

А. А. Сафина (магистрант), Э. Ю. Ямансаров (к.х.н., зав.лаб.)

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕВЫХ АДГЕЗИВОВ

Башкирский государственный медицинский университет, лаборатория молекулярных гибридов
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: eyuyamansarov@bashgmu.ru

A. A. Safina, E. Yu. Yamansarov

POLYMERIC MATERIALS AS A BASIS OF TISSUE ADHESIVES

Bashkir State Medical University

3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; ; e-mail: eyuyamansarov@bashgmu.ru

Тканевые клеи являются неотъемлемой частью клинической медицины для фиксации, герметизации и восстановления тканей после хирургических вмешательств, травм и других повреждений, при имплантации материалов биомедицинского назначения, и др. На сегодняшний день для создания биоадгезивов доступен широкий набор полимерных материалов и методов их модификации. Успех в разработке клея напрямую зависит от детального понимания свойств используемого материала, требований к применению и механизмов достижения необходимых параметров адгезии. В настоящем обзоре рассмотрены основные типы природных и синтетических полимеров и тканевых адгезивов на их основе. Обсуждаются их свойства, методы химической модификации, приведены примеры клеевых композиций и требования для их применения в клинической практике. Описаны отдельные методы создания клеевых материалов, новейшие достижения в разработке и исследованиях, а также имеющиеся проблемы.

Ключевые слова: адгезив; адгезия; белок; восстановление; герметизация; заживление; медицинский клей; модификация; полимер; полисахарид; тканевый; фиксация; хирургический

Тканевые адгезивы представляют собой биоматериалы, предназначенные для склеивания клеток и тканей, стимулирования клеточного роста¹. Их основное преимущество – простота применения, минимальная травматичность, высокая скорость действия, универсальность применения в медицинских областях. В клинической практике они применяются для склеивания, фиксации и восстановления поврежденных тканей: кожа², хрящи³, кости⁴, мышцы⁵, сосуды и нервы^{6,7}, и др. Для помощи в экстренных ситуациях и в хирургии также широко используют кровоостанавливающие средства (например, фибриновые, альгинат-

Tissue adhesives play a pivotal role in clinical medicine, enabling tissue fixation, sealing, and regeneration following surgical interventions, traumatic injuries, and biomedical device implantation. Nowadays, a wide range of polymeric materials and methods for their modification are available for the bioadhesives. Success in the development of an adhesive directly depends on a detailed understanding of the properties of the material used, the requirements and the mechanisms for achieving the necessary adhesion parameters. This review provides a comprehensive analysis of polymeric materials employed in tissue adhesive design, emphasizing the interplay between material properties, adhesion mechanisms, and functional performance. This review provides a comprehensive analysis of the natural and synthetic polymers and tissue adhesives based on them. Their properties, methods of chemical modification are discussed, examples of adhesive compositions and requirements for their use in clinical practice are given. Individual methods for creating adhesive materials, the latest achievements in development and research, as well as existing problems are described.

Key words: adhesion; adhesive; fixation; healing; medical glue; modification; polymer; polysaccharide; protein; restoration; sealing; surgical; tissue

ные и хитозановые), которые способствуют быстрому формированию тромбов, обеспечивая тем самым эффективную остановку кровотечения. Герметики применяются для герметизации тканей и предотвращения утечек жидкостей, например, в сосудах, легких и твердой мозговой оболочке⁸. Для ускорения заживления кожных повреждений используются специализированные пластыри и раневые повязки, создающие оптимальные условия для регенерации.

Классификация тканевых адгезивов базируется на их происхождении, при этом выделяют две основные группы: синтетические (например, клеи на основе цианоакрилатов, полиэтиленгликоля

Дата поступления 23.05.25

(ПЭГ) и катехола)⁹, и природные адгезивы (фибриновые, коллагеновые, желатиновые, альгинатные, на основе гиалуроновой кислоты и альбумина).

Процесс разработки тканевых адгезивов включает тщательный выбор и модификацию базовых полимеров, с добавлением сшивающих агентов и оптимизацией их свойств для достижения биосовместимости, биоразлагаемости, необходимой прочности и скорости фиксации¹⁰.

Механизм действия тканевых адгезивов, как правило, основан на формировании прочных химических связей между молекулами адгезива и компонентами тканей. Современные материалы характеризуются также эластичностью и прочностью сцепления даже во влажной среде и при изменяющемся кровотоке, что особенно важно для применения в микрососудистой хирургии¹¹. При этом они не должны вызывать токсических или аллергических реакций и не замедлять процессы заживления и эндотелизации тканей. Высокая биосовместимость и биоразлагаемость может быть достигнута при помощи использования природных компонентов, которые не вызывают воспалительных реакций и постепенно разлагаются в организме без необходимости хирургического удаления. При формировании адгезивной матрицы зачастую образуется гидрогелевый сгусток, который способен заполнять неровности ран, обеспечивая полный контакт и стимулируя регенерацию¹².

Несмотря на высокую эффективность, адгезивы не всегда могут полностью заменить традиционные хирургические швы, так как не обеспечивают такой же точности соединения тканей¹³. Другими важными факторами, определяющими их практическое применение, являются удобство использования и стоимость.

Рассмотрим конкретные примеры материалов для создания тканевых адгезивов, методы их химической модификации и разработки конечных клеевых композиций, а также требования для их клинического применения в зависимости от области медицины.

Фибрин – нерастворимый белок, образующийся при ферментативной деградации растворимого фибриногена в процессе свертывания крови. Образующийся трехмерный фибриновый матрикс способствует остановке кровотечения и зак-

рытию повреждений¹⁴. Фибриновый клей, применяемый для гемостаза и заживления ран с середины XX века, сначала изготавливался из плазмы крови и имел низкую адгезию¹⁵. Позднее его усовершенствовали, обогатив фибриногеном, что расширило применение в хирургии. Современные фибриновые клеи (Криофит, Tisseel, Evicel, Hemaseel, Crosseal, CryoSeal Fibrin Sealant System, VISTASEAL, CoStasis, TachoSil, FloSeal) содержат фибриноген, тромбин, фактор XIII свертывания крови, ионы кальция и антифибринолитические добавки (апротинин или ϵ -аминокапроновая кислота). Их можно получать из аутологичных компонентов пациента. Преимущества клея – высокая биосовместимость, легкая деградация в организме и простота применения. К недостаткам относятся риск передачи инфекций и низкая прочность. Сегодня фибриновый клей широко используется в различных областях хирургии: нейрохирургии, сердечно-сосудистой, торакальной и др.¹⁶.

Другим биоматериалом из числа компонентов крови, используемым для изготовления тканевых адгезивов, является альбумин. Альбумин – основной белок плазмы крови, содержание которого достигает 60% от общего количества. В его основные функции входит поддержание осмотического давления плазмы крови, транспорт эндогенных и экзогенных соединений (гормоны, жирные кислоты, лекарственные препараты, и др.). Впервые клей на основе альбумина в сочетании с глутаральдегидом был использован в 1993 году¹⁷. В данном случае глутаровый альдегид выступает в роли бифункционального линкера – кросс-сшивающего агента, который взаимодействует с боковыми цепями экспонированных в раствор аминокислотных остатков альбумина и формирует ковалентные связи (схема 1). При этом образуется сгусток, который также ковалентно связывается с окружающими тканями за счет реакционной способности глутарового альдегида. Данный клей обладает такими характеристиками, как быстрота формирования гелеобразного сгустка и высокая сила адгезии. При этом для него характерны токсические и воспалительные эффекты, вероятность индукции некроза тканей.

В клинической практике известен адгезив BioGlue (США) – двухкомпонентный клей, со-

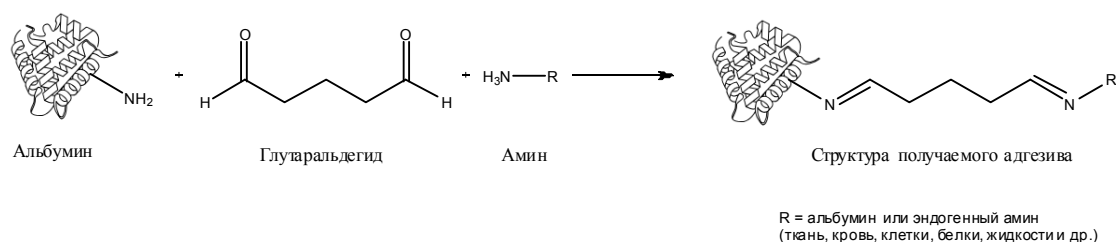


Схема 1

стоящий из раствора 10% глутаральдегида и 45% раствора очищенного бычьего альбумина (БСА). При их взаимодействии образуется гидрогель, состоящий из кросс-сшитого БСА и содержащий до 65% воды.

