Дата публикации: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_42
УДК 615.46; 678.01:53

Publication date: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_42
UDC 615.46; 678.01:53

БИОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИТНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАППА-КАРРАГИНАНА И АЛЬГИНАТА НАТРИЯ

П.А. Марков, Е.А. Рожкова, П.С. Еремин
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Исследование проведено с целью оценить структурно-механические, сорбционно-десорбционные и биологические свойства гидрогелей на основе каппа-каррагинана и альгината натрия (Карр/Алг). ***Методы.*** В исследовании использовали методы текстурного анализа материалов, биохимические и иммуноферментные методы количественного определения белков, метод поточной цитометрии с характеристикой количества апоптотических клеток и фаз клеточного цикла. ***Результаты.*** Прочность гидрогелей снижалась с уменьшением доли каррагинана, кальциевая сшивка при равном соотношении компонентов повышала прочность и модуль Юнга. Гидрогели Карр/Алг с соотношением компонентов 3:1 не влияли на жизнеспособность, апоптоз и пролиферативную активность фибробластов, а также обеспечивают сохранение функциональной активности интегрированных цитокинов. ***Заключение.*** Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований биофункциональных свойств гидрогелей в условиях *in vivo*.
Ключевые слова: гидрогели, каппа-каррагинан, альгинат натрия, структурно-механические свойства, контролируемая доставка, фибробласты, биосовместимость, регенеративная медицина.

BIOFUNCTIONAL PROPERTIES OF COMPOSITE HYDROGELS BASED ON KAPPA-CARRAGEENAN AND SODIUM ALGINATE

P.A. Markov, E.A. Rozhkova, P.S. Eremin
National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Abstract. ***Introduction.*** The study was conducted to evaluate the structural, mechanical, sorption-desorption, and biological properties of hydrogels based on kappa-carrageenan and sodium alginate (Car/Alg). ***Methods.*** The study employed texture analysis of materials, biochemical and enzyme linked immunosorbent assays for protein quantification, and flow cytometry to assess apoptotic cell numbers and cell cycle phase distribution. ***Results.*** The strength of the hydrogels decreased with a reduction in the carrageenan proportion; calcium crosslinking at an equal component ratio increased both strength and Young's modulus. Car/Alg hydrogels with a 3:1 component ratio did not affect fibroblast viability, apoptosis, or proliferative activity and preserved the functional activity of incorporated cytokines. ***Conclusion.*** The obtained results indicate the promise of further *in vivo* studies on the biofunctional properties of these hydrogels.
Keywords: hydrogels, kappa-carrageenan, sodium alginate, structural and mechanical properties, controlled delivery, fibroblasts, biocompatibility, regenerative medicine.

Введение. Многокомпонентные гидрогели, такие как полувзаимопроникающие полимерные сети (полу-ВПС) и взаимопроникающие полимерные сети (ВПС), стали инновационными биоматериалами для доставки лекарственных средств и в качестве каркасов для тканевой инженерии. Такие поликомпонентные гидрогели формируются путем химической или физической сшивки и в большинстве случаев демонстрируют физико-химические свойства, отличные от свойств исходных макромолекулярных комплексов и компонентов [1].

Благодаря своей биосовместимости, гидрофильности и возможности модификации физико-химических свойств гидрогели на основе природных полисахаридов

представляют собой перспективный класс биоматериалов для конструирования сложных композитных гидрогелей медицинского назначения [2]. Среди морских полисахаридов особый интерес вызывают каппа-каррагинан, сульфатированный полигалактан из красных водорослей и альгинат натрия – сополимер маннуроновой и гулуроновой кислот из бурых водорослей [3]. Комбинирование каппа-каррагинана и альгината натрия с последующим ионотропным сшиванием ионами кальция дает возможность создавать гели с помощью разных триггеров (температура и ионы), что открывает широкие возможности для дизайна материалов, и создавать полимерные гидрогелевые биоматериалы с регулируемыми биофункциональными свойствами.

Однако до настоящего времени остается недостаточно изученным влияние соотношения компонентов и присутствия ионов кальция на структурно-механические, сорбционно-десорбционные свойства композитных гидрогелей, а также их способность сохранять функциональную активность интегрированных биологически активных соединений.

Целью настоящего исследования являлось изучение структурно-механических, сорбционно-десорбционных и биологических свойств композитных гидрогелей на основе каппа-каррагинана и альгината натрия при различных соотношениях компонентов и наличия ионов кальция для обоснования их применения в качестве матриц для контролируемой доставки биологически активных соединений.

Методы и организация исследования. В работе использованы следующие реактивы и материалы: очищенный каппа-каррагинан KA120R компании Greenfresh Food Co., Ltd. (Китай) и альгинат натрия (Shandong Jiejing Group Corporation, Китай), сухие соли Хенкса, содержащие соли Ca, Mg, без бикарбоната Na, без фенолового красного («ПанЭко»), стерильный фосфатно-солевой буфер Дульбекко (Biowest).

