

## ПОЛИСАХАРИДЫ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ<sup>1</sup>

© 2021 г. Т. А. Кузнецова<sup>1,\*</sup>, Г. Б. Андрюков<sup>1</sup>, Н. Н. Беседнова<sup>1</sup>, Ю. С. Хотимченко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток 690087, Россия

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток 690091, Россия

<sup>3</sup>Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток 690041, Россия

\*e-mail: takuznets@mail.ru

Поступила в редакцию 18.03.2020 г.

После доработки 14.09.2020 г.

Принята к публикации 25.09.2020 г.

В обзоре дана характеристика физико-химических и биологических свойств полисахаридов (ПС) морских водорослей (бурые водоросли – альгинаты и фукоиданы, красные – каррагинаны, зеленые – ульваны), применяющихся в современных технологиях регенеративной медицины. Представлены сведения о разных типах биосовместимых раневых покрытий на основе ПС водорослей (мембраны, пены, гидрогели, нановолокна, губки), проанализированы результаты экспериментальных и клинических испытаний покрытий при лечении ран различного генеза. Особое внимание уделено способности ПС формировать гидрогели, так как именно гидрогелевые покрытия соответствуют основным требованиям, предъявляемым к идеальному раневому покрытию. Приведены примеры использования ПС водорослей в тканевой инженерии и для модуляции систем доставки лекарств. Обсуждаются современные тенденции в разработке материалов нового поколения для создания на основе ПС систем доставки лекарственных препаратов и тканево-инженерных конструкций, позволяющих генерировать ткани, специфичные для человека, а также разрабатывать мишень-ориентированные и персонализированные продукты регенеративной медицины.

*Ключевые слова:* полисахариды морских водорослей, альгинаты, фукоиданы, каррагинаны, ульваны, гидрогели, раневые покрытия, регенерация тканей

DOI: 10.31857/S013434752101006X

Водоросли, обладающие комплексом уникальных свойств, не присущих растительному миру суши, в настоящее время используются в разных областях деятельности человека, в первую очередь, в пищевой, медицинской и фармацевтической промышленности. В последние годы особое внимание исследователей привлекают полисахариды (ПС) водорослей. Благодаря уникальной структуре, имитирующей человеческий межклеточный матрикс, широкому спектру биологической активности, коллоидным свойствам и способности набухать, удерживая влагу, а также высокой биосовместимости и низкой токсичности, ПС водорослей нашли применение в технологиях регенеративной медицины, в том числе при конструировании раневых покрытий. На основе ПС разработаны раневые покрытия разных типов с широкими возможностями применения.

Современные технологии позволили создать на основе ПС уникальные материалы нового поколения для модуляции систем контролируемой доставки лекарств, имплантируемых медицинских устройств, трансплантатов органов и тканей. Сочетание физико-химических и биологических свойств ПС и синтетических полимеров открывает возможности для технологий тканевой инженерии в области реконструктивной и трансплантационной хирургии. Тканевая инженерия направлена на создание жизнеспособных биологических структур, воспроизводимых с помощью трехмерной (3D) биопечати с использованием биосовместимых материалов (комбинаций различных биополимеров и синтетических полимеров), которые могут включать живые клетки (Jovic et al., 2019; Bilal, Iqbal, 2020). Полученные из красных, бурых и зелёных морских водорослей сульфатированные ПС хорошо изучены и считаются наиболее перспективными для применения в этих технологиях.

<sup>1</sup> Публикуется в связи с 50-летием Института биологии моря (в настоящее время – ННЦМБ им. А.В. Жирмунского ДВО РАН).

### *Раневой процесс и современные тенденции конструирования раневых покрытий*

Рана – это повреждение тканей и/или органов, которое сопровождается нарушением целостности покровных тканей (кожи, слизистых оболочек). Общепринятой классификации ран не существует. Разные способы типологизации ран (по этиологии, локализации, типу повреждения, глубине, степени сложности и инфицированности и т.д.) помогают охарактеризовать рану для проведения ее адекватного лечения. При оценке раны наибольшее значение имеют характер и этиология травмы, время ее возникновения, глубина повреждения кожи и подлежащих тканей (Dhivya et al., 2015; Pozharitskaya et al., 2019). Понимание основных механизмов ранозаживления, а также знание типа и функции доступных перевязочных материалов позволяют комплексно подходить к выбору перевязочных материалов и разработке индивидуального плана лечения пациентов. В ходе лечения при выборе необходимого раневого покрытия учитываются многие факторы, в том числе общее состояние здоровья пациента, степень сложности раны и ее этиология, фаза раневого процесса. На всех этапах лечения важно соблюдение ключевых требований, предъявляемых к покрытиям: обеспечение оптимального газообмена и влажной среды в ране, биологической совместимости, отсутствия аллергических реакций и раздражения. Современные перевязочные материалы должны быть многофункциональными (Mayet et al., 2014; Boateng, Catanzano, 2015).

Существует широкий ассортимент перевязочных (ранозаживляющих) средств. Анализ многочисленных публикаций (Mayet et al., 2014; Boateng, Catanzano, 2015; Dhivya et al., 2015; Bilal, Iqbal, 2020) позволил обобщить основные требования, предъявляемые к современным раневым покрытиям. Это биологическая совместимость, минимальная адгезия к поверхности раны, адсорбционное действие для удаления избытка раневого экссудата и присутствующих в нем токсичных компонентов, способность при необходимости оказывать гемостатическое действие, а также участвовать в газообмене и поддерживать оптимальную влажность на раневой поверхности. Раневые покрытия должны обеспечивать теплоизоляцию, обладать эластичностью и паропроницаемостью при сохранении непроницаемости для микроорганизмов, легко подвергаться стерилизации и разлагаться. При выборе покрытия большое значение имеют возможность его применения без дополнительной фиксации, а также прочность и эффективность при достаточной дешевизне материала.

Современные тенденции при конструировании раневых покрытий направлены на использование биополимеров и синтетических полимеров

в форме гидрогелей, тонких пленок (мембран), нановолокон, вафельных покрытий и пен. При рассмотрении структурных вариантов раневых покрытий особого внимания заслуживают гидрогелевые покрытия.

### *Гидрогели*

Гидрогели считаются перспективными биоматериалами для биомедицинского применения в разных областях медицины – от раневых повязок для гемостаза до доставки лекарств и тканевой инженерии, самовосстанавливающихся материалов и биосенсоров. Считается, что именно гидрогели обладают свойствами идеального раневого покрытия.

