

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-157-165

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ИЗДЕЛИЯ ИЗ НАТУРАЛЬНОГО ШЕЛКА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.И. Подболотова, О.И. Агапова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Шелк благодаря своим уникальным физико-химическим и биологическим свойствам становится одним из ключевых материалов в современной биоинженерии и медицине. В данной обзорной статье обсуждаются основные компоненты шелка – фиброин и серицин, их структура и функциональные характеристики, а также их значение для создания биосовместимых и биodeградируемых материалов. Рассматриваются современные подходы к модификации шелка, включая физическую, химическую и генетическую модификацию, с целью улучшения его механических и биологических свойств. Особое внимание уделено применению шелка в тканевой инженерии, разработке медицинских имплантатов, систем контролируемой доставки лекарств и биосенсоров. В заключение обсуждаются перспективы дальнейших исследований шелка, направленных на создание инновационных биоматериалов для медицинских применений.

Ключевые слова: шелк, фиброин шелка, тканевая инженерия, регенеративная медицина.

BIODEGRADABLE SILK-BASED PRODUCTS FOR REGENERATIVE MEDICINE

E.I. Podbolotova, O.I. Agapova

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Silk is becoming one of the key materials in contemporary bioengineering and medicine due to its unique physico-chemical and biological properties. This review article discusses the main components of silk, fibroin and sericin, their structure and functional characteristics, as well as their importance in the production of biocompatible and biodegradable materials. Modern methods of modifying silk to enhance its mechanical and biological properties are considered, including physical, chemical, and genetic manipulation. The use of silk in tissue engineering, development of medical implants, controlled drug delivery systems, and biosensors is given particular consideration. In conclusion, the prospects for further silk research targeted at creating innovative biomaterials for medical applications are discussed.

Keywords: silk, silk fibroin, tissue engineering, regenerative medicine.

Шелк уже не одно столетие привлекает внимание ученых и исследователей благодаря своим уникальным свойствам и разнообразным применениям. В современном научном контексте интерес к шелку значительно возрос из-за его уникальных биологических, химических и физико-механических характеристик. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как биосовместимость, способность к биодеградации, механическая прочность и возможность функционализации, шелк стал важным материалом

для разработки различных медицинских изделий и биоинженерных конструкций.

КОМПЛЕКСНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Шелк является выдающимся примером натурального биополимера, обладающего исключительными физико-химическими свойствами, что делает его уникальным среди других волокон. Основные компоненты шелка, фиброин и серицин, определяют его структуру и функции, а их химический состав и

Для корреспонденции: Агапова Ольга Игоревна. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 5. Тел. (499) 190-66-19. E-mail: olya.agape@gmail.com

Corresponding author: Olga Agapova. Address: 5, Pehotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation. Phone: (499) 190-66-19. E-mail: olya.agape@gmail.com

взаимодействие играют ключевую роль в формировании и применении этого материала.

Фиброин является основным структурным компонентом шелка, отвечающим за его прочность и упругость [1]. Химическая структура фиброина представляет собой полипептид, состоящий из длинных цепочек аминокислот, которые формируют упорядоченные структуры в виде β -слоев (бета-листов). Эти β -слои создают прочные водородные связи между полипептидными цепочками, что придает фиброину его отличительные механические свойства [2]. Помимо β -листов в фиброине могут присутствовать аморфные участки, которые обеспечивают дополнительную гибкость материала. Структурные особенности фиброина включают межмолекулярные водородные связи, стабилизирующие его трехмерную структуру и придающие дополнительную прочность.

Фиброин состоит в основном из глицина, аланина и серина. Глицин составляет около 50% аминокислотной последовательности, что является ключевым для формирования тесно упакованных β -слоев. Аланин составляет примерно 30%, а серин – около 10% [3]. Высокое содержание глицина и аланина способствует образованию прочной и устойчивой формы. Высокая частота глицина и аланина в первичной структуре фиброина является ключевым фактором для формирования его уникальной вторичной структуры. Глицин, обладая самым коротким боковым радикалом (водород), позволяет полипептидным цепочкам плотно упаковываться и образовывать компактные структуры. Аланин с более длинным боковым радикалом (метильная группа) помогает стабилизировать и укреплять эти структуры.

Высокая прочность фиброина делает его идеальным материалом для создания шовных материалов и биосовместимых имплантатов, которые должны выдерживать механические нагрузки внутри тела [4]. Стоит также отметить эластичность фиброина. Эластичность обеспечивает комфорт при использовании материалов, а также позволяет имплантатам и швам приспособляться к движениям и изменениям в тканях [5].

Физико-химические характеристики фиброина играют ключевую роль в его применении. Эти характеристики включают водоотталкивающие свойства, устойчивость к химическим воздействиям и способность к образованию различных форм и структур. Фиброин обладает низкой гигроскопичностью [4], что помогает сохранить его прочность и стабильность в условиях, где влажность может быть проблемой. В медицинских применениях это свойство может быть особенно полезным для предотвращения инфицирования.