Навески полисахаридов растворялись в 80 мл дистиллированной воды при температуре 90 °C, после растворения охлаждались до 45 °C. К полученным растворам, которые не должны содержать белок, добавляли 20 мл дистиллированной воды. В качестве модельного белка использовали бычий сывороточный альбумин (БСА, 50 мг/мл), 20 мл которого приливали к растворам полисахаридов. Загрузку в гидрогели трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1, Cloud-Clone Corp.) проводили аналогичным образом, расчетная концентрация TGF-β1 в гидрогеле составляла 10 нг/мл. Таким образом, получены бескальциевые гидрогели, не содержащие альбумин, и гидрогели, содержащие альбумин в концентрации 10 мг/мл геля. Затем гидрогели выдерживались 12 часов при температуре 4 °C, в результате чего были получены образцы без кальциевых гелей. Для получения кальциевых гидрогелей полученные бескальциевые гидрогели инкубировали в 0,4 М растворе хлорида кальция в течение суток при 4 °C. После чего гели промывали от избытка кальция три раза в дистиллированной воде в течение суток.

Анализ структурно-механических свойств образцов проводился с помощью анализатора текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems Ltd, Великобритания) с использованием тензодатчика весом 5 000 г и прикладной программы, поставляемой с устройством (Texture Expert for WindowsTM, версия 2.61). Испытания проводились при комнатной температуре.

Растворенные образцы в виде цилиндров диаметром 9 мм и высотой 6 мм подвергали однократному сдавливанию. Был использован плоский алюминиевый зонд диаметром 25 мм (SMS P/25). Для каждого теста были выбраны следующие экспериментальные условия: скорость претеста и пост-теста – 5 мм/с, скорость деформации – 1 мм/с, расстояние движения зонда – 5,6 мм. Прочность определяли по формуле 1:

$$P = F/S, \quad (1)$$

где F – максимум кривой «сила-расстояние» в ньютонах,

S – площадь поперечного сечения образца геля в $м^2$.

Модуль Юнга просчитывали по формуле 2:

$$E = (F/S)/(\Delta h/h), \quad (2)$$

где F – значение силы в ньютонах на кривой сила-расстояние при 4% деформации высоты образца,

S – площадь поперечного сечения образца геля в м^2,

Δh/h – 4% деформация высоты образца.

Для определения выхода альбумина инкубация гелевых образцов проводилась в трех средах (pH сред 6, 7 и 8) в течение 24 часов при температуре 37 °C. В качестве сред для инкубации использовали раствор соли Хенкса (HBSS), содержащий соли Ca, Mg, без бикарбоната Na, без фенолового красного, содержащий 25 мМ HEPES. Кислотность регулирования при помощи 40% раствора молочной кислоты и 1 М раствора бикарбоната Na. Инкубация проводилась в 12-луночных планшетах. В лунки планшета помещали по одному гелевому образцу и приливали 3 мл среды. Через 30 минут, 1, 6 и 24 часа из лунок отбирались пробы среды объемом 0,5 мл для определения концентрации белка. Объем инкубационной среды восстанавливали свежими 0,5 мл соответствующей среды. Концентрацию альбумина определяли при помощи набора BCA Protein Assay Kit (EMD Chemicals Inc, Германия).

Оценку биосовместимости проводили в условиях *in vitro* с использованием фибробластов человека (HdFb d281), полученных из банка клеточных культур уникальной научной установки «Коллекция клеточных культур для биотехнологических и биомедицинских исследований (общебиологического и биомедицинского направления)».

Предварительно обеззараженные 30% спиртом и УФ-облучением образцы ксерогелей (10×10 мм) помещали в 25 см² культуральный флакон. После чего на поверхность гидрогелей покапельно вносили суспензию фибробластов (200 мкл, 1×10^6 клеток/мл). Затем во флаконы дополнительно вносили суспензию фибробластов (6 мл, 5×10^5 клеток/мл). Общее количество повторов для каждого образца – 5 шт. Инкубировали 96 ч при стандартных условиях (37 °C, 5% CO_2). Во всех экспериментах, где не указано иное, использовали питательную среду DMEM-F12, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% раствор пенициллина-стрептомицина.

