

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Т. М. Валиев\*, М. Б. Петрова, Е. М. Мохов

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170000, Россия*

## Аннотация

**Цель:** проблемно-критический анализ влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления экспериментальных ран.

**Материалы.** Использованы 29 источников отечественной и зарубежной литературы, включенных в базы данных РИНЦ (elibrary, режим «Расширенный поиск»), Scopus (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»), Web of Science (базовый режим), PubMed (режим базового поиска), Cochrane (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»).

**Результаты.** В статье проводится систематизация литературных данных об изученных супрамолекулярных гелях в аспекте регенерации и репарации ран.

**Заключение.** Повреждения кожи и подлежащих тканей человека являются актуальной проблемой медицины, что обуславливает постоянный поиск средств для стимуляции регенерации ран. Супрамолекулярные гели представляют собой перспективные соединения, которые могут быть различными по химическому составу, образовываться и разрушаться под влиянием определенных химико-физических факторов. Важными свойствами супрамолекулярных гелей являются возможность выполнения транспортной функции по доставке биологически активных веществ к тканям, антибактериальный эффект, а также ранозаживляющие свойства.

**Ключевые слова:** супрамолекулярные гели, раны, регенерация, эксперимент

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Валиев Т.М., Петрова М.Б., Мохов Е.М. Перспективы применения супрамолекулярных гелей в экспериментальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 108–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-108-116>

*Поступила 28.03.2019*

*Принята после доработки 23.04.2019*

*Опубликована 26.06.2019*

# PROSPECTS OF THE APPLICATION OF SUPRAMOLECULAR GELS IN EXPERIMENTAL SURGERY

Timur M. Valiev\*, Margarita B. Petrova, Evgeny M. Mokhov

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia

## Abstract

**Aim.** To analyse the effect of supramolecular gels on the healing of experimental wounds using the approaches of problem-critical analysis.

**Materials.** 29 Russian and foreign publications indexed in RSCI (E-library, "Advanced Search" mode), Scopus ("Article title, abstracts, keywords"), Web of Science (basic mode), PubMed (basic search mode), Cochrane ("Article title, abstracts, keywords" mode) databases were analysed.

**Results.** Generalization of literature data published on the application of supramolecular gels under analysis for wound regeneration and repair was carried out.

**Conclusion.** Damage to the skin and deeper tissues is an urgent medical problem, which leads to a constant search for means to stimulate the regeneration of wounds. Supramolecular gels are promising compounds, which can be different in terms of chemical composition. These compounds can form and break down under the influence of various chemical and physical factors. Important properties of supramolecular gels involve the ability to perform the transport function for the delivery of biologically active substances to the tissues, as well as their antibacterial effect and wound-healing properties.

**Keywords:** supramolecular gels, wounds, regeneration, experiment

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Valiev T.M., Petrova M.B., Mokhov E.M. Prospects of the Application of Supramolecular Gels in Experimental Surgery. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 108–116. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-108-116>

Submitted 28.03.2019

Revised 23.04.2019

Published 26.06.2019

## Введение

Повреждения кожи и глубже лежащих тканей у человека, вызванные различными неблагоприятными факторами внешней среды (механические воздействия в бытовых, производственных и боевых условиях) и патологическими изменениями внутренней среды организма (дистрофические нарушения), являются актуальной проблемой современной медицины. В частности, распространенность трофических язв венозного генеза в популяциях составляет 1–2% и имеет тенденцию к увеличению этого показателя до 4–5% у лиц старше 65 лет [1]. Более 50% случаев травматизма в России к 2013 году составили поверхностные травмы и открытые раны [2].

Одним из перспективных направлений в постоянном поиске оптимальных способов стимуляции регенерации ран является разработка и приме-

нение в качестве регенерантов и репарантов супрамолекулярных соединений [3–5], представляющих собой «группу молекулярных компонентов, индивидуальные свойства которых интегрированы в свойства целого ансамбля (ковалентного или нековалентного)», имеющего такие характерные свойства, как самосборка и самоорганизация [6].