Устойчивость фиброина к химическим воздействиям также является важным аспектом. Фиброин обладает хорошей стойкостью к различным хими-

ческим веществам, включая некоторые кислоты и щелочи. Это свойство делает его подходящим для использования в медицинских продуктах, которые могут подвергаться контакту с различными химическими веществами и растворами. Из фиброина могут быть сформированы различные изделия, в том числе пленки, гели и шовные материалы, что расширяет его применение [6].

Серицин является вторым ключевым белком шелка и представляет собой водорастворимый белок, который служит связующим элементом между фиброиновыми волокнами. Серицин обладает аморфной структурой по сравнению с фиброином и содержит значительное количество полярных аминокислот, таких как серин, тирозин и аспарагиновая кислота. Эти аминокислоты способствуют образованию водородных связей и взаимодействию с молекулами воды, что и придает серицину его гидрофильные свойства [7, 8].

Серицин имеет сложную и не столь упорядоченную структуру по сравнению с фиброином. Он содержит большое количество гидрофильных аминокислот, которые взаимодействуют с водой и образуют водородные связи. Это взаимодействие делает серицин способным удерживать воду и образовывать гидрогели. Серицин служит как естественный клей, который связывает фиброиновые волокна и помогает формировать целостную структуру шелка.

Фиброин и серицин взаимодействуют друг с другом, образуя целостную и функционально эффективную структуру шелка [9]. В природных коконах шелка фиброиновые волокна образуют основную структуру, которая затем покрывается слоем серицина. Серицин связывает фиброиновые волокна, что обеспечивает их прочность и устойчивость, а также защищает от внешних воздействий.

Химический состав шелка определяет его использование в различных областях [10, 11]. Фиброиновые волокна, обладающие высокой прочностью и устойчивостью к внешним воздействиям, применяются в производстве перевязочных изделий, медицинских имплантатов, шовных материалов и других продуктов. Серицин с его гидрофильными свойствами используется в косметических и медицинских продуктах для улучшения увлажнения и адгезии.

Одним из ключевых преимуществ шелка является его биосовместимость [5]. Этот параметр является критическим для материалов, применяемых в медицинских и хирургических процедурах. Фиброин обладает способностью интегрироваться в биологические системы без значительных негативных реакций со стороны организма. Этот аспект фиброина обусловлен его природным происхождением и структурными характеристиками.

Фиброин шелка, будучи натуральным белком, легко распознается организмом как естественный ком-

понт, что снижает риск воспалительных реакций и отторжения [12]. При контакте с живыми тканями фиброин не вызывает выраженных иммунных ответов, таких как воспаление или аллергия. Это связано с тем, что фиброин обладает хорошей интеграцией с тканями и минимизирует механическое раздражение и токсичность [13].

Кроме того, фиброин шелка способствует образованию естественного слоя клеток, который помогает в заживлении и восстановлении тканей. Так, фиброинные пленки и скаффолды могут служить в качестве временных субстратов, на которых клетки растут и развиваются, обеспечивая подходящие условия для регенерации тканей [14, 15].

БИОДЕГРАДАЦИЯ

Биодеградация шелка является важным свойством, которое определяет его поведение в организме после имплантации. Биодеградация предполагает, что он может быть расщеплен и выведен из организма естественными биохимическими процессами благодаря действию ферментов и других биологических агентов, которые разрушают полипептидные цепочки [16].

Это свойство делает шелк подходящим для использования в медицинских имплантатах и других биоконструкциях, которые со временем рассасываются и заменяются естественными тканями. Таким образом, снижается необходимость в повторных хирургических вмешательствах и ускоряется восстановление пациента.

Кроме того, биодеградация шелковых изделий снижает риск долгосрочных воспалительных реакций и других негативных последствий. Шелк, как биодеградируемый материал, может применяться для создания временных структур, которые поддерживают функции до тех пор, пока организм не восстановит утраченные ткани.

Фиброин шелка подвергается контролируемой биодеградации, что позволяет точно управлять временем и скоростью этого процесса [17]. Для управления процессом биодеградации используются различные способы обработки, например, модификация его структуры или применение специальных добавок [52, 53]. На скорость биодеградации также могут влиять такие факторы, как температура, влажность, а также уровень ферментативной активности в тканях организма.

Следует также отметить, что серицин, второй белок шелка, тоже подвержен биодеградации. Исследования показали, что в отличие от фиброина, который обладает более плотной и устойчивой структурой, серицин растворим в воде и поэтому легче поддается биодеградации [54]. Это свойство делает его полезным для создания материалов, которые требуют более быстрого распада в организме.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Фиброин шелка находит широкое применение в тканевой инженерии, где используется для создания биосовместимых скаффолдов, поддерживающих рост и регенерацию тканей [18]. Благодаря своей структурной прочности и гибкости матриксы на основе фиброина шелка могут быть изготовлены в различных формах: пленки, скаффолды и гидрогели, которые имитируют естественную внеклеточную структуру тканей. Эти матриксы способствуют адгезии, пролиферации и дифференциации клеток, что делает их эффективными в регенерации кожи, костей, хрящей и других тканей. В исследованиях показано, что скаффолды из фиброина шелка поддерживают рост и миграцию клеток, в том числе фибробластов, остеобластов и хондроцитов, что способствует регенерации поврежденных тканей [14, 15, 19]. Кроме того, данный белок может быть модифицирован различными биологически активными молекулами, такими как факторы роста, что улучшает его взаимодействие с клетками и усиливает регенеративные процессы.

