зазвичай розчинні за нижчих температур завдяки сильним водневим зв'язкам з молекулами води. Зі збільшенням температури вище НКТР ці водневі зв'язки розриваються, що призводить до злипання полімерних ланцюгів, їх перетворення на нерозчинні та випадання в осад з розчину. Цей процес є оборотним; при охолодженні нижче НКТР

біологічно-активні «розумні» гідрогелі регідратуються та знову розчиняються. Протилежна поведінка спостерігається з біологічно-активними «розумними» гідрогелями ВКТР, які розчинні за вищих температур і стають нерозчинними при охолодженні нижче ВКТР.

Найбільш важливий клас біологічно-активних «розумних» гідрогелів є термочутливі полімери – це тип «розумних» полімерів, які можуть змінювати свої властивості у відповідь на зміни температури [4]. Температура, будучи легко контрольованим та вимірюваним фактором, спонукає до розширення або стиснення полімерних ланцюгів «розумних» біологічно-активних гідрогелів, що призводить до гелі-золь переходу [5, 6]. Цей перехід залежить від балансу гідрофільних та гідрофобних частин полімерного ланцюга «розумних» біологічно-активних гідрогелів та енергії системи. «Розумні» біологічно-активні гідрогелі, які розчиняються при нижчій температурі, але стають нерозчинними при вищій температурі, має НКТР. «Розумні» біологічно-активні гідрогелі, які роблять протилежне, розчиняючись при вищій температурі, але стаючи нерозчинним при нижчій температурі, має ВКТР [7].

Використання «розумних» біологічно-активних гідрогелів в медицині та фармації дозволяє вирішити проблему адресної та пролонгованої доставки лікарських речовин в організм людини. Багато високоактивних лікарських речовин - деякі ферменти, цитостатики, як агенти, що зупиняють зростання і поділ клітин - токсичні по відношенню до здорових органів. Отже, необхідно локалізувати біологічно активну речовину у хворому органі. Патологічні процеси в організмі можуть бути пов'язані зі зміною температури. Зміна температури здатна ініціювати виділення лікарської речовини з «розумних» біологічно-активних гідрогелів у хворий орган. Саме термочутливі «розумні» біологічно-активні гідрогелі пропонують численні переваги, такі як відсутність токсичних органічних розчинників, доставка різних типів ліків, менше побічних ефектів, цілеспрямована доставка ліків та властивості тривалого вивільнення [10].

Загальні медичні сфери застосування «розумних» біологічно-активних гідрогелів наступні:

- доставка ліків: Термочутливі «розумні» біологічно-активні гідрогелі, які можуть утворювати гелі або мікросфери, які інкапсулюють ліки та вивільняють їх контрольованим чином за певних температур тіла [11];

- тканинна інженерія: Вони використовуються для створення каркасів, які можуть спрямовувати ріст клітин та регенерацію тканин [12];

- процеси розділення: Їхня здатність змінювати розчинність робить їх корисними для розділення біомолекул [13];

- «зелена» терапія та хіміотерапія: активно використовуються для цільового процесу використання антибіотиків та інсулінових препаратів [14, 15].

Як приклад успішного використання «розумних» біологічно-активних гідрогелів для локалізації лікарської речовини можна привести, зокрема, «розумний» терполімер акриламід, N-ізопропілакриламід та N-акрилоїлоксифталіміду. Терполімер – потрійний ополімер, отриманий із комономерів трьох видів, в якому біологічно активна речовина - фермент трипсин - пов'язується з терполімером за допомогою реакції між ланками N-акрилоїлоксифталіміда і аміногрупами трипсину [16]. Таким чином отримують щеплений терполімер з бічними ланцюгами трипсину. Щеплений терполімер має обмежену розчинність у воді і НКТР біля 37 °C. Терполімер розчинний у водному середовищі при значеннях температури нижче 37 °C, відповідно, при значеннях температури вище 37 °C, тобто у здорових органах і тканинах, система «розумного» біологічно-активного гідрогеля гомогенна і є розчином. У зонах запалення чи новоутворень нерідко спостерігається місцеве підвищення температури. При значеннях температури вище НКТР, наприклад, при 38 °C, тобто в зоні запалення або новоутворення, розчин «розумних» біологічно-активних гідрогелів зазнає фазового поділу. В результаті щеплений терполімер з бічними ланцюгами трипсину виділяється в осад. У цьому відбувається масоперенесення лікарської речовини з розчину в осад, тобто відбувається перетворення теплової енергії на механічну. У результаті лікарська речовина локалізується у хворому органі. Локалізація лікарської речовини у хворому органі не лише забезпечує терапевтичний ефект, а й дозволяє діагностувати патологічний процес. Отже, така система «розумних» біологічно-активних гідрогелів з НКТР є діагностично-терапевтичною композицією. Отже, можливе створення систем із зворотним зв'язком, коли патологічний процес ініціює виділення лікарської речовини. Можна провести локальне нагрівання органу-мішені та примусово локалізувати лікарську речовину у цьому органі.