В живых организмах разнообразные супрамолекулярные структуры играют важную роль в поддержании гомеостаза, например микротрубочки цитоскелета и микрофиламенты. Более того, межклеточный матрикс — комплекс органических и неорганических компонентов, заполняющих пространство между клетками, содержит молекулы, способные путем самосборки образовывать комплексы [7].

К супрамолекулярным системам относят в том числе 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 превосходно сочетают в себе преимущества известных гидрогелей и супрамолекулярных полимеров [10].

Известны три основных типа супрамолекулярных гелей: макрогидрогели, микрогидрогели и наногидрогели. Внутренняя структура последних двух типов аналогична макрогидрогелям, однако характеризуется меньшими размерами входящих в его состав частиц. При этом все большую актуальность приобретают гели, синтезированные на основе наночастиц, поскольку именно они об-

условливают наиболее выраженные биологические и терапевтические эффекты супрамолекулярных гелей, снижают их цитотоксичность [10–13].

**Цель обзора** — проблемно-критический анализ влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления экспериментальных ран.

### Материалы и методы

Использованы 29 источников отечественной и зарубежной литературы, включенных в базы данных РИНЦ (elibrary, режим «Расширенный поиск»), Scopus (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»), Web of Science (базовый режим), PubMed (режим базового поиска), Cochrane (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»). Для формулирования поисковых запросов наряду с булевыми операторами использовались следующие ключевые слова: супрамолекулярные, гели, гидрогели, раны, регенерация, supramolecular, hydrogel\*, wound\*, regeneration, gel\*.

Найденные аннотации статей были проанализированы на соответствие критериям включения статей в пул литературного обзора. Критерии включения: русский или английский язык публикаций; прямое указание авторами на супрамолекулярность изучаемых гелей; наличие данных о влиянии супрамолекулярных гелей на заживление ран *in vivo* и/или наличие данных об антимикробных свойствах *in vitro*.

Представляемый литературный обзор является описательным и направлен на систематизацию данных об изученных супрамолекулярных гелях в аспекте регенерации и репарации ран.

### Результаты и обсуждение

После осуществления поиска, а также анализа аннотаций и полных версий статей на соответствие критериям включения были отобраны 13 публикаций [14–26]. Их сводная характеристика представлена на рис. 1.

По химическому составу важными и наиболее часто встречающимися составными компонентами супрамолекулярных гелей являются различные аминокислоты, к которым относятся цистеин, фенилаланин, лизин, триптофан, лейцин, глутамин [14–22]. При этом они могут представлять собой как отдельные составные единицы с теми или иными остатками [14, 17, 18, 20], так и входить в состав пептидов [15, 16, 19, 21, 22].

Кроме того, супрамолекулярные гели могут синтезироваться на основе олигомеров глюкозы и циклических сложных эфиров гидроксикислот [23], гиалуроновой кислоты, бифосфоната и нитрата серебра [24], мицелл низ-