Гидрогели представляют собой трехмерные структуры, изготовленные из гидрофильных полимерных цепей с соответствующими структурой и свойствами. Наличие трехмерного полимерного каркаса придает гелям механические свойства твердых тел (отсутствие текучести, способность сохранять форму, прочность и способность к деформации, пластичность и упругость). Гидрогели напоминают экстрацеллюлярный матрикс кожи, включающий коллагеновые и эластиновые волокна, глюкозаминогликаны и протеоглики, неколлагеновые структурные белки и минеральные компоненты, поэтому они способны выполнять функции, присущие межклеточному матриксу (Gaharwar et al., 2014; Venkatesan et al., 2016; Annabi et al., 2017; Lokhande et al., 2018; Mishra et al., 2019).

В последние 15 лет многие исследования сосредоточены на разработке материалов для локальной доставки лекарств к намеченным мишеням на основе многофункциональных соединений, которые способствуют стабилизации и контролируемому высвобождению лекарств, а также обеспечивают их биосовместимость. В качестве систем доставки лекарств (например, антибактериальных или противовоспалительных средств, протеолитических ферментов, факторов роста и биологически активных веществ) гидрогели привлекают внимание благодаря своей высокопористой структуре, позволяющей загружать в матрицу геля лекарство с его последующим постепенным высвобождением. Системы доставки лекарств на основе гидрогелей включают нано- или микрочастицы, нановолокна, микросферы и микроиглы. Нано- и микрочастицы обладают рядом преимуществ: доступность для доставки при разных путях введения, адаптация размера частиц и характеристик поверхности, а также возможность контролируемого и длительного высвобождения лекарственного средства в необходимых мишенях (Venkatesan et al., 2016; Annabi et al., 2017; Shafei et al., 2019). Появление носителей в форме микрочастиц открыло новые возможности для

разработки систем доставки лекарств с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Нановолокна, обладающие большим отношением площади их поверхности к объему, считаются подходящими субстратами в тех случаях, когда желательна высокая пористость. В отличие от обычных жестких пористых структур, носители из нановолокна представляют собой динамические системы, в которых размер и форма пор могут изменяться, создавая гибкую или жестко сшитую структуру. Как правило, нановолокна находят применение для капсулирования и контролируемого высвобождения лекарств, а также в тканевой инженерии, в частности в 3D-биопечати. Трехмерная (3D) биопечать – это быстро развивающаяся область биомедицины, в которой используются биосовместимые материалы (комбинации различных биополимеров и синтетических полимеров), в том числе живые клетки, для создания жизнеспособных биологических структур с необходимым пространственным расположением. Конечный продукт 3D-биопечати имплантируется в организм и в течение нескольких месяцев заменяется собственной тканью. Эта технология позволяет развиваться таким областям медицины, как реконструктивная и трансплантационная хирургия, имплантируемые медицинские устройства, контролируемая доставка лекарств (Gaharwar et al., 2014; Jovic et al., 2019; Mishra et al., 2019; Bilal, Iqbal, 2020).

Таким образом, современные тенденции при разработке материалов нового поколения для конструирования раневых покрытий, систем доставки лекарственных препаратов и имплантируемых конструкций представлены стратегиями, включающими применение новых полимерных материалов, сочетающих необходимые физико-химические и биологические свойства. Такой подход способен обеспечить биосовместимые и биоразлагаемые природные биополимеры из морских гидробионтов. Среди них наибольший интерес представляют ПС из морских водорослей: альгинаты и фукоиданы бурых водорослей, каррагинаны красных водорослей и ульваны зеленых водорослей.

#### Альгинаты

Альгинаты – смешанные соли натрия и/или калия, кальция и магния альгиновой кислоты. Альгиновая кислота – природный ПС, получаемый преимущественно из бурых водорослей родов *Laminaria*, *Ascophyllum* и *Fucus*. Альгинаты представляют собой линейные кислые ПС, состоящие из центрального остова  $\alpha$ -L-гулуриновой кислоты (блоки G),  $\beta$ -D-маннуриновой кислоты (блоки M), а также обычно перемежающихся альтернативных остатков L-гулуриновой и D-маннуриновой кислот (блоки GM) (Rupérez et al.,

2013; Venkatesan et al., 2015; Axpe, Oyen, 2016; Stöblein et al., 2019).

Использование альгинатов в качестве потенциальных материалов в современных биотехнологиях связано с их уникальными свойствами, такими как высокая биологическая активность, биосовместимость, биоразлагаемость и нетоксичность, отсутствие иммуногенности, высокая абсорбционная способность и способность перерабатываться в гидрогель, а также с низкой стоимостью производства (Thomas, 2000; Murakami et al., 2010; Sudarsan et al., 2015; Ching et al., 2017). Наиболее важным в этом аспекте является свойство альгинатов в водных растворах образовывать гидрогели при добавлении солей бивалентных металлов. Гиалуриновая кислота образует более твердые гели, чем маннуриновая кислота, которая формирует мягкие гели (Murakami, et al., 2010; Stöblein et al., 2019). Из-за гелеобразующего свойства альгинаты являются одним из наиболее широко используемых биополимеров с широким спектром применения, включая раневые покрытия, доставку лекарств и тканевую инженерию (Rupérez et al., 2013; Cardoso et al., 2016). Спектр биологического действия полимерной матрицы гидрогеля может быть расширен за счет использования композиций на основе смесей альгината с другими как природными (хитозан, гиалуриновая кислота, коллаген, фибрин, желатин, целлюлоза), так и синтетическими биополимерами (Murakami et al., 2010; Saarai et al., 2012; Straccia et al., 2015).

Следует отметить, что на основе альгинатов производится большинство представленных на рынке коммерческих перевязочных материалов (Альгимаф, Пальма ООО ГК; Альгипор, Пальма ООО ГК; Биокол, ООО Биокол; Algicell™, Integra LifeSciences Corp; Biatain™, Coloplast; Comfeel Plus™, Coloplast; Fibracol, Systagenix; Kaltostat®, ConvaTec; Maxorb® ES, Medline Industries Inc.; Nu-derm™, KCI, An Acelyty Company; Sorbalgon®, Hartmann Inc.; Suprasorb®, L&R Inc. и др.).