Значна частина «розумних» біологічно-активних гідрогелів знаходить широке застосування у 3D-біодруці. 3D-біодрук використовується широкий спектр «розумних» біологічно-активних гідрогелевих матеріалів, які можуть бути розділені на декілька основних категорій: біочорнила, синтетичні полімери, натуральні полімери та ацелюлярні позаклітинні матриці [17]:

- біочорнила: активно використовують «розумні» біологічно-активні гідрогелі желатину GelMa, які мають відмінні біологічні та механічні властивості. Вони містять клітинні зв'язувальні частини молекул і може бути фотополімеризовані для створення стабільних 3D-структур. GelMa підходить для друку фібробластів, мезенхімальних стовбурових клітин, міобластів і хондроцитів [18];

- альгінат натрію – полісахарид, який утворює гідрогель при контакті з іонами кальцію. Він широко використовується для інкапсуляції клітин для 3D-

біодруку завдяки своїй низькій токсичності та вартості [18];

- синтетичні полімери: як такі «розумні» біологічно-активні гідрогелі використовують плуронік F-127 - синтетичний кополімер, часто використовується як підтримуючий матеріал. Він може створювати тимчасові структури, які видаляються після завершення друку, що є корисним для створення складних форм і каналів усередині конструкцій [19];

- натуральні модифіковані полімери: найчастіше використовуються модифікати желатину. Отриманий з колагену желатин є водорозчинним і біосумісним матеріалом, який підтримує клітинну адгезію і має біодеградабельні властивості. Модифіковані форми желатину, такі як тіолізований желатин, також широко використовуються в «розумні» біологічно-активні гідрогелі;

- позаклітинна матриця (dECM): позаклітинна матриця, позбавлена клітин, зберігає композицію та структуру рідкої тканини та використовується для створення біочорнил. Це дозволяє створювати біосумісні конструкції, що імітують природні тканини та органи [20].

Системи на основі «розумних» гідрогелів можуть бути використані не лише для терапії, але й для діагностики, створюючи умови для розвитку інтегрованих медичних технологій.

Висновки. «Розумні» біологічно-активні гідрогелі є перспективними матеріалами для медицини, фармації та біотехнології завдяки здатності до адаптивної реакції на зовнішні стимули. Термочутливі гідрогелі з НКТР та ВКТР дозволяють здійснювати контрольовану доставку лікарських речовин у відповідь на зміни температури, що особливо актуально для лікування запальних процесів та новоутворень. Використання таких гідрогелів у 3D-біодруці відкриває нові можливості для створення біосумісних тканинних конструкцій, що імітують природні органи.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на розробку багатофункціональних гідрогелевих систем з високою біосумісністю, стабільністю та можливістю масштабного виробництва.

Список літератури

1. Samal S. K., Dash M., Dubruel P., Van Vlierberghe S. Smart polymer hydrogels: properties, synthesis and applications. *Smart polymers and their applications*. 2014. P. 237–270. <https://doi.org/10.1533/9780857097026.1.237>.
2. Zheng H., Xing L., Cao Y., Che S. Coordination bonding based pH-responsive drug delivery systems. *Coordination Chemistry Reviews*. 2013. Vol. 257(11-12). P. 1933–1944. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.03.007>.
3. Lee S. C., Kwon I. K., Park K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Advanced*