Через 96 ч фрагменты гидрогелей аккуратно извлекали из культуральных флаконов, кондиционированную среду из флаконов сливали в стерильные центрифужные пробирки объемом 1,5 мл и замораживали (-20 °C). Кондиционированную среду затем использовали для оценки количества коллагена (COL1A1) и фибронектина (Fn). Флаконы с адгезированными клетками трижды промывали стерильным фосфатно-солевым буфером Дульбекко (DPBS), после чего адгезированные клетки снимали с использованием стерильного раствора трипсин-версена (3 мл). Полученную клеточную суспензию сливали в пробирки 50 мл. Затем пробирки центрифугировали 8 мин при 1 800 об/мин, клеточную суспензию трижды промывали в DPBS и разделяли на две аликвоты. Одну аликвоту использовали для оценки количества апоптотических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Для этого использовали коммерческий набор FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD Pharmingen, США) и проточный цитофлуориметр BD FACSCanto II (Becton Dickinson). Вторую аликвоту использовали для оценки распределения клеток по фазам клеточного цикла: фаза клеточного роста (G_1-фаза), синтетическая фаза (S-фаза) и фаза клеточного деления (G_2/M-фаза). Оценку проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием коммерческого набора CellCycle Kit (BD Pharmingen, США). Индекс пролиферативной активности определяли суммированием количества клеток, находящихся в S и G_2/M фазах клеточного цикла.

Для оценки количества COL1A1 и фибронектина Fn, продуцируемых фибробластами, использовали наборы иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp.) с серийными номерами SEA350Hu и SEA037Hu, для коллагена и фибронектина соответственно. Для стимуляции функциональной активности фибробластов использовали TGF-β1 с конечной концентрацией в растворе 10 нг/мл. Оптическую плотность растворов измеряли при 450 нм на планшетном фотометре iMark (Bio-Rad).

Полученные данные обрабатывали с помощью программ Statistica 10, SPSS версии 20 (SPSS, Inc., США) и Microsoft Excel 2007. Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M±σ). Значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и парного сравнения критерия Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение. Смешивание каппа-каррагинана и альгината натрия приводит к формированию устойчивых гидрогелей во всем диапазоне исследованных соотношений компонентов (16:0, 15:1, 7:2, 3:1, 1:1). Текстурный анализ выявил последовательное снижение прочности по сжатию по мере уменьшения доли каррагинана (рис. 1а). В то же время, модуль продольной упругости (модуль Юнга) не зависит от соотношения каппа-каррагинана и альгината натрия (Карр/Алг) в составе гидрогеля, незначительное снижение продольной упругости наблюдается при соотношении Карр/Алг 1:1 (рис. 1б).

Данная закономерность согласуется с представлением о том, что механическая прочность каррагинановых систем определяется плотностью спиральной сети, формирующейся при ионном экранировании сульфатных групп, а не простым аддитивным вкладом второго полисахарида [4, 5]. Наблюдаемая резкая потеря прочности уже при разведении 15:1 указывает на то, что альгинат в отсутствие кальция скорее препятствует, чем способствует формированию дополнительных сшивок, что соответствует данным о слабой собственной гелеобразующей способности альгината без двухвалентных катионов [6].

Введение ионов кальция принципиально меняет текстурные свойства гидрогелей: максимальная прочность кальцийсодержащих гидрогелей достигается при равном соотношении Карр/Алг и составляет 446±64 кПа (рис. 2а). При этом введение ионов кальция в гидрогель из каррагинана вызывает снижение его механической прочности до 36±8 кПа (рис. 2а). Установлено, что кальциевая сшивка полисахаридных цепей увеличивает модуль Юнга гидрогелей в 4 раза, в среднем с 12±3 до 46±3 кПа (рис. 2б).

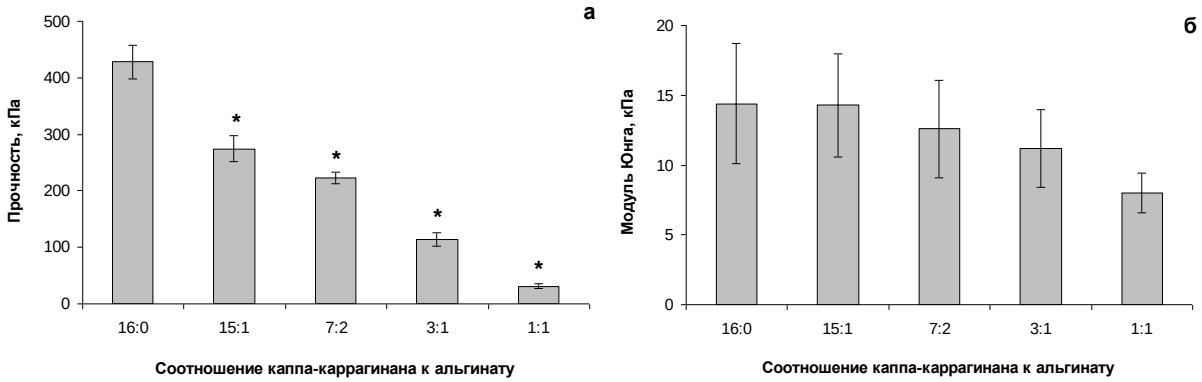


Рис. 1. Структурно-механические свойства гидрогелей, полученных из каппа-каррагинана и альгината натрия, смешанных в различных соотношениях

Примечание: а – прочность по сжатию; б – модуль Юнга; * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с предыдущим соотношением полисахаридов в гидрогеле; M±σ, количество повторов для каждого образца – 8.

