

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-125-132

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ ШЕЛКОВЫХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

Е.И. Подболотова^{1, 2}, А.Р. Папутин^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, Е.А. Волкова¹, О.И. Агапова¹, А.Е. Ефимов¹, И.И. Агапов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

Шелк является перспективным природным биоматериалом, обладающим уникальным сочетанием механической прочности, биосовместимости и управляемой деградации, что делает его особенно привлекательным для создания скаффолдов для клинической практики. В данной работе исследовано влияние степени обработки шелковых тканей на морфологические и механические характеристики полученных скаффолдов. Установлено, что изменение режимов обработки позволяет получать материалы с заданными свойствами – от плотных и прочных до пористых и быстро биodeградирующих структур. Образцы с высокой плотностью («Фиброплен-Атлас») демонстрировали значительную механическую устойчивость и перспективны для применения в хирургии зон с высокой нагрузкой (связки, фасции, сухожилия). Более рыхлые и пористые скаффолды («Фиброплен-Газ») характеризовались ускоренной деградацией и подходят для задач регенерации мягких тканей. Таким образом, полученные материалы демонстрируют потенциал для персонализированного подбора скаффолдов в зависимости от клинических задач, требующих определенного баланса между механической стабильностью и скоростью биодеструкции.

Ключевые слова: фиброин шелка, механические свойства, тканевая инженерия, биоматериалы.

SILK-BASED SCAFFOLDS FOR TISSUE ENGINEERING AND RECONSTRUCTIVE SURGERY: MECHANICAL AND STRUCTURAL PROPERTIES

E.I. Podbolotova^{1, 2}, A.R. Pashutin^{1, 2}, N.V. Grudinina¹, E.A. Volkova¹, O.I. Agapova¹, A.E. Efimov¹, I.I. Agapov¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

Silk is a promising natural biomaterial that combines mechanical strength, biocompatibility, and controlled biodegradation, making it highly suitable for scaffold creation for clinical practice. This study investigates how different processing methods influence the morphological and mechanical characteristics of silk-based scaffolds. The findings showed that varying the processing conditions facilitates the production of materials with tailored properties, ranging from dense, mechanically robust structures to porous, rapidly degradable scaffolds. High-density samples (Fibropen-Atlas) exhibited substantial mechanical stability, making them promising candidates for surgical applications in mechanically demanding areas such as ligaments, fascia, and tendons. In contrast, more porous scaffolds (Fibropen-Gas) demonstrated accelerated biodegradation, which is advantageous for soft tissue regeneration. These results highlight the potential of silk scaffolds for personalized applications, where the balance between mechanical stability and biodegradation rate can be adjusted according to specific clinical needs.

Keywords: silk fibroin, mechanical properties, tissue engineering, biomaterials.

Для корреспонденции: Агапов Игорь Иванович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

Corresponding author: Igor Agapov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается стремительное развитие биомедицинских технологий, направленных на восстановление и замену поврежденных тканей и органов. Ключевым элементом в этих технологиях являются биоматериалы, которые служат основой для создания имплантатов, скаффолдов и других медицинских изделий. Эффективность использования таких материалов определяется их биосовместимостью, биоразлагаемостью, и что особенно важно, механическими свойствами, такими как прочность, эластичность и устойчивость к физиологическим нагрузкам, соответствующими требованиям конкретных клинических применений [1, 2]. Эти свойства напрямую влияют на интеграцию имплантата в тканевую среду, его функциональную долговечность и эффективность регенерации [3, 4].

Например, в области регенеративной медицины и тканевой инженерии скаффолды должны обладать механической стабильностью, достаточной для сохранения архитектуры дефекта и обеспечения клеточной поддержки до завершения регенеративных процессов. При этом требуемый уровень прочности существенно варьирует в зависимости от анатомической локализации: для замещения сухожилий, связок или фасциальных структур необходимы плотные и прочные материалы с длительным временем резорбции, в то время как в тканевой инженерии предпочтительны более эластичные и быстро разрушающиеся матрицы [5, 6].

Фиброин шелка, извлекаемый из коконов тутового шелкопряда *Bombyx mori*, представляет собой перспективный природный полимер, активно исследуемый в последние годы как основа для создания биосовместимых и биоразлагаемых матриц в регенеративной медицине и тканевой инженерии [7–10]. Высокая механическая прочность, возможность модификации, а также отсутствие иммуногенности делают шелк универсальным материалом для широкого спектра медицинских применений – от замещения тканей до временных матриц, способствующих восстановлению собственных биологических структур [11].

Фиброин шелка представляет собой макромолекулу с упорядоченной архитектурой, в которой чередуются участки с высокой степенью кристалличности (в основном β -структуры) и менее упорядоченные аморфные зоны. Кристаллические области формируют прочный структурный каркас, обеспечивая высокую механическую прочность и устойчивость к биодеградации, тогда как аморфные участки отвечают за гибкость и эластичность материала [12]. Баланс между этими доменами определяет совокупные физико-механические характеристики фиброина,

которые могут целенаправленно регулироваться за счет изменения условий обработки.

Фиброин не вызывает выраженной воспалительной реакции *in vivo* и способствует клеточной адгезии и пролиферации, особенно при дополнительной модификации поверхности или включении биологически активных компонентов [13–17].