Кроме глутарового альдегида, для сшивки белковой матрицы в составе альбуминового клея могут быть использованы и другие бифункциональные линкеры, например N-гидроксисукцинимидил-активированные эфиры (NHS-эфиры) полиэтиленгликолевых дикарбоновых кислот¹⁸.

Желатин – другой природный полимер, который широко используется при создании клеевых материалов для медицины. Его получают гидролизом коллагена, основного структурного белка соединительной ткани. Молекулярная масса пептидов желатина зависит от технологии производства. Желатин биосовместим, подвержен биодеградации и редко вызывает воспалительные реакции. Он образует гели при охлаждении и обладает высокой клеящей способностью, что делает его широко применимым в качестве основы для медицинских адгезивов. Примером является желатино-резорциновый глутарово-формальдегидный клей (GRFG-glue), состоящий из смеси желатина с резорцином и раствора формальдегида с глутаровым альдегидом, которые выступают кросс-сшивающими агентами. Этот клей обладает адгезией, сравнимой с синтетическими клеями, и применяется в хирургии желудочно-кишечного тракта и легких. В России разработан аналог – «Биоклей-ЛАБ»¹⁹.

Третья категория природных адгезивов включает в себя тканевые клеи, изготовленные на основе таких полисахаридов, как хитозан, альгинат и гиалуроновая кислота⁸ (схема 2).

Хитозан получают из хитина, который содержится в наружных скелетах членистоногих, включая насекомых и ракообразных, а также в клеточных стенках некоторых грибов. Хитин – это природный высокомолекулярный линейный полисахарид, состоящий из остатков N-ацетилглюкозамина. Полное деацетилирование хитина можно осуществить

обработкой гидроксидом натрия при повышенной температуре. В результате этого процесса получается материал, называемый хитозаном²⁰.

Ключевые свойства хитозана – высокая биосовместимость и антимикробная активность против широкого спектра микроорганизмов (водоросли, бактерии, дрожжи, грибы). Благодаря этим характеристикам, хитозан применяется в гидрогелях, губках, бинтах и тканевых клеях, где сшивается с помощью альдегидных и диизоцианатных агентов, связывающихся с аминогруппами хитозана.

Также хитозан используют как кровоостанавливающее средство, ускоряющее свертывание крови за счет положительного заряда его аминогрупп, привлекающего кровяные тельца к месту повреждения (например, повязки HemCon® Bandage PRO для экстренного контроля кровотечения)²¹.

Альгинат – это соль альгиновой кислоты (как правило, натриевая), получаемая из бурых водорослей. Альгинат представляет собой линейный гетерополимер, состоящий из блоков D-маннуроновой и L-гулуруновой кислот²¹. При добавлении двухвалентных ионов металлов, например кальция или железа (II), альгинат образует гидрогель. Благодаря биосовместимости, низкой токсичности, доступности и сходству с внеклеточным матриксом тканей, альгинат широко используется в биомедицине, особенно для изготовления раневых повязок.

Альгинат – это материал, который имеет минимальное взаимодействие с окружающими его тканями и не разлагается в организме человека из-за отсутствия ферментов, способных расщеплять его полимерные цепи. При создании биоматериалов альгинат часто подвергается окислению с помощью периодата натрия. Этот процесс приводит к расщеплению C–C связей *цис*-диольных групп в остатках уруновых кислот, что в результате создает гидролитически лабильные связи и изменяет конформацию полимера²² (схема 3).

Альгинатные адгезивы обладают кровоостанавливающим эффектом: при контакте с кровью высвобождаются ионы кальция, стимулирующие

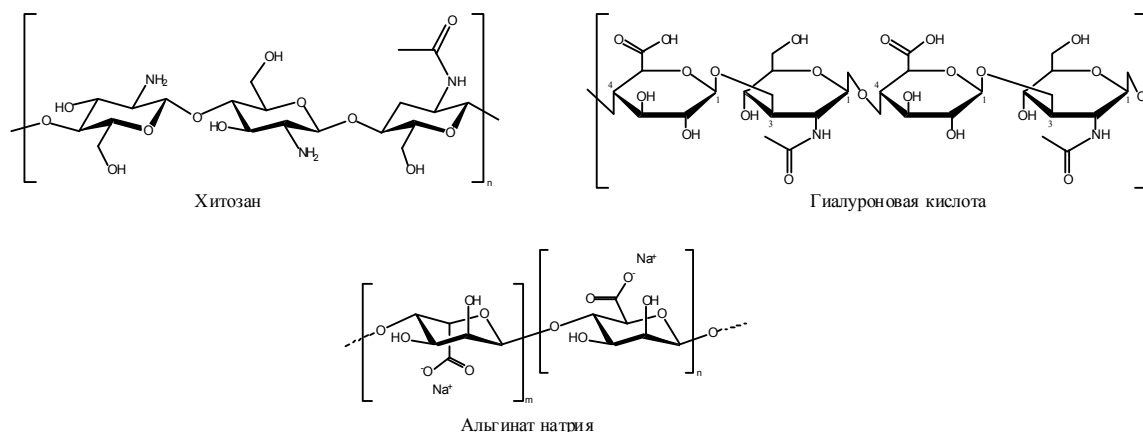


Схема 2

агрегацию тромбоцитов и ускоряющие свертывание. Например, разработаны микросферы из альгината, хитозана и коллагена, которые набухают, впитывают воду и способствуют формированию тромбов при нанесении на кровь²³.

Гиалуроновая кислота – это анионный несulfированный полисахарид из семейства гликозаминогликанов, представляющий собой линейный полимер из дисахаридных блоков *D*-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-галактозамина. Она обладает высокой гидрофильностью и способностью связывать воду, что делает ее натуральным увлажнителем.

В организме гиалуроновая кислота содержится в соединительной, эпителиальной и нервной тканях, регулирует вязкоупругость биологических жидкостей, например, синовиальной жидкости суставов и стекловидного тела глаза, поддерживает гидратацию тканей и способствует транспорту воды. Как ключевой компонент внеклеточного матрикса, она участвует в клеточном взаимодействии с матриксом, влияя на пролиферацию и миграцию клеток, а также обеспечивает передачу широкого спектра сигналов.

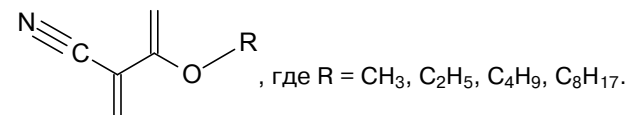
В медицине и косметологии гиалуроновая кислота применяется для лечения артрита, восстановления хрящевой ткани, перевязки ран и глазной хирургии.

Например, разработан клей смешанного состава на основе модифицированного желатина и гиалуроновой кислоты, который обладает сильной адгезией с раневой поверхностью, кожей, соединительной тканью, т.к. желатин содержит аминокислотные остатки, способные образовывать ковалентные и водородные связи с функциональными группами белков, присутствующих на поверхности живых тканей²⁴.

Тканевые адгезивы на основе синтетических материалов включают в себя цианоакрилатные клеи, их потенциал в качестве адгезива для тканей был признан в 1960-х годах⁸. При нанесении на ткани, такие слабые основания, как вода и амины, содержащиеся в крови и жидкостях организма, запускают анионную полимеризацию цианоакрилатов. Это приводит к быстрому отверждению адгезива и созданию прочной связи с тканями, процесс завершается всего за несколько секунд. Помимо адгезии, данный тип клея также создает микробиологический барьер, который защищает

раны от возможных инфекций. Тканевые адгезивы на основе цианоакрилата используются во многих клинических условиях, но из-за токсичности их применение ограничивается только местным применением.