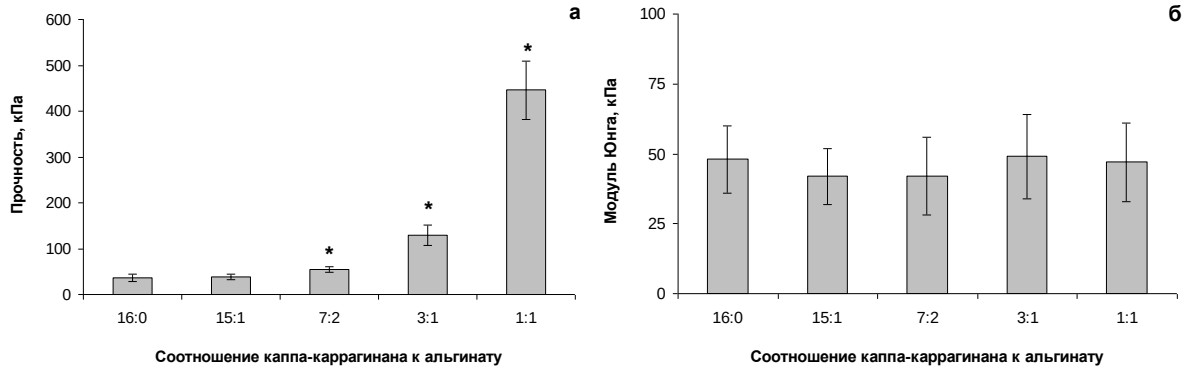


Рис. 2. Структурно-механические свойства кальцийсодержащих гидрогелей, полученных из каппа-каррагинана и альгината натрия, смешанных в различных соотношениях

Примечание: а – прочность по сжатию; б – модуль Юнга; * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с предыдущим соотношением полисахаридов в гидрогеле; M±σ, количество повторов для каждого образца – 8.

Полученные результаты согласуются с представлением о том, что для формирования полноценной кальций-опосредованной сети необходима достаточная доля альгинатных цепей, а не их следовое присутствие [7, 8].

На основании совокупности механических характеристик для дальнейших исследований был выбран состав Карр/Алг 3:1, далее маркированный как К3А1 (без кальция) и К3А1Са (с кальцием). Выбранный состав обеспечивает оптимальное сочетание прочности, эластичности и потенциала для направленного регулирования жесткости.

Способность гидрогелей сорбировать и высвобождать белки оценивали с целью обоснования применения полиэлектролитных комплексов, образованных каппа-каррагинаном и альгинатом натрия, в качестве матриц (несущих конструкций) для создания систем адресной и регулируемой доставки биологически активных соединений.

В качестве метода интеграции БСА был выбран метод смешивания. Изучена динамика высвобождения БСА при инкубации гидрогелей в растворах Хенкса, имитирующих кислотность острой (pH 6) и хронической (pH 8) раны, а также при физиологическом значении pH 7 [9, 10].

Установлено, что БСА высвобождается интенсивнее в кислой среде, чем при pH 7 и 8. В течение 24 ч при инкубации в физиологическом растворе с pH 6 из гидрогелей К3А1 высвободилось на 70% белка больше, чем за то же время в растворах с pH 7 и 8 (табл. 1).

Сшивка полисахаридных цепей ионами кальция не влияет на динамику высвобождения БСА при инкубации К3А1Са в кислой среде и снижает интенсивность экстракции белка при инкубации в нейтральной и щелочной средах (табл. 2).

Полученные результаты указывают на взаимосвязь плотности ионных сшивок с транспортными свойствами гидрогелей: более плотная кальций-опосредованная сеть ограничивает диффузию крупных молекул белка, тогда как в бескальциевых системах транспорт определяется преимущественно размером пор рыхлой полисахаридной матрицы [11, 12].

Таблица 1

Концентрация БСА в инкубационной среде при инкубации бескальциевых гидрогелей в кислом (pH 6), нейтральном (pH 7) и щелочном (pH 8) физиологическом растворе в течение 24 ч, мг/мл

Наименование образца/кислотность	Продолжительность инкубации			
	0,5 ч	1 ч	6 ч	24 ч
К3А1/pH6	1,0±0,1	1,2±0,3	4,3±0,5*	7,9±1,2*
К3А1/pH7	0,9±0,1	1,4±0,1*	3,3±0,7$^{*\#}$	4,5±0,7$^{*\#}$
К3А1/pH8	0,9±0,3	1,8±0,2*	3,6±0,8$^{*\#}$	4,3±0,4$^{*\#}$

Примечание: БСА – бычий сывороточный альбумин; К3А1 – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, без кальция; * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с предыдущей временной точкой, $^{\#}$ – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с К3А1/pH6; M±σ, количество повторов для каждого образца – 8.