Применяемые на практике альгинатные гидрогели представлены в виде мембран или пленок, пен, нановолокон, губок и т.д. (Sudarsan et al., 2015). Пленки на основе альгината натрия в комбинации с другими полимерами способны улучшать процесс заживления ран, обеспечивая проницаемость для водяного пара, углекислого газа и кислорода, а также защищают рану от бактериальных инфекций. Пены на основе альгинатов – это твердые пористые матрицы, которые подвергаются стерилизации и при введении в рану не причиняют пациенту дискомфорта. Пены характеризуются увеличенным временем гидратации и могут быть удалены из раны без серьезного повреждения ткани; они способны поглощать экссудат, защищать рану от мацерации, улучшать га-

зообмен и создавать влажную среду для раны. Однако при использовании пен требуется частая перевязка. Пены не подходят для сухих ран, а также ран с незначительным экссудатом (Dhivya et al., 2015). Нановолокна, полученные из альгината натрия, имитируют внеклеточный матрикс, создавая условия для усиления пролиферации эпителиальных клеток и образования новой ткани. Они также улучшают абсорбцию жидкости, способствуют гемостазу поврежденных тканей, доставке через кожу лекарств, дыханию клеток и проникновению большого количества газа, предотвращая тем самым бактериальные инфекции (Andreu et al., 2015; Hu et al., 2015; Hajiali et al., 2016). Вафельные покрытия получают путем лиофилизации растворов альгинатов в сочетании с другими полимерами; в результате образуются твердые пористые структуры, похожие на пенные повязки, которые можно наносить на экссудирующие поверхностные раны (Matthews et al., 2005; Boateng et al., 2015).

Альгинатные гидрогели – наиболее перспективные материалы как носители для доставки лекарств (Sun, Tan, 2013; Xing et al., 2019). Сообщается об использовании в качестве системы доставки белка для инженерии мягких тканей ковалентно сшитого композитного гидрогеля, полученного смешиванием водорастворимых производных альгината и хитозана без добавления химических сшивающих агентов, заключенного в микросферы (Xing et al., 2019). Для эффективного ранозаживления и подавления микрофлоры использовали лиофилизированные пены, содержавшие альгинат натрия и желатин, нагруженные сульфадиазином серебра (Boateng et al., 2015), а также вафельные покрытия, содержавшие альгинат натрия и гуаровую смолу, нагруженные антибиотиками (Gowda et al., 2016). Вафельные покрытия на основе альгината натрия, каррагинана и полиокса, содержавшие стрептомицин и диклофенак, применяли для лечения хронических ран (Pawar et al., 2014).

Альгинаты широко используются в тканевой инженерии, в частности в 3D-биопечати. О высокой эффективности биосовместимых каркасов на основе альгинатных гидрогелей в тканевой инженерии и регенеративной медицине свидетельствуют многочисленные сообщения последних лет (Yu et al., 2013; Axpe, Oyen, 2016; Solovieva et al., 2018; Jovic et al., 2019; Xing et al., 2019).

### Фукоиданы

Фукоиданы – сульфатированные ПС, входящие в состав клеточных стенок бурых водорослей рода *Fucus*. Это фукозосодержащие гомо- и гетерополисахариды как с высоким содержанием урановых кислот и низким содержанием фукозы и сульфатов, так и практически чистые  $\alpha$ -L-фу-

каны, где основным компонентом молекул является фукоза. Кроме фукозы в их составе могут содержаться небольшие количества других моносахаридов (галактоза, манноза, ксилоза, глюкоза), а также сульфаты, урановые кислоты, ацетильные группы и белок (Cunha, Grenha, 2016; Menshova et al., 2016; Slima et al., 2019). Со структурными особенностями фукоиданов, имитирующих структуру гликозаминогликанов млекопитающих, связаны разнообразные биологические эффекты, которые наряду с высокой биосовместимостью и отсутствием токсичности представляют интерес для разработки нового поколения полимерных материалов. При этом ключевыми свойствами фукоиданов являются антиоксидантные, иммуномодулирующие, ангиогенные, антикоагулянтные и антивирусные/антибактериальные (Purnama et al., 2015; Menshova et al., 2016; Park et al., 2017; Wang et al., 2018; Pozharitskaya et al., 2019; Slima et al., 2019).

Уникальные биологические свойства делают фукоидан полезным компонентом в составе гидрогелей, несмотря на отсутствие у него способности к гелеобразованию. Это ограничение можно преодолеть, комбинируя фукоидан с полимерами (хитозан и его производные) или с другими соединениями, обеспечивающими положительный заряд, среди которых, например, протамин, полиэтиленамин, гидрохлорид полиалкиламина, поли(изобутилцианоакрилат), поли(лактид-когликолид), поли-1-оритин и гексадециламин, поли(алкилцианоакрилат) и др. (Citkowska et al., 2019). Многочисленные работы свидетельствуют о высокой эффективности гелей и био пленок, содержащих фукоидан в качестве ранозаживляющего средства (Sezer et al., 2008; Murakami et al., 2010; Yanagibayashi et al., 2012, и др.). Установлено оптимальное соотношение компонентов гидрогеля, полученного из фукоидана и хитозана; отмечено, что структура и эффективность геля улучшались при увеличении концентрации фукоидана (Sezer et al., 2008). Положительную оценку получил ранозаживляющий потенциал гидрогелевых пленок с фукоиданом, усиленных поливинилом (Feki et al., 2020). Пленки гидрогеля на основе хитозана, фукоидана и альгината, сшитые диглицидиловым эфиром этиленгликоля, характеризовались лучшей и более продолжительной способностью к абсорбции экссудата по сравнению с таковой у коммерческого препарата (Kaltostat®, ConvaTec), представляющего альгинатное волокно (Murakami et al., 2010).

Из-за способности взаимодействовать с факторами роста и меньшей, чем у гепарина, антикоагулянтной активности фукоидан использовали при создании лекарственного носителя для регенерации тканей. Разработан комплексный хитозан/фукоидан гидрогель для инъекций, который, взаимодействуя с фактором роста фибробластов-2 (FGF-2), существенно продлевает его период

полужизни, усиливает активность и защищает FGF-2 от инактивации, например, нагреванием и протеолизом. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* комплексный гидрогель контролируемо высвобождал активные молекулы FGF-2, способствуя значительной неоваскуляризации, при этом гидрогель подвергался биоразложению и исчезал через четыре недели (Nakamura et al., 2008).