Цианоакрилаты выпускаются в различных формах в зависимости от длины алкильной цепи:



Метил- и этилцианоакрилаты быстро отверждаются, но имеют высокую токсичность из-за продуктов разложения (формальдегид, цианоацетат), вызывающих воспаление, и поэтому больше не используются в медицинских учреждениях.

Увеличение длины алкильной цепи в цианоакрилатах до *n*-бутиловой или 2-октиловой снижает их токсичность, поскольку такие полимеры более стабильны и медленнее разлагаются благодаря повышенной гидрофобности структуры полимера и эффекту стерических препятствий. Например, клей Дермабонд (Dermabond, США) на основе 2-октилцианоакрилата безопасен для местного применения, так как отслаивается еще до выделения вредных веществ²⁶.

К другим примерам медицинских цианоакрилатных адгезивов относятся Indermil, Trufill, Omnex, Glubran 2, Derma+Flex, LiquiBandExceed, SurgiSeal, и др. Отечественный медицинский клей Сульфакрилат используется в таких областях, как торакальная, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия, травматология, стоматология и ветеринария. Клей применяется для склеивания тканей, герметизации швов и анастомозов, фиксации костных трансплантатов, а также для эффективного гемостаза при операциях. Сульфакрилат полимеризуется за 10–120 с, не токсичен и полностью рассасывается в организме в течение 30–45 дней²⁷.

Важными недостатками цианоакрилатов, помимо токсичности, являются хрупкость и легкость механического разрушения полимерного слоя после отверждения, что ограничивает потенциал их применения.

Другой класс синтетических тканевых клеев основан на полиэтиленгликоле (ПЭГ) и его производных (схема 4). Этот материал считается не токсичным, биосовместимым и неиммуногенным. Первое сообщение о применении ПЭГ в тканевых

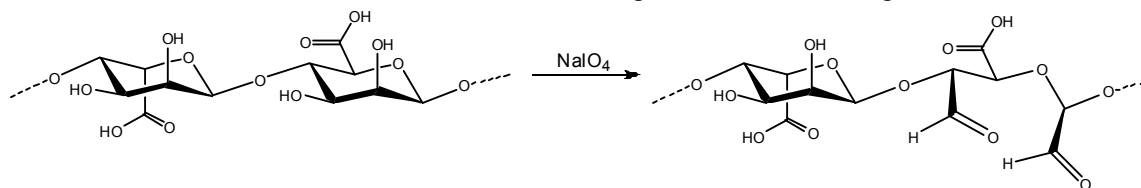


Схема 3

клеях было опубликовано в 1993 году ²⁸, авторы синтезировали триблок-сополимер с центральным блоком ПЭГ, уширенным полимерами гидроксикислот (полилактидом или полигликолидом), и завершенным концевыми акрилатными группами. Данные группы обеспечивали фотополимеризацию полимеров *in situ*, а фрагменты гидроксикислот придавали биоразлагаемость. Полимеры образовывали взаимопроникающую сетку с тканями, обеспечивая адгезию, однако обладали недостаточными механическими свойствами.

Первым коммерческим клеем на основе ПЭГ стал FocalSeal (США) ²⁵, одобренный в 2000 году для герметизации легочных утечек, но снятый с производства из-за сложного нанесения и проблемой с биосовместимостью, связанными со свободнорадикальной полимеризацией.

Современные клеи на основе ПЭГ часто используют активированные NHS-эфиры для ковалентного связывания с тканями, например DuraSeal (США) – гидрогелевый адгезив из «star-PEG» с NHS-группами и трилизином, быстро реагирующий с тканями. Однако он обладает значительным набуханием, что может вызывать механическое сжатие тканей и осложнения (например, сдавление нерва). Для снижения этих побочных эффектов создан DuraSeal Xact (США) с увеличенным количеством кросс-сшивающего агента, уменьшающим набуханием и подходящим для герметизации твердой мозговой оболочки ²⁹.

Преимущества ПЭГ-клеев – биосовместимость и контроль химических свойств, но основные недостатки – низкая механическая проч-

ность, хрупкость, значительное набухание и необходимость сухого хранения из-за гидролитической нестабильности NHS-эфиров. Их применение ограничено областями с минимальной механической нагрузкой или как дополнение к традиционным методам закрытия тканей.

Другим полимером для создания тканевых адгезивов является полиуретан. Например, TissuGlu (США) является однокомпонентным полиуретановым клеем на основе сверхразветвленного форполимера с изоцианатными окончаниями. Он образуется реакцией лизин-диизоцианата и лизин-триизоцианата с полиолами, создавая уретановые связи. При нанесении свободные изоцианатные группы клея взаимодействуют с тканевыми аминогруппами с образованием карбамидных фрагментов. Реакция длится около 25 мин, что удобно для хирургии. Клей разлагается на нетоксичные продукты и снижает скопление жидкости, устраняя необходимость дренажа.

Важное место в разработке материалов из полимеров занимают сложные полиэфиры, такие, как полигликолид и полилактид, которые легко поддаются химической и биологической модификации (схема 5). Механические свойства сложных полиэфиров сильно зависят от их химического состава, и в целом характеризуются высокой жесткостью со значениями модуля упругости в диапазоне от 100 кПа до 1000 мПа ³⁰.

Полигликолид быстро разлагается и используется для швов, тогда как полилактид разрушается медленнее, обеспечивая долговечность ортопедических имплантатов. Основные способы разру-

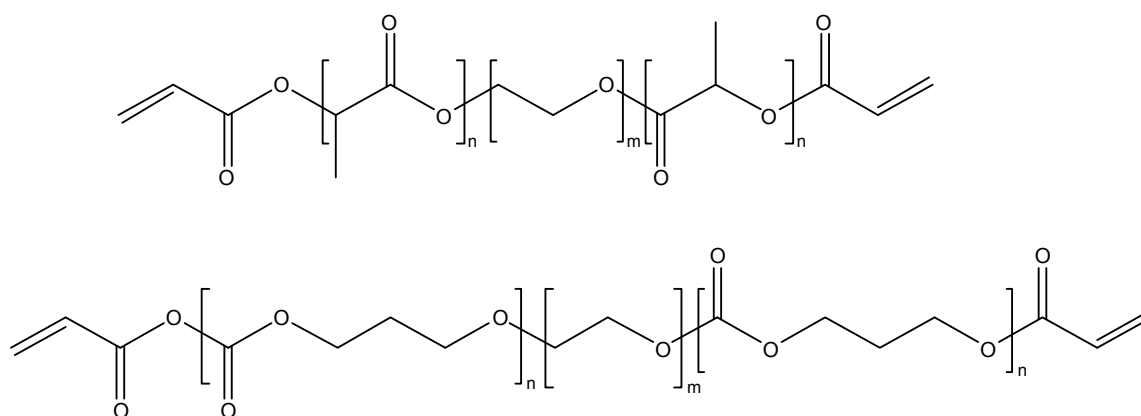


Схема 4

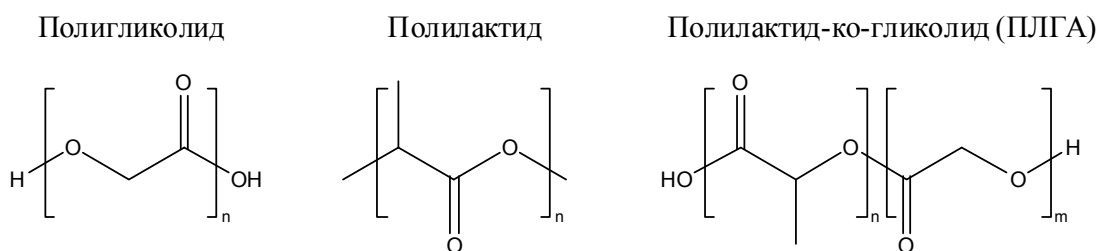


Схема 5

шения – гидролиз и ферментативное воздействие. Продукты распада безопасны, но могут снижать местные pH, вызывая воспаление.