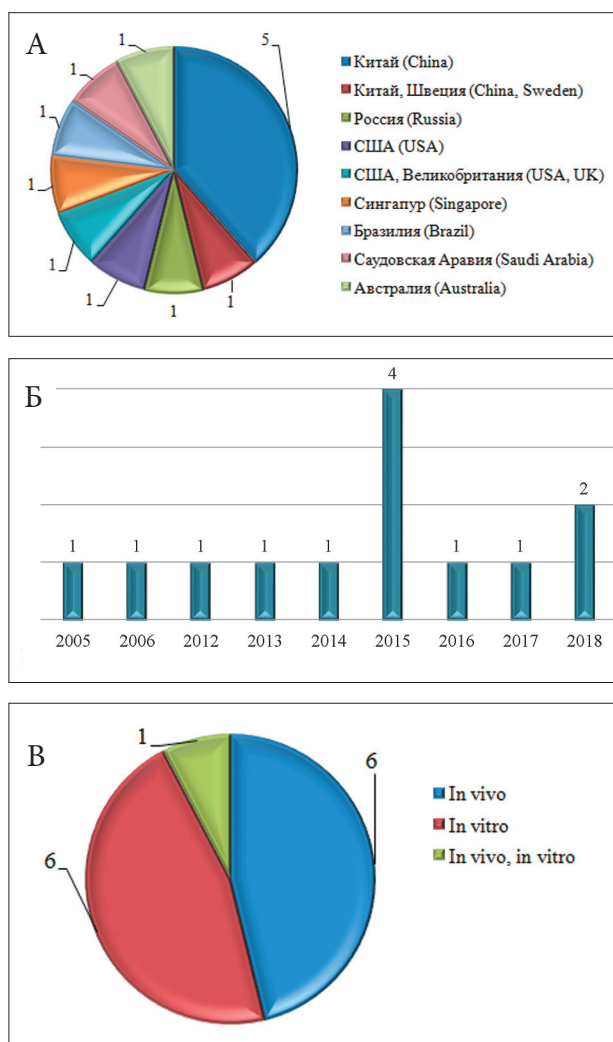


Рис. 1. Количество статей: А — по странам авторских коллективов; Б — по году публикации; В — по виду описываемых экспериментов.

Fig. 1. The number of the publications in accordance with: А — the countries of authors' teams; Б — the year of publishing; В — the type of described experiments.

комолекулярных полимеров, полиакриловой кислоты и S-нитрозоглутатиона [25], полимерного ангидрида и нитрата серебра [26].

В лабораториях Европы и Азии встречаются супрамолекулярные гели, состоящие из трех компонентов, не включая растворитель [17, 24, 25]. Однако большинство соединений содержат два вещества [14–16, 19–23, 26]. При этом одним из основных биологических свойств супрамолекулярных гелей является способность быть носителями лекарственных средств.

Так, гели могут выступать в качестве матрицы для добавления иных биологически активных средств, 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 выступать в качестве и основного компонента геля [14, 24, 26], и добавляемого активного вещества [18, 19]. Найденная информация созвучна с данными литературы, описывающими супрамолекулярные гели в целом. Известно, что процесс гелеобразования может быть детерминирован широким спектром таких факторов, как температура, оксидация, изменения pH, добавление анионов и др. [27]. Современные исследователи описывают множество физико-химических свойств супрамолекулярных гелей, например, память формы, реакция на внешние стимулы уже после процесса гелеобразования — изменения pH, температуры и др. [7, 10]. Они помогают контролировать процесс высвобождения активного вещества при изменении внешней среды. Супрамолекулярный гель с активным веществом, который будет стабилен в физиологических условиях, может быть разрушен в условиях изменения pH определенных тканей [27]. В перспективе супрамолекулярные гидрогели, состоящие из определенных биоактивных молекул (например, пептиды, белки, углеводы), могут быть использованы в качестве средств для доставки лекарственных средств к специфическим локализациям опухоли [7]. Это свойство может помочь уменьшить дозировку транспортируемого лекарства, а также снизить вероятность побочных эффектов [27].

Кроме того, супрамолекулярные гели могут применяться в тканевой инженерии, которая является перспективным способом для регенерации утраченных или поврежденных тканей и органов [10]. В этом случае гели выполняют важную роль в процессе инкапсуляции для доставки факторов роста и определенных клеток к тканям организма с целью стимулирования и поддержки их роста [10].

Растворителем для супрамолекулярных гелей, использованных в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в найденных публикациях, является вода, что дает возможность называть такие соединения супрамолекулярными гидрогелями [14–24, 26]. Подобное свойство является ключевым для их биомедицинского применения [7]. Ведь несовместимые и неметаболизируемые инородные материалы могут быть вредны и критичны для поддержания гомеостаза организма [7, 10]. Однако многие супрамолекулярные гели характеризуются высокой биосовместимостью, биodeградируемостью и биостабильностью [10].