Современные тенденции развития технологий полимерных материалов предусматривают использование при конструировании трехмерных каркасных структур разных комбинаций фукоидана с хитозаном, желатином, альгинатом или гидроксиапатитом (Purnama et al., 2015; Lowe et al., 2016). Полимерные каркасы на основе хитозан–альгинат с фукоиданом характеризуются как перспективные биоматериалы для регенерации костной ткани или как заменители костного трансплантата (Lowe et al., 2016; Venkatesan et al., 2016). На основе фукоидана сконструированы микро- и макропористые трехмерные каркасные структуры, заполняемые фактором роста сосудистого эндотелия. Эти каркасы позволяют получить более плотные новые сосуды по сравнению с таковыми при использовании каркасов без фукоидана (Purnama et al., 2015).

### Каррагинаны

Каррагинаны – сульфатированные ПС красных водорослей, известные также как сульфатированные галактаны; они состоят из имитирующей структуру гликозаминогликанов млекопитающих чередующихся длинных цепочек  $\alpha$ -1  $\rightarrow$  3 D-галактозы и  $\beta$ -1  $\rightarrow$  4  $\rightarrow$  3  $\rightarrow$  6 ангидрогалактозы с эфирными сульфатами (Shen, Kuo, 2017; Yegappan et al., 2018; Torres et al., 2019). Использование каррагинанов в технологиях регенеративной медицины определяется широким спектром их биологической (иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовирусной, антиоксидантной, антикоагулянтной и т.д.) активности, обусловленной вариабельностью первичной структуры этих соединений (Jaballi et al., 2019; Torres et al., 2019).

Благодаря своим физико-химическим свойствам, каррагинаны могут подвергаться как термическому, так и ионному гелеобразованию, а также сочетаться с другими материалами для образования гидрогелевых систем. Свойства гелей зависят от положения и количества сульфатных эфиров:  $\iota$ -каррагинан образует мягкие гели в присутствии двухвалентных ионов кальция,  $\kappa$ -каррагинан формирует твердые и хрупкие гели в присутствии ионов калия (Shen, Kuo, 2017; Yegappan et al., 2018; Torres et al., 2019; Wurm et al., 2019). При конструировании гидрогелевых композитов для доставки лекарств предложены комбинации каррагинана с желатином (Varghese et al., 2014; Li et al., 2015), с полоксамером 407 (Chenxi et al.,

2014), а также с поли(оксиалкиленамином) (Vakarich et al., 2014); для формирования многослойных тканевых 3D-конструкций – с метакриловым ангидридом (Chimene et al., 2016).

Сообщается о разработке на основе каррагинанов гидрогелевых мембран (пленок) или вафельных форм в качестве ранозаживляющих покрытий и эффективных наполнителей в системах доставки с контролируемым высвобождением противоопухолевых лекарств, белков, генов и клеток (Pora et al., 2011; Boateng et al., 2013; Hezaveh, Muhamad, 2013; Akiyode, Boateng, 2018; Lokhande et al., 2018; Yegappan et al., 2018). Например, известно об использовании био пленок на основе  $\kappa$ -каррагинана и полиэтиленоксида (Polyox®, Dow Chemical), в которые при лечении хронических ран для усиления ранозаживляющего эффекта вводили стрептомицин и диклофенак. Такие пленки хорошо поглощали раневой экссудат и индуцировали высокую ингибирующую активность по отношению к патогенным микроорганизмам (Boateng et al., 2013). Разработан  $\kappa$ -каррагинановый гидрогель, который загружается гидрохлоридом дибукаина. Показано, что гель способствовал пульсирующему высвобождению лекарственного средства с временным интервалом в 50 мин (Makino et al., 2001). На основе комбинации полоксамера 407 и каррагинана создана новая гидрогелевая система для интраназальной доставки кеторолака трометамин (Chenxi et al., 2014). Предложены новые гидрогелевые системы на основе каррагинана и альгината в качестве средств доставки и поддержания жизнеспособности инкапсулированных в них клеток (Pora et al., 2011); каррагинановый гидрогель рассматривается в качестве каркаса для доставки мультитипотентных стромальных клеток (Rode et al., 2018). Сообщается о разработке вафельного покрытия, содержащего комплекс  $\kappa$ -каррагинана и альгината натрия, загруженный микробными биосурфактантами; оно может применяться для лечения хронических ран (Akiyode, Boateng, 2018).

У гидрогелей на основе каррагинана большие перспективы для использования в тканевой инженерии. Наличие в составе каррагинана сульфатированного остова, имитирующего структуру природных сульфатированных гликозаминогликанов внеклеточного матрикса хряща млекопитающих, представляет интерес для их применения при восстановлении хряща. Показаны хондрогенность, нетоксичность и механические свойства  $\kappa$ -каррагинанового гидрогеля, сходные со свойствами нативного хряща. Полученные из жировой ткани человека стволовые клетки, инкапсулированные в такие системы, оставались жизнеспособными, обеспечивая адекватную поддержку в регенерации хряща (Pora et al., 2015a, b). Сообщается о разработке композитных гидрогелей с пористой архитектурой на основе хитозана

и каррагинана. Эти гидрогели способствовали высокой адгезивности и пролиферативной активности культуры хондроцитов *in vitro*, демонстрируя высокий потенциал в восстановлении хряща (Liang et al., 2018). В ряде работ исследована возможность применения гидрогелей на основе каррагинанов для восстановления костной ткани. Например, сообщается о новых материалах для инженерии костной ткани, полученных путем смешивания полигидроксibuтиратов с к-каррагинаном. В отличие от чистых полиэфирных волокон, смеси с каррагинаном усиливали потенциал остеогенной дифференцировки культуры клеток SaOS-2 (Human Bone osteosarcoma cell line) (Goonoo et al., 2017). На основе комплекса  $\gamma$ -каррагинан/хитозан/желатин, имитирующего внеклеточный матрикс, создан каркас, который обеспечивает превосходную поддержку прикрепления и пролиферации мезенхимальных стволовых клеток, а также неоваскуляризацию в процессе остеогенеза (Li et al., 2015). Авторы характеризуют полученный каркас как идеальный материал для инженерии костной ткани.

Методом 3D-биопечати на основе экструзии возможно точное изготовление каркасов из композита альгинат/каррагинан. Отмечены широкие возможности придания композитам механических свойств, необходимых для изготовления 3D-гидрогелевых каркасов, обеспечивающих жизнеспособность клеточных культур (Kim et al., 2019). Каррагинан успешно использовали и в качестве альтернативного наполнителя для усиления эффективности полимерных пористых трехмерных поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерат) каркасов (Syamimi et al., 2017).