Для тканевых адгезивов полиэфирные модифицируют акрилатами или изоцианатами, что позволяет контролировать сшивку под УФ-облучением и получать биосовместимые адгезивы с разной степенью набухания и скоростью разрушения. Примерами применения являются многослойные тканевые пластыри TissuePatch и TissuePatchDural³¹, состоящие из сополимера поли ((N-винилпирролидон)-со-акриловая кислота-со-NHS-эфир акриловой кислоты) и сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA). Адгезивный слой обеспечивает прочную ковалентную связь с аминокислотными группами тканей, а обратная сторона неадгезивна для снижения риска спаек. PLGA контролирует биоразлагаемость. Пластыри приклеиваются за 30 с и применяются в торакальной и нейрохирургии³².

Таким образом, для создания тканевых адгезивов в биомедицинском материаловедении на сегодняшний день используется широкий спектр природных и синтетических биомакромолекул и полимеров. В большинстве случаев указанные макромолекулы химически модифицированы или функционализированы, а адгезия к окружающим тканям обеспечивается химическим взаимодействием с образованием ковалентных связей, что непосредственным образом влияет на конечные свойства биоматериалов.

Для оценки эффективности и безопасности тканевых адгезивов необходимо учитывать несколько ключевых характеристик, включая механические, биологические и химические свойства³³.

Механические характеристики тканевых адгезивов определяют их способность выдерживать нагрузки и обеспечивать прочное соединение между тканями. К основным механическим свойствам относятся прочность на сдвиг, отслаивание и сопротивление разрыву³⁴.

Прочность на сдвиг – способность адгезива противостоять нагрузкам при движении тканей, важная для надежного соединения в динамических зонах, например, в суставах. Испытание на сдвиг внахлест измеряет сопротивление адгезива напряжениям, смещающим два склеенных слоя параллельно плоскости соединения. Этот тест широко применяется для оценки клеев, которые подвергаются сдвиговым нагрузкам, например, пластырей на коже. Результаты зависят от толщины и длины адгезивного слоя, температуры и скорости нагрузки: тоньше слой – выше прочность, повышение температуры и снижение скорости уменьшают прочность. Метод обеспечивает ста-

бильные и воспроизводимые данные о качестве соединения.

Тест на отслаивание (например, Т-образный тест) измеряет устойчивость адгезива к нагрузкам, вызывающим отделение склеенных слоев тканей. При этом два частично склеенных слоя растягиваются вдоль границы адгезии, и результат зависит от геометрии образца и скорости нагружения из-за вязкоупругих свойств адгезива и ткани. Поэтому параметры теста должны соответствовать реальным условиям применения, чтобы получить достоверные данные.

Давление разрыва – минимальное давление, вызывающее разрушение ткани, скрепленной адгезивом. Этот тест особенно важен для оценки герметичности соединений в таких органах, как легкие и сердце. Измерение проводится закачкой жидкости или воздуха в герметичную ткань до ее разрыва, при этом максимальное давление перед разрушением фиксируется как давление разрыва. Это критично для оценки надежности адгезивов в медицинских применениях, где требуются прочность и герметичность.

Приведенные методы дают качественное сравнение адгезивов и помогают выбрать оптимальный материал, но не учитывают разнообразие свойств тканей, индивидуальные особенности пациентов и условия эксплуатации. Для точной оценки часто используют модели *in vitro* или *ex vivo*, имитирующие реальные *in vivo* условия. Например, адгезивы для легких испытывают многократные деформации, требующие циклических механических тестов для оценки стойкости. Такой комплексный подход лучше предсказывает поведение адгезивов в биологических системах и повышает их надежность.

Биологические характеристики тканевых адгезивов определяют их взаимодействие с живыми тканями и влияние на процессы заживления. К основным биологическим свойствам относятся биосовместимость и биоразлагаемость⁸.

Биосовместимость – это способность материала избегать или предотвращать такие негативные реакции со стороны организма, как воспаление и аллергия. Высокий показатель биосовместимости обеспечивает безопасное использование адгезивов в различных процедурах.

Биоразлагаемость – это свойство клеевого состава разлагаться в организме без токсичного воздействия. Биоразлагаемые адгезивы уменьшают риск таких долгосрочных осложнений, как воспалительные реакции, инфекции, фиброз, рубцевание, и позволяют избежать необходимости в повторных вмешательствах для удаления остатков материала.

Простая оценка биосовместимости адгезивов проводится путем культивирования клеток (например, фибробластов или стволовых клеток) с адгезивными материалами и последующего количественного анализа жизнеспособности или пролиферации клеток. При этом золотым стандартом для изучения тканей *in vivo* считается гистологический анализ, который позволяет качественно и количественно оценить биосовместимость. Он дает общий обзор структуры ткани и распределения клеток, помогает выявить патологические изменения, контролировать заживление и оценивать биологические реакции на имплантаты, включая воспаление и реакцию на инородное тело. Для гистологии часто используют окрашивание гематоксилин-эозином, которое выделяет ядра клеток, цитоплазматические белки и матрицы. Этот метод применяется для оценки тканевой реакции на адгезивы, например, для изучения воспаления, отека и некроза.

Для более глубокой биологической оценки биоадгезивов применяют протеомный анализ, проточную цитометрию, иммунное фенотипирование, анализ экспрессии генов и цитокинов³⁵.

Кроме того, имеются специализированные биологические свойства, присущие определенному типу материала. Например, кровоостанавливающие средства на основе альгинатов при контакте с кровью высвобождают ионы кальция, что способствует агрегации тромбоцитов и ускоряет свертывание крови.

Химические характеристики тканевых адгезивов включают состав, скорость полимеризации, стабильность, pH-стабильность и инертность к окружающим тканям, что определяет их безопасность и биосовместимость. Для анализа химического состава и структуры клеев применяют методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) – определяет молекулярную структуру и степень модификации, инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье (FTIR) – идентификация материалов и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с последующим анализом компонентов³⁶.

Оценка разложения адгезивов проводится *in vitro* с помощью физиологических или ферментных сред, а *in vivo* – через взятие проб масс имплантатов, что требует большого числа животных и не подходит для пациентов. Современные неинвазивные методы мониторинга деградации включают флуоресцентную визуализацию, магнитоупругие датчики и рентгеноконтрастные полимеры, позволяя отслеживать деградацию без разрушения ткани.

Химический состав влияет на физические и механические свойства: природные полимеры (фибрин, желатин) более биосовместимы, но ме-

нее прочны, в то время, как синтетические имеют повышенную прочность. Скорость полимеризации важна для быстрой фиксации, а химическая стабильность обеспечивает долговременное сохранение свойств при хранении и применении. Адгезивы, устойчивые к изменениям pH, обладают более широкой областью применения.

Измерение набухания адгезивов проводится преимущественно *in vitro* при разных pH, хотя *in vivo* методы более точны, но реже применяются из-за сложности. Такой комплексный подход помогает оценить деградацию и химические свойства с учетом биологических условий, что важно для разработки эффективных и безопасных биоматериалов в хирургии и медицинской помощи.

Тканевые адгезивы широко применяются в медицине, особенно в хирургии, как современная альтернатива швам и скобкам. Они эффективно закрывают раны, соединяют ткани и герметизируют швы, сокращая время операции и снижая риск осложнений, включая инфекции и рубцевание³⁵. Часто адгезивы комбинируют с традиционными методами для повышения надежности хирургических вмешательств. Каждый клей имеет свои ограничения и применим в определенных клинических случаях.

В дерматологии биоадгезивы используются для лечения ожогов и ран, создавая защитный барьер и обладая антибактериальным эффектом. Цианоакрилаты «Сульфакрилат» и «Дермабонд» удобны в применении и снижают осложнения, но из-за хрупкости подходят только для мелких и поверхностных ран, требующих сочетания со швами. В педиатрии кожа небольших ран успешно лечилась этил-2-цианоакрилатом, демонстрируя безопасность и экономичность³⁷.

В сердечно-сосудистой хирургии адгезивы должны выдерживать пульсирующее давление (до 120 мм рт.ст. в аорте) и циклические деформации миокарда (10–20 % растяжения). Фибриновые клеи широко используются в сердечно-сосудистых процедурах в качестве кровоостанавливающего средства. Например, в исследовании с участием 110 пациентов (55 с использованием фибринового клея и 55 без него) применение клея продемонстрировало клинически значимое улучшение послеоперационных показателей, особенно в снижении потребности в переливании крови и сокращении времени интенсивной терапии¹⁶.