Таблица 2

Концентрация БСА в инкубационной среде при инкубации кальциевых гидрогелей в кислом (pH 6), нейтральном (pH 7) и щелочном (pH 8) физиологическом растворе в течение 24 ч, мг/мл

Наименование образца/кислотность	Продолжительность инкубации			
	0,5 ч	1 ч	6 ч	24 ч
К3А1Са/pH6	1,2±0,2	2,0±0,4*	3,5±0,3*	6,2±0,7*
К3А1Са/pH7	0,6±0,2$^{*\#}$	0,7±0,2$^{\#}$	1,3±0,3$^{*\#}$	2,3±0,4$^{*\#}$
К3А1Са/pH8	0,4±0,1$^{*\#}$	0,7±0,3$^{*\#}$	1,5±0,4$^{*\#}$	2,1±0,5$^{*\#}$

Примечание: БСА – бычий сывороточный альбумин; К3А1Са – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, с кальцием; * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с предыдущей временной точкой, # – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с К3А1Са/pH6; M±σ, количество повторов для каждого образца – 8.

Наблюдаемая pH-зависимость высвобождения может обуславливаться частичным разрушением ионных связей альгинатной сети в кислой среде за счет протонирования карбоксильных групп и конкурентного вытеснения кальция [13, 14]. Это позволяет обоснованно предполагать, что бескальциевые составы предпочтительны для сред, имитирующих острую рану (pH 6), где требуется быстрое высвобождение биологически активного компонента для инициации репаративных процессов, тогда как кальцийсодержащие составы более уместны для сред, соответствующих хронической ране (pH 8), где востребованы пролонгированное действие и защита белка от протеолитической деградации [15, 16].

На следующем этапе оценивали влияние гидрогелей К3А1и К3А1Са на жизнеспособность фибробластов. В контроле при культивировании интактных фибробластов в стандартных условиях количество живых, апоптотических и мертвых клеток в популяции составляет 93±3, 1,6±0,3 и 1,6±0,2% соответственно (рис. 3). Установлено, что совместная 96-часовая инкубация исследованных образцов с фибробластами человека не вызывает изменений в жизнеспособности клеток, в том числе не стимулирует развитие апоптотических процессов (рис. 3).

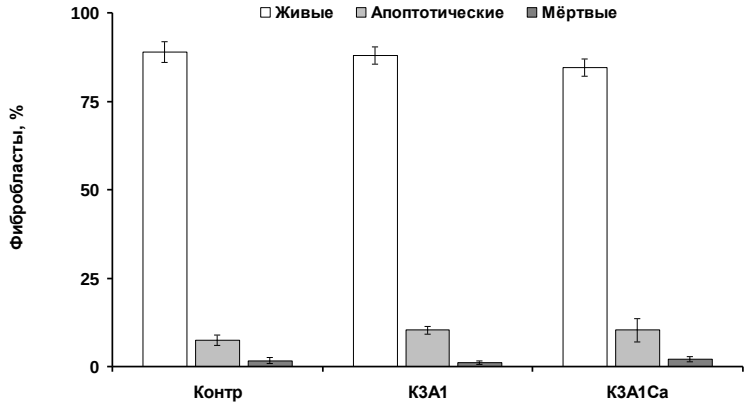


Рис. 3. Количество живых, апоптотических и мертвых фибробластов человека через 96 ч инкубации с гидрогелями К3А1 и К3А1Са

Примечание: К3А1 – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, без кальция; К3А1Са – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, с кальцием; M±σ, количество повторов для каждого образца – 5.

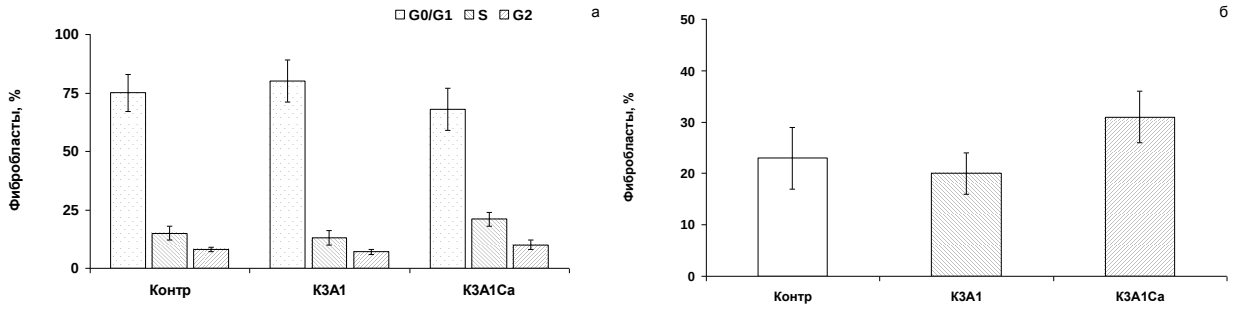


Рис. 4. Распределение клеток в фазах клеточного цикла (а) и индекс пролиферативной активности (б) через 96 ч совместного культивирования в стандартной питательной среде (контроль), при совместной инкубации с гидрогелями К3А1 и К3А1Са