### Ульваны

Ульваны – водорастворимые сульфатированные гетерополисахариды из клеточных стенок зеленых морских макроводорослей рода *Ulva*. Основа химической структуры ульванов, выделенных из разных видов водорослей, представлена дисахаридными повторяющимися звеньями ксилозы, рамнозы и глюкуроновой кислоты (Lahaye, Robic, 2007; Kopel et al., 2016; Yu et al., 2017; Wang et al., 2020). От структурных особенностей ульванов зависят их физико-химические свойства и биологическая активность. Химическое средство повторяющегося звена ульванов с такими гликозаминогликанами, как гиалуронан и хондроитинсульфат, определяет возможность их применения в фармации. Среди свойств, необходимых для конструирования раневых покрытий на основе ульванов, отмечены антиоксидантная, иммуномодулирующая, антимикробная, антикоагулянтная и другие активности (Kopel et al., 2016; Yu et al., 2017; Tabarsa et al., 2018; Wang et al., 2020).

Структуры на основе ульванов включают гидрогели, мембраны, частицы, нановолокна и трехмерные пористые структуры (Tziveleka et al., 2019). Ульваны участвуют в них как самостоятельно, так и в виде комплексов, полученных в результате сшивания или химической модификации. Эти структуры можно использовать при создании раневых покрытий, систем доставки лекарств и в тканевой инженерии. Важная особенность ульванов – способность образовывать термообратимые гели в присутствии ионов бария и кальция при pH от 7.5 до 8.0 (Toskas et al., 2011; Alves et al., 2012a; Kanno et al., 2012; Yu et al., 2018). Образование эфирных связей на гидроксильных группах в результате химической сшивки с эпоксидным 1,4-бутандиолдиглицидиловым эфиром позволило разработать ульвановые мембраны, стабильные в физиологических условиях (Alves et al., 2012b). Сообщается о получении биоразлагаемых гидрогелей на основе сшивания ульванов с дивинилсульфоном в щелочных условиях (Yoshimura et al., 2016).

Присутствие ульвана в матрицах систем доставки лекарств приносит существенную пользу, что обусловлено его высокой биологической активностью. Например, при включении в ульвановые мембраны дексаметазона в качестве модельного лекарственного средства наблюдалось устойчивое высвобождение лекарства (почти 49% в течение первых 8 ч) с последующим более медленным и продолжительным высвобождением в течение 14 дней (Alves et al., 2012b). Ульван использовали в качестве основы в системах гидрофильных матриц, содержащих гормон мелатонин (Vlachou et al., 2018). Разработанные на основе ульванов путем электроформовки с добавлением поливинилового спирта в присутствии борной кислоты и ионов  $\text{Ca}^{2+}$  нановолокна имели однородную структуру с высокой степенью ориентации (Toskas et al., 2011).

Ульваны находят широкое применение в тканевой инженерии (Lahaye, Robic, 2007; Alves et al., 2012a; Yu et al., 2018; Tziveleka et al., 2019). Путем комплексообразования с хитозаном получены ульвановые гранулы для последующего включения в гидрогели, применяемые в костной инженерии (Alves et al., 2012a, 2013; Barros et al., 2013). Разработана стабильная трехмерная пористая структура, способная к контролируемому поглощению жидкости и обладающая улучшенными механическими свойствами для применения в тканевой инженерии (Alves et al., 2013). Ульван использовали для разработки рецептуры костного цемента путем карбоксиметилирования хитозана и ульвана из *Ulva lactuca* (Bargos et al., 2013). Авторы сообщают, что включение карбоксиметилированного ульвана улучшило механические характеристики цемента. Оценена активность остеогенеза в каркасах на основе полиэлек-

тролитных комплексов хитозана и ульвана с использованием щелочной фосфатазы в качестве индуктора минерализации (Dash et al., 2018). Показано, что в полученных каркасах наблюдалась минерализация, что способствовало прикреплению клеток, пролиферации и образованию внеклеточного матрикса. По мнению авторов, такие каркасы открывают путь к разработке биоразлагаемых материалов для тканевой инженерии.

Из представленных в обзоре материалов следует, что ПС из морских водорослей являются перспективными биоматериалами в технологиях регенеративной медицины и тканевой инженерии. Это определяется их уникальной структурой, физико-химическими характеристиками и высокой терапевтической активностью. Особо важны такие свойства ПС, как биологическая перестраиваемость, биосовместимость и биоразлагаемость, отсутствие токсичности и возобновляемость. Немаловажной особенностью этих биополимеров является способность образовывать гидрогели в водных растворах самостоятельно или в комплексе с другими соединениями.

ПС водорослей проявляют высокую ранозаживляющую эффективность, обусловленную их антиоксидантными, иммуномодулирующими, антивирусными/антибактериальными, противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами. Благодаря этим свойствам на основе ПС водорослей разработаны раневые покрытия разных форм и типов, учитывающие комплексный подход к лечению ран и широко применяемые в клинической практике. Заживление ран – многофазовый процесс с участием разных факторов и клеточных медиаторов. Использование обычных (стандартных) раневых покрытий, даже содержащих лекарственный препарат, часто не обеспечивает эффективное заживление глубоких и хронических ран. Кроме этого, при повреждении твердых тканей требуется фиксация или применение костных наполнителей. Биосовместимые и биоразлагаемые природные биополимеры из морских гидробионтов, используемые как перспективные материалы для разработки инновационных видов раневых покрытий, а также комплексный подход с учетом типа и особенностей раны, фазы раневого процесса и других факторов способны обеспечить эффективное и полное её заживление в более короткие сроки.