Одним из важных свойств супрамолекулярных гелей является антибактериальная активность, что подтверждается экспериментами *in vitro*, в которых различные по своему составу гели ингибировали рост микроорганизмов. Так, соединения на основе пептидов, состоящих из лейцина и триптофана, проявляли указанные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* [16]. Авторы относят этот эффект не к индивидуальным свойствам компонентов геля, а к особенностям именно супрамолекулярного соединения. Однако другой гель, включающий в себя пептид фенилаланин-фенилаланин-цистеин, проявил антибактериальную активность к *S. aureus* только при добавлении нитрата серебра [19]. В этой комбинации его активность была доказана и в отношении *Acinetobacter Baumannii*. Также рост золотистого стафилококка ингибировался гелями, включающими в себя гиалуроновую кислоту и нитрат серебра [24], фенилаланин и лейцин без добавления иных веществ [20]. Последнее соединение доказало свою эффективность и в отношении *Bacillus subtilis*.

Гель на основе дилизин-пептида с содержанием нестероидных противовоспалительных препаратов был активен в *S. aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [21]. Рост эпидермального стафилококка также ингибировался соединением на основе полимерного ангидрида и нитрата серебра [26]. Однако в первом случае авторы ссылаются именно на супрамолекулярность геля и вытекающую из этого свойства антибактериальную активность [21]. Во втором случае исследователи объясняют ее выделением ионов серебра из геля [26]. Кроме того, они предоставили данные об антибактериальных свойствах в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [26].

Кишечная палочка наряду с золотистым стафилококком является частым тестовым микроорганизмом. Так, ингибирующую активность в отношении данного вида бактерий проявили гели на основе глутамина и нитрата серебра,

глутамин и хитозан [18]. При этом в исследовании подчеркивается, что активность геля на основе глутамин и хитозан была относительно хуже аналога, содержащего серебро, но лучше, чем отсутствие какого-либо влияния на рост микроорганизмов в эксперименте *in vitro*. Также в отношении *E. coli* проявили антибактериальный эффект гели на основе гиалуроновой кислоты и нитрата серебра [24], трипептида лейцин-фенилаланин-фенилаланин и ципрофлоксацина [22]. Исследователи последнего представителя супрамолекулярных гелей доказали антибактериальную активность и в отношении *K. pneumoniae*.

Для проведения экспериментов *in vivo* с целью изучения влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления ран использовались крысы линий Wistar [14], Sprague — Dawley [23, 24], а также мыши линий Balb/C [15], C57Bl/6 [25]. В ряде исследований линии крыс и мышей не были уточнены [17, 18].

Влияние супрамолекулярных гелей оценивалось только на поверхностных травмах [14, 15, 17, 18, 23–25], для которых согласно классификации острых ран, используемой в Национальном руководстве по клинической хирургии, характерным является повреждение на уровне кожи и подкожно-жировой клетчатки [28]. При этом данные об оценке влияния супрамолекулярных гелей на течение хронических ран в литературе отсутствуют. Вероятно, этот факт можно связать с труднодостижимой задачей их моделирования, поскольку, несмотря на отсутствие единого подхода к классификации, минимальное время течения хронического процесса заживления ран составляет 4 недели [29].

При определении области нанесения раны, как правило, выбиралась спинная поверхность тела животного [14, 15, 17, 18, 25]. Исключение составляли специфические раны на роговице глазных яблок крыс [23]. По форме повреждения представляли собой дефекты прямоугольные [14, 15], округлые [23–25], крестообразные [18] фигуры или же выполнялись в виде царапины [17]. При этом их площадь значительно варьировалась и составляла от 7–28,3 мм<sup>2</sup> [15, 23, 25] до 225 мм<sup>2</sup> [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 *S. aureus* [14] или формирования поврежденных, загрязненных частицами нерадиоактивного урана [17].

При оперативных вмешательствах наркоз осуществлялся с помощью ингаляционного ве-

дения эфира [14], интраперитонеального применения хлоралгидрата [18, 23], гидрохлорида кетамина или ксилазина [25].

С целью оценки влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления ран применялись различные методики. Так, к одному из наиболее простых методов относится оценка поведения животного и визуальный осмотр состояния раны. К анализируемым характеристикам возможно отнести двигательную активность животного, его аппетит, состояние шерстного покрова, а также отечность, гиперемия и инфильтрацию краев раны, количество и характер отделяемого, сроки формирования и состояние струпа [14, 15, 18, 24]. Эти данные позволяют оценить общее течение процесса заживления [14].