Примеры использования фиброина шелка в тканевой инженерии включают создание кожных покрытий для лечения ожогов и ран, а также костных и хрящевых заменителей [10, 14, 19]. Шелковые скаффолды и гидрогели могут быть использованы в качестве временных имплантатов для поддержки регенерации тканей после хирургических операций. В некоторых случаях они комбинируются с другими биоматериалами, например коллагеном или гиалуроновой кислотой, для улучшения их механических и биологических свойств. Также проводятся исследования по созданию трехмерных печатных конструкций на основе белков шелка, которые могут быть использованы для точной реконструкции сложных анатомических структур [20].

МЕДИЦИНСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ

Шелк активно используется в создании медицинских имплантатов [21]. Одним из наиболее известных примеров являются хирургические шовные материалы, которые обладают высокой прочностью и минимальной ответной реакцией организма [22]. В дополнение к шовному материалу белки шелка используются для разработки различных имплантатов, таких как скелетные фиксаторы, сосудистые протезы и устройства для восстановления нервных тканей. Биосовместимость и механическая прочность обеспечивают стабильную интеграцию этих имплантатов с биологическими тканями и их надежную работу в течение длительного времени.

Например, скелетные фиксаторы из фиброина шелка применяются для поддержки и стабилизации костных структур при лечении переломов и других повреждений костей [23, 24]. В отличие от традиционных металлических фиксаторов конструкции из шелка не подвержены коррозии и могут быть полностью биорезорбируемыми после завершения процесса заживления, что снижает риск долгосрочных осложнений и устраняет необходимость проведения повторных операций по удалению фиксаторов.

Сосудистые протезы из шелка разрабатываются для замены поврежденных или закупоренных кровеносных сосудов [25–27]. Шелк обладает отличными механическими свойствами и может быть обработан так, чтобы имитировать эластичность и прочность естественных сосудов. Кроме того, шелковые сосудистые протезы могут быть модифицированы для улучшения антикоагулянтных свойств, что снижает риск тромбообразования.

Для восстановления нервных тканей разрабатываются шелковые скаффолды, которые поддерживают рост и направленное восстановление нервных волокон [28]. Шелк может быть использован для создания микротрубок и других структур, направляющих рост аксонов, способствуя восстановлению функций после повреждений периферической нервной системы. В экспериментальных исследованиях показано, что имплантаты на основе белков шелка могут улучшать регенерацию нервных волокон, восстанавливая чувствительность и двигательную функцию у животных моделей [29–32].

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ

Контролируемая доставка лекарств является еще одной важной областью применения белков шелка в медицине. Микросферы и наночастицы из фиброина шелка могут использоваться для инкапсуляции и доставки различных лекарственных средств, включая антибактериальные агенты, противораковые препараты и белки. Уникальные свойства фиброина позволяют регулировать скорость высвобождения лекарств, обеспечивая устойчивую и контролируемую терапию [33, 34].

Например, фиброиновые наночастицы могут быть использованы для доставки противораковых препаратов непосредственно в опухолевые клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани и снижая побочные эффекты [35]. Кроме того, фиброиновые микросферы могут быть использованы для доставки вакцин, обеспечивая постепенное высвобождение антигенов и стимулируя устойчивый иммунный ответ [36, 37]. Это особенно важно для разработки вакцин против хронических инфекций и раковых заболеваний, где требуется длительная и стабильная стимуляция иммунной системы.

БИОСЕНСОРЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ УСТРОЙСТВА

В последнее время исследователи также рассматривают возможность использования шелка в создании биосенсоров и диагностических устройств. Благодаря своей биосовместимости и способности к функционализации шелк может служить основой для сенсоров, которые могут обнаруживать биомолекулы, патогены и другие важные аналитические мишени [38]. Такие сенсоры могут использоваться для диагностики заболеваний, мониторинга лечения и разработки персонализированных медицинских стратегий.

Примеры применения шелковых биосенсоров включают разработку устройств для мониторинга уровня глюкозы у пациентов с диабетом, детекции специфических биомаркеров для ранней диагностики раковых заболеваний и мониторинга состояния раневых поверхностей для предотвращения инфекций [39, 40]. Такие сенсоры могут использоваться не только в медицинских учреждениях, но и в домашних условиях, что повышает доступность и удобство диагностики для пациентов. Они также могут быть интегрированы в носимые медицинские устройства, обеспечивая постоянный мониторинг состояния пациента и своевременное обнаружение изменений [55].