Тканевые адгезивы также используются для восстановления хрящевых дефектов, обеспечивая фиксацию трансплантатов, герметизацию повреждений и создание условий для регенерации. Отсутствие кровеносных сосудов и нервов ограничивает естественное восстановление хряща, делая адгезивы ключевым инструментом для дос-

тавки клеток (например, аутологичных хондроцитов) и факторов роста. В экспериментах *in vivo* применение адгезивных гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты приводило к ускоренному восстановлению хряща, снижению воспаления, улучшению механических свойств и сохранению матрикса, а также к уменьшению катаболической активности хондроцитов.

В офтальмологии адгезивы применяются для соединения тканей при хирургических вмешательствах на глазах. Анатомическая специфика глаз и низкая регенеративная способность роговицы требует гидрофильности для обеспечения диффузии питательных веществ и кислорода. Более того, для адгезивов критически необходима эластичность и устойчивость к влажной среде вследствие постоянно подвижных век и воздействия слезной жидкости. Так, в одном из исследований сочетание цианоакрилатного тканевого адгезива и амниотической мембраны способствовало быстрому восстановлению поверхности роговицы и конъюнктивы, эффективно предотвращая поздние рубцовые осложнения и останавливая прогрессирующее разрушение ткани при тяжелых ожогах³⁸.

Легкие, как воздушные губчатые органы, требуют особых подходов при герметизации утечек воздуха, возникающих после резекций или травм (проколы, спонтанные разрывы). Адгезивы должны выдерживать циклические деформации при дыхании (объемное растяжение 20–50 %) и сопротивление давлению до 16 мм рт. ст. без ограничения расширения легких. Единственный на сегодняшний день одобренный тканевый клей для легких – Progel (альбумин/ПЭГ) – превосходит стандартные методы закрытия утечек по эффективности, способствует быстрому восстановлению легочной ткани и сокращает время госпитализации после резекции легкого³⁹.

В тканевой инженерии биоадгезивы служат ключевым инструментом в создании искусственных тканей и органов, обеспечивая структурную интеграцию клеток с каркасами и формирование функциональных 3D-структур. Они выполняют три основные функции: фиксацию клеток (например, через белки внеклеточного матрикса), создание биосовместимых каркасов (коллаген, альгинат) и интеграцию имплантов.

Таким образом, тканевые клеи широко применяются в современной медицине. Их применение в первую очередь зависит от имеющихся характеристик и проявляемых ими свойств. Тем не менее, поиск более эффективных материалов, исследования и разработка новых адгезивов для клеток, тканей и органов продолжаются и активно развиваются. Несмотря на значительные успехи в разработке тканевых адгезивов, их клиническое

внедрение сталкивается с проблемами. Многие адгезивы – гидрогели с высокой гидрофильностью и склонностью к набуханию, что снижает их клеящие свойства в физиологических условиях, особенно при контакте с кровью и биологическими жидкостями, ограничивая эффективность при гемостазе, фиксации трансплантатов и восстановлении тканей. Кроме того, гидрогели при деформациях свыше 30% проявляют хрупкость и разрушаются, что ограничивает использование в динамичных тканях (мышцы, сосуды).

Большинство клеев выполняют лишь механическую фиксацию без дополнительных биологических функций, таких как антиоксидантная защита, противомикробное действие или доставка лекарств, что снижает их эффективность в сложных клинических случаях.

Для успешного применения в регенеративной медицине тканевые адгезивы должны обладать полной биосовместимостью, не вызывать токсических реакций и иметь контролируемую скорость деградации, соответствующую темпам заживления тканей.

Однако далеко не все современные материалы удовлетворяют этим требованиям, в связи с чем разрабатываются новые методики и составы. Например, создана пена на основе гидрофобно модифицированных хитозана и альгината с добавлением неорганических соединений. При их смешивании вследствие кислотно-основной реакции образуется углекислый газ CO₂, а полимеры стабилизируют пузырьки коцерватной оболочкой из электростатически и гидрофобно связанных звеньев, придавая пене высокую упругость и прочность. Пена механически блокирует кровоток, а полимеры усиливают свертывание и связывают клетки крови. На животных моделях подтверждена высокая эффективность пенного адгезива в экстренном гемостазе, сочетая физический барьер и биохимическое действие⁴⁰.

Комбинированные клеточные биоматериалы, сочетающие полимерную и клеточную части, активно развиваются, особенно в дерматологии. При глубоких повреждениях дермы регенерация замедляется, но мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани (ADSCs) способны ускорять восстановление, стимулируя рост грануляционной ткани, сосудов и уменьшая воспаление. Для их эффективной доставки разработан гидрогель на основе модифицированной гиалуроновой кислоты (DA-MeHA), который способствует быстрому заживлению ран и восстановлению структуры кожи, включая усиление роста волос.

Проводится поиск новых путей взаимодействия адгезивов с окружающими молекулами, клетками и тканями. Исследователи из Калифор-

нийского университета создали липидные клеи на основе липоевой кислоты – природной жирной кислоты, способной образовывать эластичные, самовосстанавливающиеся и биоразлагаемые полимеры. Эти клеи могут менять консистенцию от жидкой до твердой, их легко расщеплять для повторного использования. Авторы исследовали пластырь с адгезионным слоем из созданного клея в испытаниях на беременных мышах. Полимерный пластырь эффективно герметизировал проколы плодного пузыря, обеспечивая заживление и выживаемость эмбрионов в 100% случаев (в контрольной группе выживаемость отсутствовала)⁴¹.

Современные тканевые адгезивы развиваются в направлении адресной доставки биологически активных веществ и контролируемого высвобождения лекарств. Они могут быть функционализированы для локального релиза факторов роста, антибиотиков, бактериофагов и других активных соединений, что ускоряет заживление и предотвращает инфекции. Фибриновый клей уже давно применяется как гемостатик и носитель лекарств. В новом исследовании он служит носителем бактериофага PA5, который постепенно высвобождается в течение 11 дней, эффективно уничтожая бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и равномерно распределяясь в сгустке, что перспективно для борьбы с хирургическими инфекциями.

Перспективно создание композитных адгезивов с остеогенными клеточными факторами, стимулирующими остеогенез и ускоряющими формирование костного матрикса через превращение стволовых клеток в остеобласты. Такие материалы ускоряют восстановление и благодаря замедленному высвобождению лекарств снижают токсичность, продлевая терапевтический эффект на месте имплантации. Пористая структура препятствует образованию соединительной ткани на границе с имплантатом, обеспечивая полноценную остеointеграцию.

В последние годы наблюдается тенденция к усложнению состава используемых биоадгезивов, сочетающих широкое разнообразие применяемых соединений с достижением уникальных характеристик материала. Перспективным направлением являются многофункциональные гидрогелевые системы. В работе⁴² описана разработка нового многофункционального гидрогелевого биоклея на основе полиглутаминовой кислоты (PGA), гидрохлорида тирамина (TYR), дубильной кислоты (ТА) и диметилтриэтоксисилана (ДМТММ) в качестве конденсирующего агента. PGA придает клею вязкоупругость и создает слабокислую среду для формирования сложноэфирных связей. Полифенольные компоненты ТА и TYR обеспечивают прочные пространственные связи, повыша-

ют адгезию во влажной среде, а также придают клею антиоксидантные и гемостатические свойства. Этот биоматериал подходит для закрытия ран, гемостаза и восстановления тканей, отличаясь высокой адгезией и регенеративными свойствами⁴³.

Для решения проблемы сохранения адгезии на влажных поверхностях разработан «умный» клей с сополимером на основе дофамина, имитирующим адгезию морских мидий под водой. В его состав входят также гидрофобные и термочувствительные компоненты, усиливающие прочность сцепления и позволяющие регулировать адгезию. Клей устойчив в воде более 36 ч, проявляет высокую адгезию во влажной среде при повышенной температуре (до 20 раз выше при 40 °С, чем при 25 °С), а его адгезия обратима и зависит от pH и ионного состава среды. Этот гибридный материал перспективен для создания регулируемых «умных» тканевых клеев в биомедицине⁴⁴.