Примечание: Примечание: К3А1 – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, без кальция; К3А1Са – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, с кальцием; G0/G1 – пресинтетическая фаза; S – синтетическая фаза; G2 – постсинтетическая фаза; M±σ, количество повторов для каждого образца – 5.

Оценка распределения фибробластов в фазах клеточного цикла через 96 ч культивирования показала, что в контроле 75±8% клеток в популяции фибробластов находятся в фазе покоя и фазе клеточного роста (G0/G1 фаза). В синтетической (S фаза, синтез ДНК) находится 15±3% клеток; 8±1% клеток популяции имеют признаки поздней фазы G2/M, являющейся переходной к фазе клеточного деления (рис. 4а).

Пролиферативную активность популяции фибробластов определяли по соотношению клеток, находящихся в синтетической (S фаза, синтез ДНК) и фазе клеточного деления (G2/M фаза), к клеткам, находящимся в фазе покоя и фазе клеточного роста (G0/G1 фаза). Таким образом, индекс пролиферативной активности фибробластов, инкубированных в стандартных условиях, составляет 23±6%, то есть треть клеток популяции являются активно пролиферирующими (рис. 4б).

Выявлено, что совместная инкубация фибробластов с гидрогелями К3А1 и К3А1Са не оказывает влияния на распределение клеток по фазам клеточного цикла (рис. 4а) и на пролиферативную активность клеточной популяции (рис. 4б).

Таким образом, гидрогели на основе каппа-каррагинана и альгината натрия как в чистом виде, так и содержащие кальций, полностью биосовместимы с фибробластами человека *in vitro*. Высокая биосовместимость, способность сорбировать, удерживать и высвобождать интегрированные соединения позволяют использовать композитные каррагинан-альгинатные гидрогели в качестве матриц для адресной и регулируемой доставки биологически активных соединений.

В качестве биологически активного соединения, интегрируемого в гидрогели, использовали TGF-β1, который имеет критическое значение в регенерации хрящевой ткани, ангиогенезе и реэндотелизации, а также способствует восстановлению хронических диабетических ран. Система доставки с контролируемым высвобождением факторов роста, таких как TGF-β1, может быть терапевтически эффективной для восстановления поврежденных твердых и мягких тканей, снижения рисков образования и прогрессирования аневризм аорты, атеросклероза [17-20].

Известно, что TGF-β1 связывается с рецепторами TGF-β и активирует путь TGF-β/Smad в фибробластах. Активация пути Smad приводит к повышению транскрипции белков внеклеточного матрикса (БВМ), в том числе коллагена I типа и фибронектина [21].

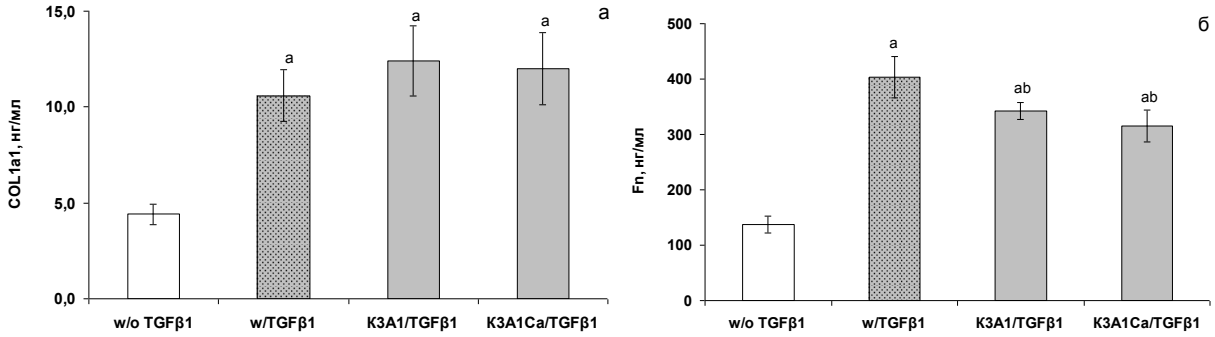


Рис. 5. Концентрация COL1a1 (а) и Fn (б) в кондиционированных средах после совместной инкубации фибробластов человека с гидрогелями К3А1/TGF-β1 и К3А1Са/TGF-β1

Примечание: COL1a1 – коллаген; Fn – фибронектин; К3А1Са – гидрогель с составом каппа-каррагинана и альгината натрия в соотношении 3:1, с кальцием; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1; a – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с w/o TGF-β1 (без фибропластов TGF-β1); b – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с w/TGF-β (с фибропластами TGF-β1); M±σ, количество повторов для каждого образца – 5.