Биоматериалы на основе ПС применяются при разработке систем доставки лекарственных препаратов, факторов роста, биологически активных веществ и имплантируемых материалов. Широкий спектр биологической активности водорослевых ПС, биосовместимость и биоразлагаемость, способность к гелеобразованию, гидрофильность и естественная жесткость позволяют говорить о них как об идеальных кандидатах для

получения биоматериалов для 3D-биопечати тканей и органов. Преимуществами ПС для использования в 3D-биопечати и других приложениях для тканевой инженерии являются сходство их структуры с человеческим межклеточным матриксом и свойственная им биологическая активность. На основе ПС разработаны структуры в виде гидрогелей, трехмерных пористых структур и нановолокон, спектр применения которых может варьировать от доставки лекарств до целей тканевой инженерии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akiyode O., Boateng J.* Composite biopolymer-based wafer dressings loaded with microbial biosurfactants for potential application in chronic wounds // *Polymers*. 2018. V. 10. № 8. Art. 918.
- Alves A., Duarte R.C., Mano J.F. et al.* PDLLA enriched with ulvan particles as a novel 3D porous scaffold targeted for bone engineering // *J. Supercrit. Fluids*. 2012a. V. 65. P. 32–38.
- Alves A., Pinho E.D., Neves N.M. et al.* Processing ulvan into 2D structures: cross-linked ulvan membranes as new biomaterials for drug delivery applications // *Int. J. Pharm.* 2012b. V. 426. P. 76–81.
- Alves A., Sousa R.A., Reis R.L.* Processing of degradable ulvan 3D porous structures for biomedical applications // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2013. V. 101. P. 998–1006.
- Andreu V., Mendoza G., Arrueb M., Irusta S.* Smart dressings based on nanostructured fibers containing natural origin antimicrobial, anti-inflammatory, and regenerative compounds // *Materials (Basel)*. 2015. V. 8. P. 5154–5193.
- Annabi N., Rana D., Shirzaei S.E. et al.* Engineering a sprayable and elastic hydrogel adhesive with antimicrobial properties for wound healing // *Biomaterials*. 2017. V. 139. P. 229–243.
- Axpe E., Oyen M.L.* Applications of alginate-based bioinks in 3D bioprinting // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. V. 17. 1976. <https://doi.org/10.3390/ijms17121976>
- Bakarich S.E., Balding P., Gorkin R. et al.* Printed ionic-covalent entanglement hydrogels from carrageenan and an epoxy amine // *RSC Adv*. 2014. V. 4. № 72. P. 38088–38092.
- Barros A.A.A., Alves A., Nunes C. et al.* Carboxymethylation of ulvan and chitosan and their use as polymeric components of bone cements // *Acta Biomater*. 2013. V. 9. P. 9086–9097.

- Bilal M., Iqbal H.M.N.* Marine seaweed polysaccharides-based engineered cues for the modern biomedical sector // *Mar. Drugs*. 2020. V. 18. № 1. E. 7.
- Boateng J., Burgos-Amador R., Okeke O., Pawar H.* Composite alginate and gelatin based bio-polymeric wafers containing silver sulfadiazine for wound healing // *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. V. 79. P. 63–71.
- Boateng J., Catanzano O.* Advanced therapeutic dressings for effective wound healing – a review // *J. Pharm. Sci.* 2015. V. 104. P. 3653–3680.
- Boateng J.S., Pawar H.V., Tetteh J.* Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing // *Int. J. Pharm.* 2013. V. 441. P. 181–191.
- Cardoso M.J., Costa R.R., Mano J.F.* Marine origin polysaccharides in drug delivery systems // *Mar. Drugs*. 2016. V. 14. Art. 34.
- Chenxi Li, Chunyan Li, Zheshuo Liu et al.* Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal *in situ* hydrogel based on poloxamer 407 and carrageenan // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 474. P. 123–133.
- Chimene D., Lennox K.K., Kaunas R.R., Gaharwar A.K.* Advanced bioinks for 3D printing: a materials science perspective // *Ann. Biomed. Eng.* 2016. V. 44. P. 2090–2102.
- Ching S.H., Bansal N., Bhandari B.* Alginate gel particles – a review of production techniques and physical properties // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. V. 57. P. 1133–1152.
- Citkowska A., Szekalska M., Winnicka K.* Possibilities of fucoidan utilization in the development of pharmaceutical dosage forms // *Mar. Drugs*. 2019. V. 17. № 8. Art. 458.
- Cunha L., Grenha A.* Sulfated seaweed polysaccharides as multifunctional materials in drug delivery applications // *Mar. Drugs*. 2016. V. 14. № 3. Art. 42.
- Dash M., Samal S.K., Morelli A. et al.* Ulvan-chitosan polyelectrolyte complexes as matrices for enzyme induced biomimetic mineralization // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 182. P. 254–264.
- Dhivya S., Padma V.V., Santhini E.* Wound dressings – a review // *BioMedicine (Taipei)*. 2015. V. 5. P. 24–28.
- Feki A., Bardaa S., Hajji S. et al.* *Falkenbergia rufolanosa* polysaccharide – Poly(vinyl alcohol) composite films: a promising wound healing agent against dermal laser burns in rats // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 144. P. 954–966.
- Gaharwar A.K., Peppas N.A., Khademhosseini A.* Nanocomposite hydrogels for biomedical applications // *Bio-technol. Bioeng.* 2014. V. 111. № 3. P. 441–453.
- Goonoo N., Khanbabaee B., Steuber M. et al.*  $\kappa$ -Carrageenan enhances the biomineralization and osteogenic differentiation of electrospun polyhydroxybutyrate and polyhydroxybutyrate valerate fibers // *Biomacromolecules*. 2017. V. 18. № 5. P. 1563–1573.
- Gowda D.V., Fredric S., Srivastava A. et al.* Design and development of antimicrobial wafers for chronic wound healing // *Pharm. Lett.* 2016. V. 8. P. 70–79.
- Hajiali H., Summa M., Russo D. et al.* Alginate–lavender nanofibers with antibacterial and anti-inflammatory activity to effectively promote burn healing // *J. Mater. Chem. B*. 2016. V. 4. P. 1686–1695.
- Hezaveh H., Muhamad I.I.* Modification and swelling kinetic study of kappa-carrageenan-based hydrogel for controlled release study // *J. Taiwan. Inst. Chem. Eng.* 2013. V. 44. P. 182–191.
- Hu C., Gong R.H., Zhou F.L.* Electrospun sodium alginate/polyethylene oxide fibers and nanocoated yarns // *Int. J. Polym. Sci.* 2015. V. 2015. P. 1–12.
- Jaballi I., Sallam I., Feki A. et al.* Polysaccharide from a Tunisian red seaweed *Chondrus canaliculatus*: structural characteristics, antioxidant activity and *in vivo* hemato-nephroprotective properties on maneb induced toxicity // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 123. P. 1267–1277.
- Jovic T.H., Kungwengwe G., Mills A.C., Whitaker I.S.* Plant-derived biomaterials: a Review of 3D bioprinting and biomedical applications // *Front. Mech. Eng.* 2019. V. 5. P. 19.  
<https://doi.org/10.3389/fmech.2019.00019>
- Kanno K., Akiyoshi K., Nakatsuka T. et al.* Biocompatible hydrogel from a green tide-forming chlorophyta // *J. Sustain. Dev.* 2012. V. 5. P. 38–45.
- Kim M.H., Lee Y.W., Jung W.-K. et al.* Enhanced rheological behaviors of alginate hydrogels with carrageenan for extrusion-based bioprinting // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2019. V. 98. P. 187–194.
- Kopel M., Helbert W., Belnik Y. et al.* New family of ulvan lyases identified in three isolates from the Alteromonadales order // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 11. P. 5871–5878.
- Lahaye M., Robic A.* Structure and functional properties of ulvan, a polysaccharide from green seaweeds // *Biomacromolecules*. 2007. V. 8. № 6. P. 1765–1774.
- Li J., Yang B., Qian Y. et al.* Iota-carrageenan/chitosan/gelatin scaffold for the osteogenic differentiation of adipose-derived MSCs *in vitro* // *J. Biomed. Mater. Res. Part B*. 2015. V. 103. № 7. P. 1498–1510.
- Liang X., Wang X., Xu Q. et al.* Rubbery chitosan/carrageenan hydrogels constructed through an electroneutrality system and their potential application as cartilage scaffolds // *Biomacromolecules*. 2018. V. 19. № 2. P. 340–352.
- Lokhande G., Carrow J.K., Thakur T. et al.* Nanoengineered injectable hydrogels for wound healing application // *Acta Biomater.* 2018. V. 70. P. 35–47.
- Lowe B., Venkatesan J., Anil S. et al.* Preparation and characterization of chitosan-natural nano hydroxyapatite-fucoidan nanocomposites for bone tissue engineering // *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. V. 93. P. 1479–1487.
- Makino K., Idenuma R., Murakami T., Ohshima H.* Design of a rate- and time-programming drug release device using a hydrogel: pulsatile drug release from  $\kappa$ -carrageenan hydrogel device by surface erosion of the hydrogel // *Colloids Surf. B*. 2001. V. 20. P. 355–359.
- Matthews K.H., Stevens H.N., Auffret A.D. et al.* Lyophilised wafers as a drug delivery system for wound healing containing methylcellulose as a viscosity modifier // *Int. J. Pharm.* 2005. V. 289. P. 51–62.
- Mayet N., Choonara Y.E., Kumar P. et al.* A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems // *J. Pharm. Sci.* 2014. V. 103. P. 2211–2230.
- Menshova R.V., Shevchenko N.M., Imbs T.I. et al.* Fucoidans from brown alga *Fucus evanescens*: structure and biological activity // *Front. Mar. Sci.* 2016. V. 3. Art. 129.