Известно применение планиметрического исследования заживления ран под влиянием супрамолекулярных гелей, которое заключается в оценке площади ран в определенные временные точки [14, 24–25]. Фиксация изображений дефекта может проводиться, например, с помощью цифровой фотокамеры с последующей обработкой фотографий на компьютере [24].

Ряд исследователей для контроля заживления ран использовали данные о массе особей [17, 18]. В качестве доказательства ускорения регенерации выступало увеличение массы экспериментальных животных в сравнении с контрольными. Кроме того, в случае формирования ран, обсемененных частицами нерадиоактивного урана, авторы учитывали количество выживших особей на момент завершения эксперимента [17].

Среди группы морфологических исследований наиболее часто встречается изучение окрашенных гистологических препаратов под световым микроскопом [14, 15, 23–25]. При этом в качестве красителей выступает гематоксилин-эозин. Также упоминается проведение электронной микроскопии клеточных элементов гистологических препаратов на ультраструктурном уровне [14].

## Заключение

Супрамолекулярные гели являются широко изучаемыми соединениями во многих странах мира, особенно на протяжении последних десяти лет. По химическому составу эти гели представляют собой разнообразные системы, частым компонентом которых являются аминокислоты. Супрамолекулярные гели могут выступать в качестве биологически активного соединения и являться носителями для других веществ. Этому способствуют их высокая биосовместимость, биodeградируемость и биостабильность.

Несмотря на то что индивидуальные свойства компонентов гелей интегрированы в свойства целого ансамбля, авторы приводимых исследований связывают их биологические эффекты как с особенностями структуры супрамолекулярного геля, так и с отдельными характеристиками составляющих последнего. Представленные в литературе результаты свидетельствуют об ингибирующем влиянии супрамолекулярных гелей на целый ряд микроорганизмов.

Во всех описанных в литературе экспериментах *in vivo* изучаемые супрамолекулярные гели

продemonстрировали положительное влияние на скорость заживления ран. При этом большинство полученных данных были статистически достоверными [14, 23–25]. Одновременно авторам литературного обзора не удалось обнаружить сообщений об отрицательном опыте применения супрамолекулярных гелей.

Полученные результаты полезны для формирования полного представления биологической эффективности супрамолекулярных гелей в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в контексте их влияния на течение заживления ран.