Через 96 ч культивирования в средах без добавления TGF-β1 (группа w/o TGF-β1) концентрация COL1a1 и Fn в кондиционированных средах составляет 4,4±0,5 и 137±15 нг/мл соответственно (рис. 5). Внесение в культуральную среду с

фибробластами TGF-β1 (группа w/TGF-β1) вызывает увеличение количества COL1a1 до 10,6±1,3 нг/мл (рис. 5а) и Fn до 404±37 нг/мл (рис. 5б). Повышение продукции фибробластами БВМ в ответ на стимуляцию TGF-β1 указывает на то, что клеточные популяции находятся в функционально активном состоянии.

Культивирование фибробластов человека с гидрогелями, загруженными TGF-β1 (К3А1/TGF-β1 и К3А1Са/TGF-β1), показало, что концентрация COL1a1 в кондиционированных средах фибробластов сопоставима с положительным контролем и составляет 12,4±1,8 и 12,0±1,9 нг/мл, соответственно (рис. 5а). Выявлено, что концентрация Fn в кондиционированных средах, полученных после совместной инкубации фибробластов с К3А1/TGF-β1 и К3А1Са/TGF-β1, ниже по сравнению с положительным контролем в среднем на 20% (рис. 5б).

Таким образом, установлено, что композитные гидрогели, вне зависимости от наличия ионов кальция, способны сорбировать и высвобождать TGF-β1 в функционально активном состоянии. Полученные данные обосновывают перспективность использования данных гидрогелей в качестве носителей биологически активных соединений для тканевой инженерии, регенеративной медицины и клеточных технологий.

Заключение. Проведенное исследование выявило, что варьирование соотношения каппа-каррагинана и альгината натрия в сочетании с ионотропным сшиванием кальцием представляет собой эффективный инструмент направленного управления прочностью, жесткостью и устойчивостью к деградации гидрогелевых матриц. Состав с соотношением компонентов 3:1 продемонстрировал оптимальный баланс механических и барьерных характеристик и был выбран как базовая платформа для оценки транспортных и биологических свойств. Показано, что данная платформа обеспечивает полную инкапсуляцию модельного белка методом смешивания, pH-зависимую и регулируемую кальцием кинетику его высвобождения, а также биосовместимость с фибробластами человека без признаков цитотоксичности, при сохранении способности выступать несущей матрицей для функционально активной доставки фактора роста TGF-β1.

Для перехода от лабораторного прототипа к клинически применимому изделию необходимы дальнейшие исследования в условиях *in vivo* с использованием экспериментальных животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Interpenetrating Polymer Networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering / P. Matricardi, C. Di Meo, T. Coviello [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2013. – Vol. 65. – No. 9. – P. 1172-1187.
2. Khachatryan, K. Intelligent Hydrocolloid-Based Delivery Systems: Innovations in Pharmacy and Cosmetics / K. Khachatryan, O. Michalski, K. Michalska // Molecules. – 2026. – Vol. 31. – No. 14. – P. 2468.
3. Pereira, L. Marine Algae Hydrogels as Emerging Biomaterials for Medicine / L. Pereira, A. Valado // Gels. – 2026. – Vol. 12. – No. 3. – P. 228.
4. Hilliou, L. Structure-Elastic Properties Relationships in Gelling Carrageenans / L. Hilliou // Polymers. – 2021. – Vol. 13. – No. 23. – P. 4120.
5. X-ray scattering and molecular dynamics simulations reveal the secondary structure of κ-carrageenan in the solution state / B.P. Westberry, B.W. Mansel, T.M. Ryan [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2022. – Vol. 296. – P. 119958.
6. Ions-induced gelation of alginate: Mechanisms and applications / C. Hu, W. Lu, A. Mata [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2021. – Vol. 177. – P. 578-588.
7. Genetic Regulation of Alginate Production in Azotobacter vinelandii a Bacterium of Biotechnological Interest: A Mini-Review / C. Núñez, L. López-Pliego, C.L. Ahumada-Manuel, M. Castañeda // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 845473.
8. Customization of liquid-core sodium alginate beads by molecular engineering / M.N. Saqib, S. Ahammed, F. Liu, F. Zhong // Carbohydrate Polymers. – 2022. – Vol. 284. – P. 119047.
9. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy / L.A. Schneider, A. Korber, S. Grabbe [et al.] // Archives of Dermatological Research. – 2007. – Vol. 298. – P. 413-420.
10. Еремин, П.С. Оценка прорегенераторного действия секретома мезенхимальных стромальных клеток пантов алтайского марала: результаты экспериментального исследования / П.С. Еремин,

П.А. Марков // Вестник восстановительной медицины. – 2026. – Т. 25. – № 2. – С. 33-41. [In English] Eremin P.S., Markov P.A. Evaluation of the pro-regenerative effect of the secretome of mesenchymal stromal cells from Altai maral antlers: results of an experimental study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 2026, vol. 25, no. 2, pp. 33-41. (in Russ.)