Разработчики биоадгезивов продолжают искать новые эффективные методы кросс-сшивки компонентов. Коллектив авторов под руководством акад. РАН В.П. Ананикова разработал новый фотохимический метод получения однородных альгинатных гидрогелей с управлением синтезом видимым светом. При облучении раствора альгината натрия и железосодержащего сэндвич-комплекса высвобождаются ионы Fe^{2+} , вызывающие сшивание карбоксилатных групп альгината. Полученный гидрогель обладает высокой прочностью (модуль упругости до 133 кПа), устойчив к набуханию и стабилен в воде, превосходя кальциевые аналоги⁴⁵. Использование фоточувствительных комплексов позволяет контролировать гелеобразование локально и без давления, что подходит для минимально инвазивных методов и точного нанесения клея.

Таким образом, адгезивы в регенеративной медицине прошли путь от простых клеящих составов к сложным композитным и многофункциональным системам, активно влияющим на процессы восстановления тканей. Основные проблемы – низкая адгезия во влажной среде, хрупкость, однокфункциональность и недостаточная биосовместимость – постепенно решаются за счет новых материалов и технологий. В перспективе ожидается создание адаптивных, управляемых и биологически активных клеевых систем, что значительно расширит их клиническое применение и повысит эффективность регенеративных вмешательств.

К настоящему времени достигнут существенный прогресс в разработке тканевых адгезивов для медицины, исчерпывающе определены все необходимые свойства конечного продукта в зависимости от области применения. Имеется широкий задел в виде доступных материалов, инстру-

ментов и методов для создания современных и эффективных клеев. При этом остаются нерешенными и ключевые проблемы и задачи, например поиск материалов с универсальной биосовместимостью без потери эффективности в других характеристиках, полная замена хирургических нитей, полифункциональность и др. Прорыв в создании

тканевых адгезивов может быть достигнут в получении новых полимеров, в поиске методов химической, физической, биологической модификации клеевой композиции или материалов в ее основе, в достижении сложных характеристик «умного» биоматериала с точным контролем конечных свойств продукта.

Литература

1. Shokrani H., Shokrani A., Seidi F., Munir M.T., Rabiee N., Fatahi Y., Kucinska-Lipka J., Saeb M.R. Biomedical engineering of polysaccharide-based tissue adhesives: Recent advances and future direction // *Carbohydrate polymers*. – 2022. – V.295. – P.119787.
2. Guo S., Ren Y., Chang R., He Y., Zhang D., Guan F., Yao M. Injectable self-healing adhesive chitosan hydrogel with antioxidative, antibacterial, and hemostatic activities for rapid hemostasis and skin wound healing // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2022. – V.14, №30. – Pp.34455-34469.
3. Zhang F.X., Liu P., Ding W., Meng Q.B., Su D.H., Zhang Q.C., Lian R.X., Yu B.Q., Zhao M.D., Dong J., Li Y.L., Jiang L.B. Injectable Mussel-Inspired highly adhesive hydrogel with exosomes for endogenous cell recruitment and cartilage defect regeneration // *Biomaterials*. – 2021. – V.278. – P.121169.
4. Rial R., Liu Z., Messina P., Ruso J.M. Role of nanostructured materials in hard tissue engineering // *Advances in colloid and interface science*. – 2022. – V.304. – P.102682.
5. Lee M., Seo D., Park J., Lee S.H., Jeon J., Kim W., Kim J., Yang H.S., Lee J.Y. Wet tissue adhesive polymeric powder hydrogels for skeletal muscle regeneration // *Bioactive materials*. – 2024. – V.40. – Pp.334-344.
6. Wonski B.T., Fisher B., Lam M.T. hydrogel coating optimization to augment engineered soft tissue mechanics in tissue-engineered blood vessels // *Bioengineering*. – 2023. – V.10, №7. – P.780.
7. Dhal J., Ghovvati M., Baidya A., Afshari R., Cetrulo C.L. Jr., Abdi R., Annabi N. A stretchable, electroconductive tissue adhesive for the treatment of neural injury // *Bioengineering & translational medicine*. – 2024. – V.9, №5. – Pp.1-14.
8. Nam S., Mooney D. Polymeric Tissue Adhesives // *Chemical Reviews*. – 2021. – V.121, №18. – Pp.11336-11384.
9. Li Q., Song W., Li J., Ma C., Zhao X., Jiao J., Mrowczynski O., Webb B.S., Rizk E.B., Lu D., Liu C. Bioinspired super-strong aqueous synthetic tissue adhesives // *Matter*. – 2022. – V.5, №3. – Pp.933-956.
10. Khunmanee S., Jeong Y., Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications // *Journal of tissue engineering*. – 2017. – V.8. – Pp.1-16.
11. Mahardawi B., Jiaranuchart S., Rochanavibhata S., Siriawat K., Mattheos N., Pimkhaokham A. Cyanoacrylate tissue adhesive versus silk sutures for mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis // *Clinical oral investigations*. – 2024. – V.28, №3. – P.180.
12. Zhang D., Mei L., Hao Y., Yi B., Hu J., Wang D., Zhao Y., Wang Z., Huang H., Xu Y., Deng X. et al. A hydrogel-based first-aid tissue adhesive with effective hemostasis and anti-bacteria for trauma emergency management // *Biomaterials research*. – 2023. – V.27, №1. – P.56.
13. Ullah S., Chen X. Fabrication, applications and challenges of natural biomaterials in tissue engineering // *Applied Materials Today*. – 2020. – V.20. – P.100656.

References

1. Shokrani H., Shokrani A., Seidi F., Munir M.T., Rabiee N., Fatahi Y., Kucinska-Lipka J., Saeb M.R. [Biomedical engineering of polysaccharide-based tissue adhesives: Recent advances and future direction]. *Carbohydrate polymers*, 2022, vol.295, p.119787.
2. Guo S., Ren Y., Chang R., He Y., Zhang D., Guan F., Yao M. [Injectable self-healing adhesive chitosan hydrogel with antioxidative, antibacterial, and hemostatic activities for rapid hemostasis and skin wound healing]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, vol.14, no.30, pp.34455-34469.
3. Zhang F.X., Liu P., Ding W., Meng Q.B., Su D.H., Zhang Q.C., Lian R.X., Yu B.Q., Zhao M.D., Dong J., Li Y.L., Jiang L.B. [Injectable Mussel-Inspired highly adhesive hydrogel with exosomes for endogenous cell recruitment and cartilage defect regeneration]. *Biomaterials*, 2021, vol.278, p.121169.
4. Rial R., Liu Z., Messina P., Ruso J.M. [Role of nanostructured materials in hard tissue engineering]. *Advances in colloid and interface science*, 2022, vol.304, p.102682.
5. Lee M., Seo D., Park J., Lee S.H., Jeon J., Kim W., Kim J., Yang H.S., Lee J.Y. [Wet tissue adhesive polymeric powder hydrogels for skeletal muscle regeneration]. *Bioactive materials*, 2024, vol.40, pp.334-344.
6. Wonski B.T., Fisher B., Lam M.T. [Hydrogel coating optimization to augment engineered soft tissue mechanics in tissue-engineered blood vessels]. *Bioengineering*, 2023, vol.10, no.7, p.780.
7. Dhal J., Ghovvati M., Baidya A., Afshari R., Cetrulo C.L. Jr., Abdi R., Annabi N. [A stretchable, electroconductive tissue adhesive for the treatment of neural injury]. *Bioengineering & translational medicine*, 2024, vol.9, no.5, pp.1-14.
8. Nam S., Mooney D. [Polymeric Tissue Adhesives]. *Chemical Reviews*, 2021, vol.121, no.18, pp.11336-11384.
9. Li Q., Song W., Li J., Ma C., Zhao X., Jiao J., Mrowczynski O., Webb B.S., Rizk E.B., Lu D., Liu C. [Bioinspired super-strong aqueous synthetic tissue adhesives]. *Matter*, 2022, vol.5, no.3, pp.933-956.
10. Khunmanee S., Jeong Y., Park H. [Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications]. *Journal of tissue engineering*, 2017, vol.8, pp.1-16.
11. Mahardawi B., Jiaranuchart S., Rochanavibhata S., Siriawat K., Mattheos N., Pimkhaokham A. [Cyanoacrylate tissue adhesive versus silk sutures for mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis]. *Clinical oral investigations*, 2024, vol.28, no.3, p.180.
12. Zhang D., Mei L., Hao Y., Yi B., Hu J., Wang D., Zhao Y., Wang Z., Huang H., Xu Y., Deng X. et al. [A hydrogel-based first-aid tissue adhesive with effective hemostasis and anti-bacteria for trauma emergency management]. *Biomaterials research*, 2023, vol.27, no.1, p.56.
13. Ullah S., Chen X. [Fabrication, applications and challenges of natural biomaterials in tissue engineering]. *Applied Materials Today*, 2020, vol.20, p.100656.