- drug delivery reviews*. 2013. Vol. 65(1). P. 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.015>.
4. Hilmi B., Hamid Z.A.A., Akil H.M., Yahaya B.H. The characteristics of the smart polymer as temperature or pH-responsive hydrogel. *Procedia Chem.* 2016. Vol. 19. P. 406–409. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.03.031>.
 5. Galaev I.Y., Mattiasson B. Thermoreactive water-soluble polymers, nonionic surfactants, and hydrogels as reagents in biotechnology. *Enzym. Microb. Technol.* 1993. Vol. 15. P. 354–366. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(93\)90122-I](https://doi.org/10.1016/0141-0229(93)90122-I)
 6. Nabil A., Yoshihara E., Hironaka K., Hassan A.A., Shiha G., Ebara M. Temperature responsive smart polymer for enabling affinity enrichment of current coronavirus (SARS-CoV-2) to improve its diagnostic sensitivity. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. Vol. 19. P. 3609–3617. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.06.016>
 7. Singh S., Webster D.C., Singh J. Thermosensitive polymers: synthesis, characterization, and delivery of proteins. *Int. J. Pharm.*, 2007. Vol. 341. P. 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.054>.
 8. Kotsuchibashi Y. Recent advances in multi-temperature-responsive polymeric materials. *Polym. J.*, 2020. Vol. 52. P. 681–689. <https://doi.org/10.1038/s41428-020-0330-0>.
 9. Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2001. Vol. 53(3), P. 321–339. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.024>.
 10. Qiao S., Wang H. Temperature-responsive polymers: synthesis, properties, and biomedical applications. *Nano Res.* 2018. Vol. 11. P. 5400–5423. <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2121-x>.
 11. Mendes P.M. Stimuli-responsive surfaces for bio-applications. *Chem. Soc. Rev.* 2008. Vol. 37. P. 2512. <https://doi.org/10.1039/b714635n>.
 12. Hoogenboom R. Temperature-responsive polymers: properties, synthesis and applications. *Smart Polym. Their Appl.* 2014. P. 15–44. <https://doi.org/10.1533/9780857097026.1.15>.
 13. Na K., Lee K.H., Lee D.H., Bae Y.H. Biodegradable thermo-sensitive nanoparticles from poly(l-lactic acid)/poly(ethylene glycol) alternating multi-block copolymer for potential anti-cancer drug carrier. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 2006. Vol. 27. P. 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.08.012>
 14. Choi S., Baudys M., Kim S.W. Control of blood glucose by novel GLP-1 delivery using biodegradable triblock copolymer of PLGA-PEG-PLGA in type 2 diabetic rats. *Pharm. Res.* 2004. Vol. 21. P. 827–831. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000026435.27086.94>.
 15. Chen Z., Cui B., Guo X. et al. Fabrication and characterization of Pickering emulsions stabilized by desalted duck egg white nanogels and sodium alginate. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. Vol. 102(3). P. 949–956. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11427>.
 16. Zaharia M.-M., Bucatariu F., Karayianni M., Lotos E.-D., Mihai M., Pispas S. Synthesis of Thermoresponsive Chitosan-graft-Poly(N-isopropylacrylamide) Hybrid Copolymer and Its Complexation with DNA. *Polymers*. 2024. Vol. 16. P. 1315. <https://doi.org/10.3390/polym16101315>.
 17. Decante G., Costa J.B., Silva-Correia J., Collins M.N., Reis R.L., Oliveira J.M. Engineering bioinks for 3D bioprinting. *Biofabrication*. 2021. Vol. 13(3). P. 032001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/abec2c>.
 18. Yang P., Ju Y., Hu Y., Xie X., Fang B., Lei L. Emerging 3D bioprinting applications in plastic surgery. *Biomater. Res.* 2023, Vol. 27(1). P. 1. <https://doi.org/10.1186/s40824-022-00338-7>
 19. Shi Y., Xing T.L., Zhang H.B., Yin R.X., Yang S.M., Wei J., Zhang W.J. Tyrosinase-doped bioink for 3D bioprinting of living skin constructs. *Biomed. Mater.* 2018. Vol. 13(3). P. 035008. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aaa5b6>.
 20. Mangani S., Vetoulas M., Mineschou K., Spanopoulos K., Vivanco M.d., Piperigkou Z., Karamanos N.K. Design and Applications of Extracellular Matrix Scaffolds in Tissue Engineering and Regeneration. *Cells*. 2025 Vol. 14. P. 1076. <https://doi.org/10.3390/cells14141076>.

Відомості про авторів / About the Authors

Близнюк Ольга Миколаївна (Bliznjuk Olga) – доктор технічних наук, професор, завідувачка кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2595-8421>; e-mail: Olha.Blyzniuk@khpi.edu.ua

Воронкін Андрій Анатолійович (Voronkin Andrii) – доктор філософії, асистент кафедри пластичних мас і біологічно активних полімерів, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8893-4400>; e-mail: andrii.voronkin@khpi.edu.ua

Мірошніченко Михайло Денисович (Miroshnychenko Mikhailo) – інженер кафедри пластичних мас і біологічно активних полімерів, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9505-5174>; e-mail: Mikhailo.Miroshnychenko@khpi.edu.ua

Фощій Марія Дмитрівна (Foshchii Mariia) – доктор філософії, старший викладач кафедри менеджменту, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-3110>; e-mail: Mariia.Foshchii@khpi.edu.ua