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ШЕЛК

Генетически модифицированные шелкопряды могут производить шелк с добавлением функциональных пептидов и белков, таких как антибактериальные агенты или факторы роста [41]. Генетически модифицированный шелк может обладать улучшенными механическими и биологическими свойствами по сравнению с натуральным. Например, включение генов, кодирующих эластиноподобные пептиды, может повысить эластичность и прочность шелковых волокон [56]. Добавление антимикробных пептидов может сделать шелк устойчивым к бактериальным инфекциям [57].

Белки шелка также используются в создании композитных материалов с улучшенными свойствами. Комбинирование фиброина шелка с другими биоматериалами, такими как коллаген, хитозан или углеродные нанотрубки, позволяет создавать материалы с уникальными механическими и биологическими характеристиками [42–44]. Такие композиты могут использоваться в медицинских имплантатах, тканевой инженерии и биосенсорах. Так, композиты из фиброина шелка и углеродных нанотрубок могут использоваться для тканевой инженерии сердца [45].

Химическая модификация фиброина включает в себя добавление различных функциональных групп и молекул к его поверхности [46]. Например, мо-

дификация антибактериальными агентами может сделать его устойчивым к бактериальным инфекциям [47]. Модификация факторами роста и другими биологически активными молекулами может улучшить взаимодействие фиброина шелка с клетками и усилить регенеративные процессы. В исследованиях показано, что химически модифицированный фиброин может значительно улучшать приживление и регенерацию тканей [48].

Физическая модификация шелка включает в себя изменение его структуры и морфологии для улучшения механических и биологических свойств. Например, создание пористых структур может улучшить проницаемость и биосовместимость, что особенно важно для тканевой инженерии [49, 50]. Применение нанотехнологий позволяет создавать шелковые

наноструктуры с уникальными свойствами, такими как повышенная прочность и эластичность. Также показано, что физически модифицированный фиброин шелка может улучшать адгезию и пролиферацию клеток, что способствует регенерации тканей и заживлению ран.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ШЕЛКА И ИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Для наглядного сопоставления характеристик шелковых материалов в различных областях применения ниже представлена обзорная таблица. В ней приведены ключевые свойства и преимущества использования фиброина и других компонентов шелка

Таблица

Применение шелка в медицине и биотехнологиях Silk application in medicine and biotechnology

Область применения	Материал	Изделие	Результат	Метод изготовления	Статья
Тканевая инженерия	Фиброин	Мембраны для регенерации роговицы	Стимулирует рост клеток, поддерживает функциональную активность клеток	Метод полива	[14, 15]
Тканевая инженерия	Ткани из натурального шелка	Скаффолды для регенерации тканей	Поддержка регенерации тканей	Химическая обработка шелковых тканей	[18]
Тканевая инженерия	Фиброин	Скаффолды для регенерации костной ткани	Поддержка клеточного роста и регенерации	Метод полива, замораживание–оттаивание	[19]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Хирургические нити	Минимальная реакция организма	Антибактериальная обработка, плетение трубок из нитей	[22]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Сосудистые протезы	Улучшенная интеграция с тканями, превосходная биосовместимость	Электроспиннинг	[25]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Эндоваскулярные протезы	Надежность и долгосрочная стабильность	Плетение трубок из нитей, химическая обработка	[26]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Эластичные сосудистые протезы	Снижение риска тромбообразования	Плетение трубок из нитей, химическая обработка	[27]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Гидрогели для регенерации нервов	Улучшенная регенерация	Химическая модификация	[29]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Нанопроволоки для регенерации	Поддержка направленного роста	Электроспиннинг	[30]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Скаффолды нервов	Ускорение регенерации	3D-печать	[31]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Гидрогели со стволовыми клетками для регенерации мозга	Восстановление функций после инсульта	Интеграция клеток в гидрогели	[32]
Доставка лекарств	Наночастицы из фиброина	Инкапсуляция противораковых препаратов	Точная доставка, минимизация побочных эффектов	Инкапсуляция	[35]
Доставка лекарств	Фиброин	Микросферы для доставки ДНК-вакцин	Улучшенная иммуногенность	Инкапсуляция	[36]