- Mishra S., Sharma S., Javed M.N. et al. Bioinspired nanocomposites: applications in disease diagnosis and treatment // *Pharm. Nanotechnol.* 2019. V. 7. № 3. P. 206–219.
- Murakami K., Aoki H., Nakamura S. et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings // *Biomaterials.* 2010. V. 31. № 1. P. 83–90.
- Nakamura S., Nambu M., Ishizuka T. et al. Effect of controlled release of fibroblast growth factor-2 from chitosan/fucoidan micro complex-hydrogel on *in vitro* and *in vivo* vascularization // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2008. V. 85. P. 619–627.
- Park J.-H., Choi S.-H., Park S.-J. et al. Promoting wound healing using low molecular weight fucoidan in a full-thickness dermal excision rat model // *Mar. Drugs.* 2017. V. 15. Art. 112.
- Pawar H.V., Boateng J.S., Ayensu I., Tetteh J. Multifunctional medicated lyophilised wafer dressing for effective chronic wound healing // *J. Pharm. Sci.* 2014. V. 103. P. 1720–1733.
- Popa E.G., Reis R.L., Gomes M.E. Seaweed polysaccharide-based hydrogels used for the regeneration of articular cartilage // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2015a. V. 35. № 3. P. 410–424.
- Popa E.G., Caridade S.G., Man J.F. et al. Chondrogenic potential of injectable  $\kappa$ -carrageenan hydrogel with encapsulated adipose stem cells for cartilage tissue-engineering applications // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2015b. V. 9. P. 550–563.
- Popa E.G., Gomes M.E., Reis R.L. Cell delivery systems using alginate–carrageenan hydrogel beads and fibers for regenerative medicine applications // *Biomacromolecules.* 2011. V. 12. P. 3952–3961.
- Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Obluchinskaya E.D., Vuorela H. The pharmacokinetics of fucoidan after topical application to rats // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17. Art. 687.
- Purnama A., Aid-Launais R., Haddad O. et al. Fucoidan in a 3D scaffold interacts with vascular endothelial growth factor and promotes neovascularization in mice // *Drug Delivery Transl. Res.* 2015. V. 5. P. 187–197.
- Rode M.P., Angulski A.B.B., Gomes F.A. et al. Carrageenan hydrogel as a scaffold for skin-derived multipotent stromal cells delivery // *J. Biomater. Appl.* 2018. V. 33. № 3. P. 422–434.
- Rupérez P., Gómez-Ordóñez E., Jiménez-Escrig A. Biological activity of algal sulfated and nonsulfated polysaccharides // *Bioact. Compd. Mar. Foods Plant Anim. Sources.* 2013. V. 11. P. 219–247.
- Saarai A., Sedlacek T., Kasparkova V. et al. On the characterization of sodium alginate/gelatine-based hydrogels for wound dressing // *J. Appl. Polym. Sci.* 2012. V. 126. P. E79–E88.
- Sezer A.D., Cevher E., Hatipoğlu F. et al. Preparation of fucoidan-chitosan hydrogel and its application as burn healing accelerator on rabbits // *Biol. Pharm. Bull.* 2008. V. 31. P. 2326–2333.
- Shafei S., Khanmohammadi M., Heidari R. et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An *in vivo* study // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2019. V. 108. № 3. P. 545–556.
- Shen Y.-R., Kuo M.-I. Effects of different carrageenan types on the rheological and water-holding properties of tofu // *LWT-Food Sci. Technol.* 2017. V. 78. P. 122–128.
- Slima S.B., Trabelsi I., Ktari N. et al. Novel *Sorghum bicolor* (L.) seed polysaccharide structure, hemolytic and antioxidant activities, and laser burn wound healing effect // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 132. P. 87–96.
- Solovieva E.V., Fedotov A.Y., Mamonov V.E. et al. Fibrinogen-modified sodium alginate as a scaffold material for skin tissue engineering // *Biomed. Mater.* 2018. V. 13. P. 2. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa9089>
- Stöblein S., Grunwald I., Stelten J., Hartwig A. In-situ determination of time-dependent alginate-hydrogel formation by mechanical texture analysis // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 205. P. 287–294.
- Straccia M.C., d'Ayala G.G., Romano I. et al. Alginate hydrogels coated with chitosan for wound dressing // *Mar. Drugs.* 2015. V. 13. P. 2890–2908.
- Sudarsan S., Franklin D.S., Guhanathan S. Imbibed salts and pH-responsive behaviours of sodium-alginate based eco-friendly biopolymeric hydrogels – a solventless approach // *MMAIJ.* 2015. V. 11. P. 24–29.
- Sun J., Tan H. Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. // *Materials (Basel).* 2013. V. 6. P. 1285–1309.
- Syamimi N., Che Johari N.S., Aizad S., Zubairi S.I. Efficacy study of carrageenan as an alternative infused material (filler) in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) porous 3D scaffold // *Int. J. Polym. Sci.* 2017. V. 2017. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2017/5029194>
- Tabarsa M., You S.-G., Dabaghian E.H., Surayot U. Water-soluble polysaccharides from *Ulva intestinalis*: molecular properties, structural elucidation and immunomodulatory activities // *J. Food Drug Anal.* 2018. V. 26. P. 599–608.
- Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management – part 1 // *J. Wound Care.* 2000. V. 9. № 2. P. 56–60.
- Torres M.D., Flórez-Fernández N., Domínguez H. Integral utilization of red seaweed for bioactive production // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17. Art. 314.
- Toskas G., Hund R.-D., Laourine E. et al. Nanofibers based on polysaccharides from the green seaweed *Ulva rigida* // *Carbohydr Polym.* 2011. V. 84. P. 1093–1102.
- Tziveleka L.A., Ioannou E., Roussis V. Ulvan, a bioactive marine sulphated polysaccharide as a key constituent of hybrid biomaterials: a review // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 218. P. 355–370.
- Varghese J.S., Chellappa N., Fathima N.N. Gelatin-carrageenan hydrogels: role of pore size distribution on drug delivery process // *Colloids Surf. B.* 2014. V. 113. P. 346–351.
- Venkatesan J., Bhatnagar I., Manivasagan P. et al. Alginate composites for bone tissue engineering: a review // *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. V. 72. P. 269–281.
- Venkatesan J., Anil S., Kim S.-K., Shim M.S. Seaweed polysaccharide-based nanoparticles: preparation and applications for drug delivery // *Polymers.* 2016. V. 8. P. 30–54.