11. Jia, M. Correlating Ionic Conductivity and Microstructure in Polyelectrolyte Hydrogels for Bioelectronic Devices / M. Jia, L. Luo, M. Rolandi // Macromolecular Rapid Communications. – 2022. – Vol. 43. – No. 6. – P. 2100687.
12. Selectively Cross-Linked Tetra-PEG Hydrogels Provide Control over Mechanical Strength with Minimal Impact on Diffusivity / S.T. Lust, D. Hoogland, M.D.A. Norman [et al.] // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2021. – Vol. 7. – No. 9. – P. 4293-4304.
13. Malektaj, H. Swelling of Homogeneous Alginate Gels with Multi-Stimuli Sensitivity / H. Malektaj, A.D. Drozdov, J. deClaville Christiansen // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – No. 6. – P. 5064.
14. Malektaj, H. Mechanical Properties of Alginate Hydrogels Cross-Linked with Multivalent Cations / H. Malektaj, A.D. Drozdov, J. deClaville Christiansen // Polymers. – 2023.
15. Gao, Q. Advanced Strategies for 3D Bioprinting of Tissue and Organ Analogs Using Alginate Hydrogel Bioinks / Q. Gao, B.S. Kim, G. Gao // Marine Drugs. – 2021. – Vol. 19 – No. 12. – P. 708.
16. Wound healing properties of triple cross-linked poly (vinyl alcohol)/methacrylate kappa-carrageenan/chitooligosaccharide hydrogel / P. Chandika, M.S. Kim, F. Khan [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2021. – Vol. 269. – P. 118272.
17. TGF-β1 conjugated chitosan collagen hydrogels induce chondrogenic differentiation of human synovium-derived stem cells / J. Kim, B. Lin, S. Kim [et al.] // Journal of Biological Engineering. – 2015. – Vol. 9. – P. 1.
18. A novel intramural TGF β1 hydrogel delivery method to decrease murine abdominal aortic aneurysm and rat aortic pseudoaneurysm formation and progression / H. Bai, P. Sun, S. Wei [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 137. – P. 111296.
19. A high-performance hydrogel platform enabling dual antimiR-21 and TGF-β1 delivery to improve arterial plaque stability and enhance therapeutic angiogenesis outcomes / P. Islam, A. Abosalha, S. Schaly [et al.] // Scientific Reports. – 2026. – Vol. 16. – P. 3281.
20. Lee, P.Y. Thermosensitive Hydrogel as a Tgf-β1 Gene Delivery Vehicle Enhances Diabetic Wound Healing / P.Y. Lee, Z. Li, L. Huang // Pharmaceutical Research. – 2003. – Vol. 20. – P. 1995-2000.
21. Cho, N. TGF-β1 dominates extracellular matrix rigidity for inducing differentiation of human cardiac fibroblasts to myofibroblasts / N. Cho, S.E. Razipour, M.L. McCain // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2018. – Vol. 243. – No. 7. – P. 601-612.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павел Александрович Марков – ведущий научный сотрудник, заведующий отделом биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, e-mail: p.a.markov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4803-4803.

Елена Анатольевна Рожкова – главный научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, e-mail: RozhkovaEA@nmicrk.ru, ORCID: 0000-0002-2440-9244.

Петр Серафимович Еремин – научный сотрудник, лаборатория клеточных технологий, отдел биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, e-mail: ereminps@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8832-8470.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pavel A. Markov – Leading Researcher, Head of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, e-mail: p.a.markov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4803-4803.

Elena A. Rozhkova – Chief Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, e-mail: RozhkovaEA@nmicrk.ru, ORCID: 0000-0002-2440-9244.

Petr S. Eremin – Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, e-mail: ereminps@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8832-8470.

Для цитирования: Марков, П.А. Биофункциональные свойства композитных гидрогелей на основе каппа-каррагинана и альгината натрия / П.А. Марков, Е.А. Рожкова, П.С. Еремин // Современные вопросы биомедицины. – 2026. – Т. 10. – № 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_42

For citation: Markov P.A., Rozhkova E.A., Eremin P.S. Biofunctional properties of composite hydrogels based on kappa-carrageenan and sodium alginate. *Modern Issues of Biomedicine*, 2026, vol. 10, no. 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_42