Окончание таблицы

Область применения	Материал	Изделие	Результат	Метод изготовления	Статья
Доставка лекарств	Фиброин	Микроиглы для трансдермальной доставки вакцин	Эффективная и безболезненная доставка	Химическая обработка, заливка форм для формирования игл	[37]
Биосенсоры	Фиброин	Электрохимический биосенсор для мониторинга глюкозы	Непрерывный мониторинг уровня глюкозы	Химическая обработка, заливка форм для формирования игл	[39]
Биосенсоры	Фиброин	Цветометрические биосенсоры на устойчивых платформах	Точная диагностика, повторное использование	Химическая модификация	[40]
Генетически модифицированный шелк	Фиброин	Компоненты для повышения механических свойств	Улучшенные механические свойства	Использование трансгенных шелкопрядов	[41]
Тканевая инженерия	Фиброин	Композитные матрицы для регенерации костей	Улучшение адгезии и пролиферации клеток	Модификация наногидроксиапатитом и желатином	[42]
Тканевая инженерия	Фиброин	Матрицы для кардиомиоцитов	Улучшение функций кардиомиоцитов	Электроспиннинг	[45]
Химическая модификация	Фиброин	Модифицированный фиброин	Улучшенные свойства	Химическая модификация с помощью серина	[46]
Тканевая инженерия	Фиброин	Гидрогели для доставки факторов роста	Доставка факторов роста	Химическая обработка, УФ-облучение	[48]
Тканевая инженерия	Фиброин	Гидрогели для инженерии костной ткани	Улучшение свойств	Последовательное добавление и вымывание порогенов	[50]
Медицинские имплантаты	Фиброин Antheraea pernyi	Модифицированные имплантаты	Повышенная устойчивость к деградации	Ацилирование сукциниловым ангидридом	[52]
Фармакология	Наночастицы на основе фиброина	Нанокапсулы для доставки лекарств	Контролируемое высвобождение лекарственных средств	Самоорганизация фиброина в наноструктуры	[53]
Биосенсоры	Фиброин	Биосенсоры и носимые устройства	Постоянный мониторинг состояния здоровья	Формирование гибких пленок из фиброина	[55]
Генетически модифицированный шелк	Трансгенный шелк с антибактериальными пептидами	Антибактериальные шовные материалы	Устойчивость к бактериальным инфекциям	Генетическая модификация шелкопрядов	[57]

в тканевой инженерии, медицинских имплантатах, биосенсорах и системах доставки лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шелк и фиброин остаются одними из самых перспективных материалов для исследований и разработок в различных научных областях. Научный интерес к шелку продолжает расти, что обусловлено его уникальными свойствами и широкими возможностями для применения.

Одним из ключевых направлений является создание новых биомедицинских материалов. Например, на основе шелка и фиброина разрабатываются биоразлагаемые имплантаты, которые могут быть использованы для восстановления поврежденных

тканей и органов [51]. Также ведутся исследования по созданию новых типов перевязочных и шовных материалов с улучшенными механическими и регенерирующими свойствами [18].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Амирова ТШ, Ибрагимов АА, Назаров ОМ, Саминов ХН. Анализ структуры серицина и фиброина шелка. *Universum: химия и биология*. 2024; 1 (6): 28–31. Amirova TS, Ibragimov AA, Nazarov OM, Saminov KhN. Analysis of the structure of silk sericin and