## Список литературы

1. Круглова Л.С., Панина А.Н., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 1: 21–25.
2. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 48. URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_24122881\\_35956246.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf)
3. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogels and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. *Chemical Reviews*. 2015; 115 (24): 13165–13307. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00299
4. Webber M.J., Appel E.A., Meijer E.W., Langer R. Supramolecular biomaterials. *Nat. Mater.* 2016; 15(1): 13–26. DOI: 10.1038/nmat4474
5. Zhou J., Li J., Du X., Xu B. Supramolecular biofunctional materials. *Biomaterials*. 2017; 129: 1–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.014
6. Сид Дж.В., Этвуд Дж.Л. *Супрамолекулярная химия*. М.: ИКЦ «Академкнига»; 2007. 479 с.
7. Ruijiao D., Yongfeng Z., Xiaohua H., Xinyuan Z., Yunfeng L., Jian S. Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Adv. Mater.* 2015; 27: 498–526. DOI: 526 10.1002/adma.201402975
8. Sangeetha N.M., Maitra U. Supramolecular gels: functions and uses. *Chem.Soc. Rev.* 2005; 34(10): 821–836. DOI: 10.1039/b417081b
9. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Комаров П.В. *Супрамолекулярные гели*. Тверь: Тверской государственный университет; 2011. 272 с.
10. Ruijiao D., Yan P., Yue S., Xinyuan Z. Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications. *Biomater. Sci.* 2015; 3: 937–954. DOI: 10.1039/c4bm00448e
11. Du X., Zhou J., Xu B. Supramolecular Hydrogels Made of the Basic Biological Building Blocks. *Chem. Asian J.* 2014; 9(6): 1446–1472. DOI: 10.1002/asia.201301693
12. Amin M.C., Ahmad N., Pandey M., Abeer M.M., Mohamad N. Recent advances in the role of supramolecular hydrogels in drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2015; 12(7): 1149–1161. DOI: 10.1517/17425247.2015.997707
13. Dawn A., Kumari H. Low molecular weight supramolecular gels under shear: rheology as the tool for elucidating structure-function correlation. *Chemistry*. 2018; 24(4): 762–776. DOI: 10.1002/chem.201703374
14. Petrova M.B., Pavlova N.V., Kharitonova E.A., Ilyashenko N.V. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentic nitrate gel. *Open J. Regener. Med.* 2012; 1(3): 25–28. DOI: 10.4236/ojrm.2012.13004
15. Yang Z., Liang G., Ma M., Abbah A.S., Lu W.W., Xu B. D-glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing. *Chem. Commun. (Camb)*. 2007; 8: 843–845. DOI: 10.1039/b616563j
16. Jiang L., Xu D., Sellati T.J., Dong H. Self-assembly of cationic multidomain peptide hydrogels: supramolecular nanostructure and rheological properties dictate antimicrobial activity. *Nanoscale*. 2015; 7 (45): 19160–19169. DOI: 10.1039/c5nr05233e
17. Yang Z., Xu K., Wang L., Gu H., Wei H., Zhang M., Xu B. Self-assembly of small molecules affords multifunctional supramolecular hydrogels for topically treating simulated uranium wounds. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005; 35: 4414–4416. DOI: 10.1039/b507314f
18. Zhang Z., He T., Yuan M., Shen R., Deng L., Yi L., Sun Z., Zhang Y. The in situ synthesis of Ag/amino acid biopolymer hydrogels as mouldable wound dressings. *Chem. Commun. (Camb)*. 2015; 51 (87): 15862–15865. DOI: 10.1039/c5cc05195a
19. Turibius S., Chung-Shu W., Jie-Chuan L., Chieh C., Fu-Hsiang K. Facile synthesis of a biocompatible silver nanoparticle derived tripeptide supramolecular hydrogel for antibacterial wound dressings. *New J. Chem.* 2016; 3: 2036–2043. DOI: 10.1039/C5NJ01981H
20. Irwansyah I., Li Y.Q., Shi W., Qi D., Leow W.R., Tang M.B., Li S., Chen X. Gram-positive antimicrobial activity of amino acid-based hydrogels. *Adv. Mater.* 2015; 27 (4): 648–654. DOI: 10.1002/adma.201403339

21. McCloskey A.P., Gilmore S.M., Zhou J., Draper E.R., Porter S., Gilmore B.F., Xub B., Lavery G. Self-assembling ultrashort NSAID-peptide nanosponges: multifunctional antimicrobial and anti-inflammatory materials. *RSC Advances*. 2016; 115: 114738–114749. DOI: 10.1039/C6RA20282A
22. Marchesan S., Qu Y., Waddington L.J., Easton C.D., Glattauer V., Lithgow T.J., McLean K.M., Forsythe J.S., Hartley P.G. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel. *Biomaterials*. 2013; 34(14): 3678–3687. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.096
23. Huang J., Wang W., Yu J., Yu X., Zheng Q., Peng F., He Z., Zhao W., Zhang Z., Li X., Wang Q. Combination of dexamethasone and Avastin® by supramolecular hydrogel attenuates the inflammatory corneal neovascularization in rat alkali burn model. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017; 159: 241–250. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.057
24. Shi L., Zhao Y., Xie Q., Fan C., Hilborn J., Dai J., Ossipov D.A. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing. *Adv. Health. Mater.* 2018; 7 (5). DOI: 10.1002/adhm.201700973
25. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., Jara C.P., de Araujo E.P., de Oliveira M.G. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing. *Acta Biomater.* 2018; 74: 312–325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025
26. Xu F., Padhy H., Al-Dossary M., Zhang G., Ali R. Behzad, Stingl U., Rothenberger A. Synthesis and properties of the metallo-supramolecular polymer hydrogel poly[methyl vinyl ether-alt-mono-sodium maleate]-Ag-NO<sub>3</sub>: Ag<sup>+</sup>/Cu<sup>2+</sup> ion exchange and effective antibacterial activity. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 37: 6406–6411. DOI: 10.1039/C4TB00611A
27. Steed J.W., Foster J.A. Exploiting cavities in supramolecular gels. Minireviews. *Angew Chem. Int. Engl.* 2010; 49: 6718–6724. DOI: 10.1002/anie.201000070
28. Савельев В.С., Кириенко А.И., редакторы. *Клиническая хирургия: национальное руководство*. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 864 с.
29. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский совет*. 2016; 10: 148–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154