14. Roberts I.V., Bukhary D., Valdivieso C.Y.L., Tirelli N. Fibrin matrices as (injectable) biomaterials: formation, clinical use, and molecular engineering // *Macromolecular bioscience*.– 2020.– V.20, №1.– P.1900283.
15. Goczynska P., Lasocka J., Lachert E. Fibrin glues – the current state of knowledge // *Journal of Transfusion Medicine*.– 2021.– V.14, №4.– Pp.214-224.
16. Cheikh A., Ajaja M.R., Rhazali H., Bouatia M., Benomar A., Slaoui A., Cherrah Y., Abouqal R., El Hassani A., Cheikhaoui Y. Contribution of fibrin glue in the surgery of cyanogenic and non-cyanogenic congenital cardiopathies: retrospective cohort study // *BMC cardiovascular disorders*.– 2019.– V.19, №1.– P.117.
17. Han G.Y., Hwang S.K., Cho K.H., Kim H.J., Cho C.S. Progress of tissue adhesives based on proteins and synthetic polymers // *Biomaterials research*.– 2023.– V.27, №1.– P.57.
18. Klykov O., Weller M.G. Quantification of N-hydroxysuccinimide and N-hydroxysulfosuccinimide by hydrophilic interaction chromatography (HILIC) // *Analytical Methods*.– 2015.– V.7.– P.6443.
19. Муратов Р.М., Межнева В.В., Абасов М.М. Гемостаз с применением клея «Биоклей-ЛАБ» при операциях на корне и восходящем отделе аорты // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2007.– Т.8, №2.– С.66-71.
20. Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.T., Lunkov A.P., Mysyakina I.S. Chitin/chitosan and its derivatives: fundamental problems and practical approaches // *Biochemistry*.– 2020.– V.85, №Suppl.1.–Pp.154-176.
21. Cassano R., Perri P., Scarcello E., Piro P., Sole R., Curcio F., Trombino S. Chitosan hemostatic dressings: properties and surgical application // *Polymers*.– 2024. V.16, №13.– P.1770.
22. Захарова В.А., Фидоровская Ю.С., Хлыстова Т.С., Кильдеева Н.Р. Производные альгиновой кислоты: особенности строения, свойства и перспективы использования в медицине // Промышленные процессы и технологии.– 2022.– Т.2, №5(7).– С.64-79.
23. Shi X., Fang Q., Ding M., Wu J., Ye F., Lv Z., Jin J. Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic *in vitro* study // *Journal of Biomaterials Applications*.– 2016.– V.30.– Pp.1092-1102.
24. Зуев В.В. Полимерные противораневые повязки.– Санкт-Петербург: НИУ ИТМО, 2023.– 72 с.
25. Bouten P.J.M., Zonjee M., Bender J., Yauw S.T.K., van Goor H., van Hest J.C.M., Hoogenboom R. The chemistry of tissue adhesive materials // *Progress in Polymer Science*.– 2014.– V.39, №7.– Pp.1375-1405.
26. Bochynska A.I., Hannink G., Buma P., Grijpma D.W. Adhesion of tissue glues to different biological substrates // *Polymers for Advanced Technologies*.– 2016.– V.28, №10.– Pp.1294-1298.
27. Полторацкая О.И. Медицинский клей Сульфакрилат // Украинский нейрохирургический журнал.– 2014.– №1.– С.66-69.
28. Sawhney A.S., Pathak C.P., Hubbell J.A. Bioerodible hydrogels based on photopolymerized poly(ethylene glycol)-co-poly (α -hydroxy acid) diacrylate macromers // *Macromolecules*.– 1993.– V.26.– Pp.581-587.
29. Kim K.D., Ramanathan D., Highsmith J., Lavelle W., Gerszten P., Vale F., Wright N. DuraSeal exact is a safe adjunctive treatment for durotomy in spine: postapproval study // *Global spine journal*.– 2019.– V.9, №3.– Pp.272-278.
14. Roberts I.V., Bukhary D., Valdivieso C.Y.L., Tirelli N. [Fibrin matrices as (injectable) biomaterials: formation, clinical use, and molecular engineering]. *Macromolecular bioscience*, 2020, vol.20, no.1, p.1900283.
15. Goczynska P., Lasocka J., Lachert E. [Fibrin glues - the current state of knowledge]. *Journal of Transfusion Medicine*, 2021, vol.14, no.4, pp.214-224.
16. Cheikh A., Ajaja M.R., Rhazali H., Bouatia M., Benomar A., Slaoui A., Cherrah Y., Abouqal R., El Hassani A., Cheikhaoui Y. [Contribution of fibrin glue in the surgery of cyanogenic and non-cyanogenic congenital cardiopathies: retrospective cohort study]. *BMC cardiovascular disorders*, 2019, vol.19, no.1, p.117.
17. Han G.Y., Hwang S.K., Cho K.H., Kim H.J., Cho C.S. [Progress of tissue adhesives based on proteins and synthetic polymers]. *Biomaterials research*, 2023, vol.27, №1, p.57.
18. Klykov O., Weller M.G. [Quantification of N-hydroxysuccinimide and N-hydroxysulfosuccinimide by hydrophilic interaction chromatography (HILIC)]. *Analytical Methods*, 2015, vol.7, p.6443.
19. Muratov R.M., Mezheva V.V., Abasov M.M. *Gemostaz s primeneniem kleya «BiokleyLAB» pri operatsiyakh na korne i voshodjashhem otdele aorty* [Hemostasis using «Bioclay-LAB» glue during operations on the root and ascending aorta]. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Byul. NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN* [Cardiovascular diseases. Bulletin of the A.N. Bakulev Center of the RAMS], 2007, vol.8, no.2, pp.66-71.
20. Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.T., Lunkov A.P., Mysyakina I.S. [Chitin/chitosan and its derivatives: fundamental problems and practical approaches]. *Biochemistry*, 2020, vol.85, no. Suppl.1, pp.154-176.
21. Cassano R., Perri P., Scarcello E., Piro P., Sole R., Curcio F., Trombino S. [Chitosan hemostatic dressings: properties and surgical application]. *Polymers*, 2024, vol.16, no.13, p.1770.
22. Zakharova V.A., Fidorovskaya Yu.S., Khlystova T.S., Kil'deeva N.R. *Proizvodnye al'ginovoy kisloty: osobennosti stroeniya, svoystva i perspektivy ispol'zovaniya v meditsine* [Alginic acid derivatives: structural features, properties and prospects for use in medicine]. *Promyshlennyye protsessy i tekhnologii* [Industrial processes and technologies], 2022, vol.2, no.5(7), pp.64-79.
23. Shi X., Fang Q., Ding M., Wu J., Ye F., Lv Z., Jin J. [Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic *in vitro* study]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2016, vol.30, pp.1092-1102.
24. Zuev V.V. *Polimernye protivoranevye povyazki* [Polymer anti-cancer dressings: a study guide]. Saint-Petersburg, NIU ITMO Publ., 2023, 72 p.
25. Bouten P.J.M., Zonjee M., Bender J., Yauw S.T.K., van Goor H., van Hest J.C.M., Hoogenboom R. [The chemistry of tissue adhesive materials]. *Progress in Polymer Science*, 2014, vol.39, no.7, pp.1375-1405.
26. Bochynska A.I., Hannink G., Buma P., Grijpma D.W. [Adhesion of tissue glues to different biological substrates]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2016, vol.28, no.10, pp.1294-1298.
27. Poltoratskaya O.I. *Meditsinskiy kley Sul'fakrilat* [Medical Glue Sulfacrylate]. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal* [Ukrainian Neurosurgical Journal], 2014, no.1, pp.66-69.
28. Sawhney A.S., Pathak C.P., Hubbell J.A. [Bioerodible hydrogels based on photopolymerized poly(ethylene glycol)-co-poly (α -hydroxy acid) diacrylate macromers]. *Macromolecules*, 1993, vol.26, pp.581-587.