- fibroin. *Universum: Chemistry and Biology*. 2024; 1 (6): 28–31. [In Russ, English abstract]. doi: 10.32743/UniChem.2024.120.6.17463.
2. Cheng Y, Koh LD, Li D, Ji B, Han MY, Zhang YW. On the strength of β -sheet crystallites of Bombyx mori silk fibroin. *J R Soc Interface*. 2014 Apr 30; 11 (96): 20140305. doi: 10.1098/rsif.2014.0305.
 3. Zhou CZ, Confalonieri F, Jacquet M, Perasso R, Li ZG, Janin J. Silk fibroin: structural implications of a remarkable amino acid sequence. *Proteins*. 2001 Aug 1; 44 (2): 119–122. doi: 10.1002/prot.1078. PMID: 11391774.
 4. Altman GH, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan RL, Chen J et al. Silk-based biomaterials. *Biomaterials*. 2003 Feb; 24 (3): 401–416. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00353-8. PMID: 12423595.
 5. Vepari C, Kaplan DL. Silk as a biomaterial. *Prog Polym Sci*. 2007; 32 (8–9): 991–1007. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013. PMID: 19543442.
 6. Rockwood DN, Preda RC, Yücel T, Wang X, Lovett ML, Kaplan DL. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. *Nat Protoc*. 2011 Sep 22; 6 (10): 1612–1631. doi: 10.1038/nprot.2011.379. PMID: 21959241.
 7. Lee HG, Jang MJ, Park BD, Um IC. Structural characteristics and properties of redissolved silk sericin. *Polymers (Basel)*. 2023 Aug 14; 15 (16): 3405. doi: 10.3390/polym15163405. PMID: 37631462.
 8. Kunz RI, Brancalhão RM, Ribeiro LF, Natali MR. Silkworm sericin: properties and biomedical applications. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 8175701. doi: 10.1155/2016/8175701.
 9. Du S, Zhang J, Zhou WT, Li QX, Greene GW, Zhu HJ et al. Interactions between fibroin and sericin proteins from *Antheraea pernyi* and *Bombyx mori* silk fibers. *J Colloid Interface Sci*. 2016 Sep 15; 478: 316–323. doi: 10.1016/j.jcis.2016.06.030. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27314644.
 10. Nguyen TP, Nguyen QV, Nguyen VH, Le TH, Huynh VQN, Vo DN et al. Silk fibroin-based biomaterials for biomedical applications: a review. *Polymers (Basel)*. 2019 Nov 24; 11 (12): 1933. doi: 10.3390/polym11121933. PMID: 31771251.
 11. Liu J, Shi L, Deng Y, Zou M, Cai B, Song Y et al. Silk sericin-based materials for biomedical applications. *Biomaterials*. 2022 Aug; 287: 121638. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121638. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35921729.
 12. Luangbudnark W, Viyoch J, Laupattarakasem W, Surakunprapha P, Laupattarakasem P. Properties and biocompatibility of chitosan and silk fibroin blend films for application in skin tissue engineering. *ScientificWorld-Journal*. 2012; 2012: 697201. doi: 10.1100/2012/697201. Epub 2012 May 22. PMID: 22701367.
 13. Ode Boni BO, Bakadia BM, Osi AR, Shi Z, Chen H, Gauthier M et al. Immune Response to Silk Sericin-Fibroin Composites: Potential immunogenic elements and alternatives for immunomodulation. *Macromol Biosci*. 2022 Jan; 22 (1): e2100292. doi: 10.1002/mabi.202100292. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34669251.
 14. Madden PW, Lai JN, George KA, Giovenco T, Harkin DG, Chirila TV. Human corneal endothelial cell growth on a silk fibroin membrane. *Biomaterials*. 2011 Jun; 32 (17): 4076–4084. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.034. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21427010.
 15. Liu J, Lawrence B, Liu A, Schwab I, Oliveira L, Rosenblatt M. Silk fibroin as a biomaterial substrate for corneal epithelial cell sheet generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (7): 4130–4138. doi: 10.1167/iovs.12-9876.
 16. Li G, Sun S. Silk fibroin-based biomaterials for tissue engineering applications. *Molecules*. 2022 Apr 25; 27 (9): 2757. doi: 10.3390/molecules27092757. PMID: 35566110.
 17. Lu Q, Zhang B, Li M, Zuo B, Kaplan DL, Huang Y et al. Degradation mechanism and control of silk fibroin. *Biomacromolecules*. 2011 Apr 11; 12 (4): 1080–1086. doi: 10.1021/bm101422j. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21361368.
 18. Сафонова ЛА, Боброва ММ, Ефимов АЕ, Агапова ОИ, Агапов ИИ. Биodeградируемые материалы на основе тканей из натурального шелка как перспективные скаффолды для тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 105–114. Safoanova LA, Bobrova MM, Efimov AE, Agapova OI, Agapov II. Biodegradable materials based on natural silk fabric as promising scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 105–114. [In Russ, English abstract].
 19. Котлярова МС, Архипова АЮ, Мойсенович АМ, Куликов ДА, Куликов АВ, Коньков АС и др. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина для регенерации костной ткани. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2017; 4: 222–228. Kotliarova MS, Arkhipova AY, Moysenovich AM, Kulikov DA, Kulikov AV, Kon'kov AS et al. Biodegradable scaffolds based on fibroin for bone tissue regeneration. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Series 16. Biology*. 2017; 4: 222–228. [In Russ, English abstract].
 20. Midha S, Ghosh S. Silk-based bioinks for 3D bioprinting. *Regenerative Medicine: Laboratory to Clinic*. 2017: 259–276. doi: 10.1007/978-981-10-3701-6_15.
 21. Shabbirahmed AM, Sekar R, Gomez LA, Sekhar MR, Hiruthyaswamy SP, Basavegowda N, Somu P. Recent developments of silk-based scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine applications: A special focus on the advancement of 3D printing. *Biomimetics*. 2023 Jan 16; 8 (1): 16. doi: 10.3390/biomimetics8010016.
 22. Chen X, Hou D, Wang L, Zhang Q, Zou J, Sun G. Antibacterial Surgical Silk Sutures Using a high-performance slow-release carrier coating system. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Oct 14; 7 (40): 22394–22403. doi: 10.1021/acsami.5b06239. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26378964.
 23. Foppiani JA, Taritsa IC, Foster L, Patel A, Hernandez Alvarez A, Lee D et al. Redefining surgical materials: applications of silk fibroin in osteofixation and fracture repair. *Biomimetics (Basel)*. 2024 May 11; 9 (5): 286. doi: 10.3390/biomimetics9050286. PMID: 38786496.