- Vlachou M., Tragou K., Siamidi A. et al. Modified *in vitro* release of the chronobiotic hormone melatonin from matrix tablets based on the marine sulfated polysaccharide ulvan // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2018. V. 44. P. 41–48.
- Wang L., Lee W.W., Oh J.Y. et al. Protective effect of sulfated polysaccharides from Celluclast-assisted extract of *Hizikia fusiforme* against ultraviolet B-induced skin damage by regulating NF- $\kappa$ B, AP-1, and MAPKs signaling pathways *in vitro* in human dermal fibroblasts // *Mar. Drugs.* 2018. V. 16. Art. 239.
- Wang S., Wang W., Hou L. et al. A sulfated glucuronorhamnan from the green seaweed *Monostroma nitidum*: characteristics of its structure and antiviral activity // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 227. P. 115280.
- Wurm F., Pham T., Bechtold T. Modelling of phase separation of alginate-carrageenan gels based on rheology // *Food Hydrocolloids.* 2019. V. 89. P. 765–772.
- Xing L., Sun J., Tan H. et al. Covalently polysaccharide-based alginate/chitosan hydrogel embedded alginate microspheres for BSA encapsulation and soft tissue engineering // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 127. P. 340–348.
- Yanagibayashi S., Kishimoto S., Ishihara M. et al. Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice // *Biomed. Mater. Eng.* 2012. V. 22. P. 301–310.
- Yegappan R., Selvaprithviraj V., Amirthalingam S., Jayakumar R. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 198. P. 385–400.
- Yoshimura T., Hirao N., Fujioka R. Preparation and characterization of biodegradable hydrogels based on ulvan, a polysaccharide from green seaweeds // *Polym. Renewable Resour.* 2016. V. 7. P. 33–42.
- Yu C.C., Chang J.J., Lee Y.H. et al. Electrospun scaffolds composing of alginate, chitosan, collagen and hydroxyapatite for applying in bone tissue engineering // *Mater. Lett.* 2013. V. 93. P. 133–136.
- Yu Y., Li Y., Du C. et al. Compositional and structural characteristics of sulfated polysaccharide from *Enteromorpha prolifera* // *Carbohydr. Polym.* 2017. V. 165. P. 221–228.
- Yu Y., Shen M., Song Q., Xie J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: a review // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 183. P. 91–101.

## Polysaccharides from Marine Algae in Modern Technologies of Regenerative Medicine

T. A. Kuznetsova<sup>a</sup>, B. G. Andryukov<sup>a</sup>, N. N. Besednova<sup>a</sup>, and Y. S. Khotimchenko<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup>Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok 690087, Russia

<sup>b</sup>Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok 690922, Russia

<sup>c</sup>Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690059, Russia

The present review considers the physicochemical and biological properties of polysaccharides (PS) obtained from marine algae (alginates and fucoidans from brown algae; carrageenans from red algae; and ulvans from green algae). These PS are used in the latest technologies of regenerative medicine (tissue engineering, modulation of drug delivery system, and design of wound dressing materials). A special attention is paid to the ability of PS to form hydrogels, as hydrogel dressings meet the basic requirements for a perfect wound dressing. The review discusses the current trends in the development of a new generation of PS-based materials for creation of drug delivery systems and various tissue-engineering scaffolds; this approach allows to create human-specific tissues and to develop target-oriented and personalized regenerative medicine products.

**Keywords:** algae polysaccharides, alginates, fucoidans, carrageenans, ulvans, hydrogel, wound dressings, tissue regeneration