## References

1. Kruglova L.S., Panina A.N., Strelkovich T.I. Trophic ulcers of venous genesis. *Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei*. 2014; 1: 21–25 (In Russ., English abstract).
2. Schetinin S.A. Analysis of the frequency and consequences of accidents in Russia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015; 2: 48 (In Russ., English abstract). URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_24122881\\_35956246.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf)
3. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. *Chemical Reviews*. 2015; 115 (24): 13165–13307. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00299
4. Webber M.J., Appel E.A., Meijer E.W., Langer R. Supramolecular biomaterials. *Nat. Mater.* 2016; 15(1): 13–26. DOI: 10.1038/nmat4474
5. Zhou J., Li J., Du X., Xu B. Supramolecular biofunctional materials. *Biomaterials*. 2017; 129: 1–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.014
6. Stid Dzh.V., Etvud Dzh.L. *Supramolekulyarnaya khimiya [Encyclopedia of Supramolecular Chemistry]*. Moscow: IKTs “Akademkniga”; 2007. 479 p. (In Russ.).
7. Ruijiao D., Yongfeng Z., Xiaohua H., Xinyuan Z., Yunfeng L., Jian S. Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Adv. Mater.* 2015; 27: 498–526. DOI: 10.1002/adma.201402975
8. Sangeetha N.M., Maitra U. Supramolecular gels: functions and uses. *Chem.Soc. Rev.* 2005; 34(10): 821–836. DOI: 10.1039/b417081b
9. Pakhomov P.M., Khizhnyak S.D., Ovchinnikov M.M., Komarov P.V. *Supramolekulyarnye geli*. Tver': Tverskoi gosudarstvennyi universitet; 2011. 272 p. (In Russ.).
10. Ruijiao D., Yan P., Yue S., Xinyuan Z. Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications. *Biomater. Sci.* 2015; 3: 937–954. DOI: 10.1039/c4bm00448e
11. Du X., Zhou J., Xu B. Supramolecular Hydrogels Made of the Basic Biological Building Blocks. *Chem. Asian J.* 2014; 9(6): 1446–1472. DOI: 10.1002/asia.201301693
12. Amin M.C., Ahmad N., Pandey M., Abeer M.M., Mohamad N. Recent advances in the role of supramolecular hydrogels in drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2015; 12(7): 1149–1161. DOI: 10.1517/17425247.2015.997707
13. Dawn A., Kumari H. Low molecular weight supramolecular gels under shear: rheology as the tool for elucidating structure-function correlation. *Chemistry*. 2018; 24(4): 762–776. DOI: 10.1002/chem.201703374
14. Petrova M.B., Pavlova N.V., Kharitonova E.A., Ilyashenko N.V. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentum nitrate gel. *Open J. Regener. Med.* 2012; 1(3): 25–28. DOI: 10.4236/ojrm.2012.13004
15. Yang Z., Liang G., Ma M., Abbah A.S., Lu W.W., Xu B. D-glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing. *Chem. Commun. (Camb)*. 2007; 8: 843–845. DOI: 10.1039/b616563j