24. Ding Z, Cheng W, Mia MS, Lu Q. Silk biomaterials for bone tissue engineering. *Macromol Biosci.* 2021 Aug; 21 (8): e2100153. doi: 10.1002/mabi.202.
25. Settembrini A, Buongiovanni G, Settembrini P, Alesandrino A, Freddi G, Vettor G, Martelli E. In vivo evaluation of silk fibroin small-diameter vascular grafts: state of art of preclinical studies and animal models. *Front Surg.* 2023 May 26; 10: 1090565. doi: 10.3389/fsurg.2023.1090565.
26. Liu Z, Li G, Zheng Z, Li Y, Han Y, Kaplan DL et al. Silk fibroin-based woven endovascular prosthesis with heparin surface modification. *J Mater Sci Mater Med.* 2018 Apr 12; 29 (4): 46. doi: 10.1007/s10856-018-6055-3. PMID: 29651619.
27. Tanaka T, Abe Y, Cheng CJ, Tanaka R, Naito A, Asakura T. Development of small-diameter elastin-silk fibroin vascular grafts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Jan 14; 8: 622220. doi: 10.3389/fbioe.2020.622220. PMID: 33585421.
28. Millesi F, Weiss T, Radtke C. Silk biomaterials in peripheral nerve tissue engineering. *Advances in Silk Biomaterials.* 2020: 107–128. doi: 10.1007/978-3-030-06217-0_5-1.
29. Gu X, Chen X, Tang X, Zhou Z, Huang T, Yang Y et al. Pure-silk fibroin hydrogel with stable aligned micro-pattern toward peripheral nerve regeneration. *Nanotechnology Reviews.* 2021; 10: 10–19. doi: 10.1515/nt-rev-2021-0002.
30. Zhang F, Liu R, Zuo B, Qin J. Electrospun silk fibroin nanofiber tubes for peripheral nerve regeneration. *4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE).* 2010: 1–4. doi: 10.1109/ICBBE.2010.5514821.
31. Jiang JP, Liu XY, Zhao F, Zhu X, Li XY, Niu XG et al. Three-dimensional bioprinting collagen/silk fibroin scaffold combined with neural stem cells promotes nerve regeneration after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2020 May; 15 (5): 959–968. doi: 10.4103/1673-5374.268974. Erratum in: *Neural Regen Res.* 2020 Oct; 15 (10): 1961. doi: 10.4103/1673-5374.280332. PMID: 31719263.
32. Fernández-García L, Pérez-Rigueiro J, Martínez-Murillo R, Panetsos F, Ramos M, Guinea GV et al. Cortical reshaping and functional recovery induced by silk fibroin hydrogels-encapsulated stem cells implanted in stroke animals. *Front Cell Neurosci.* 2018 Sep 6; 12: 296. doi: 10.3389/fncel.2018.00296. PMID: 30237762.
33. Pritchard EM, Kaplan DL. Silk fibroin biomaterials for controlled release drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011 Jun; 8 (6): 797–811. doi: 10.1517/17425247.2011.568936. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21453189.
34. Rajendra P, Nidamanuri B, Balan A, Venkatachalam S, Jawahar N. A review on structure, preparation and applications of silk fibroin-based nano-drug delivery systems. *J Nanoparticle Res.* 2022; 24: 55. doi: 10.1007/s11051-022-05526-z.
35. Kucharczyk K, Florczak A, Deptuch T, Penderecka K, Jastrzebska K, Mackiewicz A et al. Drug affinity and targeted delivery: double functionalization of silk spheres for controlled doxorubicin delivery into Her2-positive cancer cells. *J Nanobiotechnology.* 2020 Mar 30; 18 (1): 56. doi: 10.1186/s12951-020-00609-2. PMID: 32228620.
36. Liu Y, Lv Z, Zhang C, Zhu X, Shi T, Zhong S et al. Preparation and immunogenicity of silk fibroin/chitosan microspheres for DNA vaccine delivery against infectious bursal disease virus. *Shengwu Gongcheng Xuebao / Chinese Journal of Biotechnology.* 2014; 30 (3): 393–403. doi: 10.13345/j.cjb.130344.
37. Stinson JA, Raja WK, Lee S, Kim HB, Diwan I, Tutunjian S et al. Silk fibroin microneedles for transdermal vaccine delivery. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017 Mar 13; 3 (3): 360–369. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00515. Epub 2017 Jan 17. PMID: 33465933.
38. Ru M, Hai AM, Wang L, Yan S, Zhang Q. Recent progress in silk-based biosensors. *Int J Biol Macromol.* 2023 Jan 1; 224: 422–436. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.134. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270404.
39. Zhao L, Wen Z, Jiang F, Zheng Z, Lu S. Silk/polyols/GOD microneedle based electrochemical biosensor for continuous glucose monitoring. *RSC Adv.* 2020 Feb 10; 10 (11): 6163–6171. doi: 10.1039/c9ra10374k. PMID: 35496012.
40. Márquez A, Santiago S, Dos Santos MV, Aznar-Cervantes SD, Domínguez C, Omenetto FG et al. Reusable colorimetric biosensors on sustainable silk-based platforms. *ACS Appl Bio Mater.* 2024 Feb 19; 7 (2): 853–862. doi: 10.1021/acsabm.3c00872. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38270977.
41. Dai X, Ye X, Shi L, Yu S, Wang X, Zhong B. High mechanical property silk produced by transgenic silkworms expressing the Drosophila Dumpy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024 Feb 12; 12: 1359587. doi: 10.3389/fbioe.2024.1359587. PMID: 38410165.
42. Мойсенович ММ, Архипова АЮ, Орлова АА, Друцкая МС, Волкова СВ, Захаров СЕ и др. Композитные матрицы на основе фиброина шелка, желатина и гидроксипатита для регенеративной медицины и культивирования клеток в трехмерной культуре. *Acta Naturae.* 2014; 6 (1): 103–109. Moisenovich MM, Arkhipova AY, Orlova AA, Drutskaya MS, Volkova SV, Zacharov SE et al. Composite scaffolds containig silk fibroin, gelatin, and hydroxyapatite for bone tissue regeneration and 3D cell culturing. *Acta Naturae.* 2014; 6 (1): 103–109. [In Russ, English abstract].
43. Li F, Zheng Z, Luo T, Liu J, Wu J, Wang X et al. Silk microfiber-reinforced silk composite scaffolds: fabrication, mechanical properties, and cytocompatibility. *J Mater Sci.* 2016; 51: 7121–7131. doi: 10.1007/s10853-015-9613-9.
44. Li ZH, Ji S, Wang YZ, Shen XC, Liang H. Silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering. *Front Mater Sci.* 2013; 7: 217–234. doi: 10.1007/s11706-013-0214-8.
45. Zhao G, Zhang X, Li B, Huang G, Xu F, Zhang X. Solvent-free fabrication of carbon nanotube/silk fibroin electrospun matrices for enhancing cardiomyocyte functionalities. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020 Mar 9; 6 (3): 1630–1640. doi: 10.1021/acsbiomaterials.9b01682. Epub 2020 Feb 3. PMID: 33455382.