30. Manavitehrani I., Fathi A., Badr H., Daly S.R., Shirazi A.N., Dehghani F. Biomedical applications of biodegradable polyesters // *Polymers*.– 2016.– V.8, №1.– P.20.
31. Schiariti M., Acerbi F., Broggi M., Tringali G., Raggi A., Broggi G., Ferroli P. Two alternative dural sealing techniques in posterior fossa surgery: (polylactide-co-glycolide) self-adhesive resorbable membrane versus polyethylene glycol hydrogel // *Surgical Neurology International*.– 2014.– V.5.– P.171.
32. Monaghan A., Joshi V., Rathinam S. The use of tissue patchtm to reduce the duration of air leak following lung volume reduction surgery // *Journal of Cardiothoracic Surgery*.– 2015.– V.10.– P.2015.
33. Bao Z., Gao M., Sun Y., Nian R., Xian M. The recent progress of tissue adhesives in design strategies, adhesive mechanism and applications // *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*.– 2020.– V.10.– Pp.1-11.
34. Bal-Ozturk A., Cecen B., Avcı-Adalı M., Topkaya S.N., Alarcin E., Yasayan G., Ethan Y.C. et al. Tissue adhesives: from research to clinical translation // *Nano today*.– 2021.– V.36.– P.101049.
35. Liu Y. Proteomic and transcriptomic insights into bio-adhesion mechanisms // *Journal of Proteome Research*.– 2020.– V.19, №4.– Pp.1810-1821.
36. Altintas S.H., Usumez A. Hplc analysis of hema released from two different adhesive systems // *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*.– 2009.– V.91, №2.– Pp.924-929.
37. Gulalp B., Seyhan T., Gursay S., Altınors M.N. Emergency wounds treated with cyanoacrylate and long-term results in pediatrics: a series of cases; what are the advantages and boards? // *BMC research notes*.– 2009.– V.2.– P.132.
38. Tang X., Wang Z., Dong N. Tissue adhesive combined with amniotic membrane adhering in the treatment of ocular burns // *Yan ke xue bao*.– 2005.– V.21, №2.– Pp.74-78.
39. Fuller C. Reduction of intraoperative air leaks with Progel in pulmonary resection: a comprehensive review // *Journal of cardiothoracic surgery*.– 2013.– V.8.– P.90.
40. Choudhary H., Rudy M.B., Dowling M.B., Raghavan S.R. Foams with enhanced rheology for stopping bleeding // *ACS applied materials & interfaces*.– 2021.– V.13, №12.– Pp.13958-13967.
41. Barbu B. A sustainable superglue for surgeries // *Chemical & engineering news*.– 2024.
42. Wang Y., Jia Y., Ren H., Lao C., Peng W., Feng B., Wang J. A mechanical, electrical dual autonomous self-healing multifunctional composite hydrogel // *Materials today. Bio*.– 2021.– V.12.– P.100138.
43. Chen M., Chen T., Bai J., He S., Luo M., Zeng Y., Peng W., Zhao Y., Wang J., Zhu X., Zhi W., Weng J., Zhang K., Zhang X. A nature-inspired versatile bio-adhesive // *Advanced healthcare materials*.– 2023.– V.12, №29.
44. Ahn Y., Jang Y., Selvapalam N., Yun G., Kim K. Supramolecular velcro for reversible underwater adhesion // *Angewandte Chemie*.– 2013.– V.52, №11.– Pp.3140-3144.
45. Sokolov A.S., Korabelnikova V.A., Ananikov V.P., Michurov D.A., Lozinsky V.I., Perekalin D.S. Photochemically induced formation of adhesive hydrogels from sodium alginate, acrylamide, and iron sandwich complexes // *Chem Commun*.– 2023.– V.59, №70.– Pp.10532-10535.
29. Kim K.D., Ramanathan D., Highsmith J., Lavelle W., Gerszten P., Vale F., Wright N. [DuraSeal exact is a safe adjunctive treatment for durotomy in spine: postapproval study]. *Global spine journal*, 2019, vol.9, no.3, pp.272-278.
30. Manavitehrani I., Fathi A., Badr H., Daly S.R., Shirazi A.N., Dehghani F. [Biomedical applications of biodegradable polyesters]. *Polymers*, 2016, vol.8, no.1, p. 20.
31. Schiariti M., Acerbi F., Broggi M., Tringali G., Raggi A., Broggi G., Ferroli P. [Two alternative dural sealing techniques in posterior fossa surgery: (polylactide-co-glycolide) self-adhesive resorbable membrane versus polyethylene glycol hydrogel]. *Surgical Neurology International*, 2014, vol.5, p. 171.
32. Monaghan A., Joshi V., Rathinam S. [The use of tissue patchtm to reduce the duration of air leak following lung volume reduction surgery]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2015, vol.10, p. 2015.
33. Bao Z., Gao M., Sun Y., Nian R., Xian M. [The recent progress of tissue adhesives in design strategies, adhesive mechanism and applications]. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 2020, vol.10, pp.1-11.
34. Bal-Ozturk A., Cecen B., Avcı-Adalı M., Topkaya S.N., Alarcin E., Yasayan G., Ethan Y.C. et al. [Tissue adhesives: from research to clinical translation]. *Nano today*, 2021, vol.36, p. 101049.
35. Liu Y. [Proteomic and transcriptomic insights into bio-adhesion mechanisms]. *Journal of Proteome Research*, 2020, vol.19, no.4, pp.1810-1821.
36. Altintas S.H., Usumez A. [Hplc analysis of hema released from two different adhesive systems]. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 2009, vol.91, no.2, pp.924-929.
37. Gulalp B., Seyhan T., Gursay S., Altınors M.N. [Emergency wounds treated with cyanoacrylate and long-term results in pediatrics: a series of cases; what are the advantages and boards?]. *BMC research notes*, 2009, vol.2, p. 132.
38. Tang X., Wang Z., Dong N. [Tissue adhesive combined with amniotic membrane adhering in the treatment of ocular burns]. *Yan ke xue bao*, 2005, vol.21, no.2, pp.74-78.
39. Fuller C. [Reduction of intraoperative air leaks with Progel in pulmonary resection: a comprehensive review]. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2013, vol.8, p. 90.
40. Choudhary H., Rudy M.B., Dowling M.B., Raghavan S.R. [Foams with enhanced rheology for stopping bleeding]. *ACS applied materials & interfaces*, 2021, vol.13, no.12, pp.13958-13967.
41. Barbu B. [A sustainable superglue for surgeries]. *Chemical & engineering news*, 2024.
42. Wang Y., Jia Y., Ren H., Lao C., Peng W., Feng B., Wang J. [A mechanical, electrical dual autonomous self-healing multifunctional composite hydrogel]. *Materials today. Bio*, 2021, vol.12, p.100138.
43. Chen M., Chen T., Bai J., He S., Luo M., Zeng Y., Peng W., Zhao Y., Wang J., Zhu X., Zhi W., Weng J., Zhang K., Zhang X. [A nature-inspired versatile bio-adhesive]. *Advanced healthcare materials*, 2023, vol.12, no.29.
44. Ahn Y., Jang Y., Selvapalam N., Yun G., Kim K. [Supramolecular velcro for reversible underwater adhesion]. *Angewandte Chemie*, 2013, vol.52, no.11, pp.3140-3144.
45. Sokolov A.S., Korabelnikova V.A., Ananikov V.P., Michurov D.A., Lozinsky V.I., Perekalin D.S. [Photochemically induced formation of adhesive hydrogels from sodium alginate, acrylamide, and iron sandwich complexes]. *Chem Commun*, 2023, vol.59, no.70, pp.10532-10535.