16. Jiang L., Xu D., Sellati T.J., Dong H. Self-assembly of cationic multidomain peptide hydrogels: supramolecular nanostructure and rheological properties dictate antimicrobial activity. *Nanoscale*. 2015; 7 (45): 19160–19169. DOI: 10.1039/c5nr05233e
17. Yang Z., Xu K., Wang L., Gu H., Wei H., Zhang M., Xu B. Self-assembly of small molecules affords multifunctional supramolecular hydrogels for topically treating simulated uranium wounds. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005; 35: 4414–4416. DOI: 10.1039/b507314f
18. Zhang Z., He T., Yuan M., Shen R., Deng L., Yi L., Sun Z., Zhang Y. The in situ synthesis of Ag/amino acid biopolymer hydrogels as mouldable wound dressings. *Chem. Commun. (Camb)*. 2015; 51(87): 15862–15865. DOI: 10.1039/c5cc05195a
19. Turibius S., Chung-Shu W., Jie-Chuan L., Chieh C., Fu-Hsiang K. Facile synthesis of a biocompatible silver nanoparticle derived tripeptide supramolecular hydrogel for antibacterial wound dressings. *New J. Chem*. 2016; 3: 2036–2043. DOI: 10.1039/C5NJ01981H
20. Irwansyah I., Li Y.Q., Shi W., Qi D., Leow W.R., Tang M.B., Li S., Chen X. Gram-positive antimicrobial activity of amino acid-based hydrogels. *Adv. Mater*. 2015; 27(4): 648–654. DOI: 10.1002/adma.201403339
21. McCloskey A.P., Gilmore S.M., Zhou J., Draper E.R., Porter S., Gilmore B.F., Xub B., Laverty G. Self-assembling ultrashort NSAID-peptide nanosponges: multifunctional antimicrobial and anti-inflammatory materials. *RSC Advances*. 2016; 115: 114738–114749. DOI: 10.1039/C6RA20282A
22. Marchesan S., Qu Y., Waddington L.J., Easton C.D., Glattauer V., Lithgow T.J., McLean K.M., Forsythe J.S., Hartley P.G. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel. *Biomaterials*. 2013; 34(14): 3678–3687. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.096
23. Huang J., Wang W., Yu J., Yu X., Zheng Q., Peng F., He Z., Zhao W., Zhang Z., Li X., Wang Q. Combination of dexamethasone and Avastin(®) by supramolecular hydrogel attenuates the inflammatory corneal neovascularization in rat alkali burn model. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017; 159: 241–250. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.057
24. Shi L., Zhao Y., Xie Q., Fan C., Hilborn J., Dai J., Ossipov D.A. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing. *Adv. Health. Mater*. 2018; 7(5). DOI: 10.1002/adhm.201700973
25. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., Jara C.P., de Araujo E.P., de Oliveira M.G. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing. *Acta Biomater*. 2018; 74: 312–325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025
26. Xu F., Padhy H., Al-Dossary M., Zhang G., Ali R. Behzad, Stingl U., Rothenberger A. Synthesis and properties of the metallo-supramolecular polymer hydrogel poly[methyl vinyl ether-alt-mono-sodium maleate]-Ag-NO<sub>3</sub>: Ag<sup>+</sup>/Cu<sup>2+</sup> ion exchange and effective antibacterial activity. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 37: 6406–6411. DOI: 10.1039/C4TB00611A
27. Steed J.W., Foster J.A. Exploiting cavities in supramolecular gels. Minireviews. *Angew Chem. Int. Engl*. 2010; 49: 6718–6724. DOI: 10.1002/anie.201000070
28. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., editors. *Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo*. V.1. M.: GEOTAR-Media; 2008. 864 p. (In Russ.).
29. Obolenskii V.N. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Meditsinskii Sovet*. 2016; 10: 148–154 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Валиев Тимур Михайлович\*** — аспирант по программе аспирантуры (направленность «Хирургия»), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [t.m.valiev@yandex.ru](mailto:t.m.valiev@yandex.ru), тел.: +7 (904) 008-97-21;

ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия.

**Петрова Маргарита Борисовна** — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Timur M. Valiev\*** — PhD student, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [t.m.valiev@yandex.ru](mailto:t.m.valiev@yandex.ru), tel: +7 (904) 008-97-21;

Sovetskaya str., 4, Tver, 170100, Russia.

**Margarita B. Petrova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Biology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.



**Мохов Евгений Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Evgeny M. Mokhov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Surgery, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author