46. Liu X, Xia Q, Zhou J, Zhang Y, Ju H, Deng Z. Chemical modification of silk fibroin through serine amino acid residues. *Materials (Basel)*. 2022 Jun 22; 15 (13): 4399. doi: 10.3390/ma15134399. PMID: 35806524.
47. Ghalei S, Handa H. A review on antibacterial silk fibroin-based biomaterials: current state and prospects. *Mater Today Chem*. 2022 Mar; 23: 100673. doi: 10.1016/j.mtchem.2021.100673. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34901586.
48. Fathi-Achachelouei M, Keskin D, Bat E, Vrana NE, Tezcaner A. Dual growth factor delivery using PLGA nanoparticles in silk fibroin/PEGDMA hydrogels for articular cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 Jul; 108 (5): 2041–2062. doi: 10.1002/jbm.b.34544. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31872975.
49. Xiao M, Yao J, Shao Z, Chen X. Silk-based 3D porous scaffolds for tissue engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2024 May 13; 10 (5): 2827–2840. doi: 10.1021/acsbomaterials.4c00373. Epub 2024 May 1. PMID: 38690985.
50. Burger D, Beaumont M, Rosenau T, Tamada Y. Porous silk fibroin/cellulose hydrogels for bone tissue engineering via a novel combined process based on sequential regeneration and porogen leaching. *Molecules*. 2020 Nov 3; 25 (21): 5097. doi: 10.3390/molecules25215097. PMID: 33153040.
51. Ma L, Dong W, Lai E, Wang J. Silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Apr 25; 12: 1381838. doi: 10.3389/fbioe.2024.1381838.
52. Dai X, Li X, Zhang C, Wang L, Ma C, Yang W, Li M. Acylation modification of *Antheraea pernyi* silk fibroin using succinic anhydride and its effects on enzymatic degradation behavior. *J Chem*. 2013. doi: 10.1155/2013/640913.
53. Lu Q, Zhu HS, Zhang CC, Zhang F, Zhang B, Kaplan DL. Silk self-assembly mechanisms and control from thermodynamics to kinetics. *Biomacromolecules*. 2012; 13: 826–832.
54. Балтаева ММ, Бабаджанова ДД, Эшчанов ХО. Серичин и его значение. *Universum: технические науки*. 2022; 1 (94): 89–92. Baltayeva MM, Babadjanova DD, Eshchanov KO. Sericin and its meaning. *Universum: tekhnicheskie nauki*. 2022; 1 (94): 89–92. [In Russ, English abstract].
55. Song Y, Hu C, Wang Z, Wang L. Silk-based wearable devices for health monitoring and medical treatment. *iScience*. 2024 Mar 27; 27 (5): 109604. doi: 10.1016/j.isci.2024.109604.
56. Shen X, Shi H, Wei H, Wu B, Xia Q, Yeo J, Huang W. Engineering natural and recombinant silks for sustainable biodevices. *Front Chem*. 2022; 10: 881028. doi: 10.3389/fchem.2022.881028.
57. Li Z, Jiang Y, Cao G, Li J, Xue R, Gong C. Construction of transgenic silkworm spinning antibacterial silk with fluorescence. *Mol Biol Rep*. 2015; 42 (1): 19–25. doi: 10.1007/s11033-014-3735.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 13.08.2024