Одним из ключевых преимуществ шелка является его универсальность и технологическая гибкость: изменение условий обработки (например, растворителей, времени экстракции, термической и механической модификации) позволяет целенаправленно варьировать морфологию, степень кристалличности, пористость, скорость биодеградации и механические параметры материала [18, 19]. Благодаря такому контролю над свойствами скаффолды из натурального шелка могут быть адаптированы под широкий спектр клинических задач.

Настоящее исследование направлено на установление взаимосвязи между степенью обработки шелковых тканевых скаффолдов и изменением их механических и морфологических характеристик. Основная цель – определить, каким образом различные варианты подготовки материала влияют на свойства получаемых скаффолдов, с тем чтобы обосновать выбор оптимальных параметров для создания биоматериалов, соответствующих требованиям различных клинических сценариев. Это позволит целенаправленно подбирать тип скаффолда – от прочных, медленно резорбируемых конструкций до пористых и быстро биодеградируемых матриц – в зависимости от специфики предполагаемого применения в хирургической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение образцов

Для получения биодеградируемых скаффолдов использовали ткани из натурального шелка (декларация о соответствии EAC N RU Д-CN.PA09.B.91575/23, Tianjin Textile Industrial Supply And Sale Co., Ltd, Китай). В исследовании применяли два типа шелковых тканей, отличающихся по плотности: 15 и 155 г/м². Образцы подготавливали согласно ранее описанным методам [20–22]. Процесс подготовки включал несколько стадий. Первоначально ткань кипятили на водяной бане в 0,25% водном растворе бикарбоната натрия в течение 40 минут, после чего тщательно промывали в дистиллированной воде. Далее проводили повторное кипячение в свежем растворе в течение 30 минут. Указанную процедуру повторяли три раза с целью полного удаления серицина. После обработки образцы сушили при комнатной температуре на воздухе до постоянного веса. Образцы обозначались как «Фиброплен-Газ» (15 г/м²) и «Фиброплен-Атлас»

(155 г/м²) и использовались в качестве модельных скаффолдов для последующего исследования.

Получение раствора

Очищенные ткани растворяли в смеси дистиллированной воды, 95% этанола и хлорида кальция (Sharlab S.L., Испания) в молярном соотношении 8 : 2 : 1 соответственно. Объем раствора рассчитывали из соотношения 1 мл реакционной смеси на 200 мг фиброина. Растворение проводили в закрытых пробирках при температуре 90 °С в течение 40 минут с постоянным перемешиванием до получения однородного раствора. Полученный раствор подвергали очистке от хлорида кальция и этанола методом диализа против дистиллированной воды. Диализ проводили при температуре 20 °С, осуществляя десятикратную смену воды с интервалами по 30 минут между заменами. После завершения диализа раствор дополнительно очищали от нерастворимых частиц путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут с использованием центрифуги SIGMA 6K10 2000W (Sigma, Германия). Полученный раствор использовался для масс-спектрометрического анализа с целью подтверждения его белкового состава, оценки чистоты и пригодности материала для дальнейшего применения.

Масс-спектрометрия

Аликвота раствора, содержащая 20 мкг общего белка, была высушена в центрифужном вакуумном концентраторе SpeedVac (Savant, Франция) и ресуспендирована в 20 мкл буфера, содержащего 100 mM Tris-HCl (pH 8,5), 1% дезоксихолата натрия, 10 mM TCEP и 20 mM 2-хлорацетамида. Смесь инкубировали при 85 °С в течение 10 минут с последующим охлаждением до комнатной температуры. К раствору добавляли 0,4 мкг трипсина в 10 мкл 100 mM Tris-HCl (pH 8,5), и реакционную смесь инкубировали при 37 °С на ночь. Реакцию останавливали добавлением равного объема 2% трифторацетата, после чего пептиды очищали методом твердофазной экстракции на микроколоне SDB-RPS StageTip, изготовленной из наконечника для автоматической пипетки и мембраны SDB-RPS (3M, США). Колонку последовательно промывали смесью 1% TFA с этилацетатом и 0,2% TFA, затем пептиды элюировали раствором, содержащим 5% гидроксида аммония и 60% ацетонитрила, после чего элюат высушивали досуха и хранили при –80 °С. Перед анализом пептиды растворяли в 0,1% TFA с 2% ацетонитрила в воде. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполняли с использованием системы Ultimate 3000 Nano LC (Thermo Fisher Scientific), соединенной с масс-спектрометром Orbitrap Lumos Tribrid (Thermo Fisher Scientific) через наноэлектроспрейный источник. Пептиды загружали на предколону, упакованную сорбентом Reprosil-Pur

C18-AQ 5 мкм, и разделяли на аналитической колонке из плавленого кварца, упакованной сорбентом Reprosil-PUR C18-AQ 1,9 мкм. Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре с использованием градиента растворителей: 0,1% муравьиной кислоты в воде (элюент А) и 80% ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислоты (элюент В). Пептиды элюировали линейным градиентом от 3% до 99% элюента В за 37 минут при скорости потока 500 нл/мин. Масс-спектрометр работал в режиме DDA с разрешением MS1 – 60 000, диапазоном 350–1600 m/z, фрагментацией HCD при энергии 30% и разрешением MS2 – 15 000. Обработка данных проводилась с помощью программ MaxQuant v. 2.4.2.0 и Perseus v. 2.0.10.0. Поиск осуществляли против базы белковых последовательностей *Bombyx mori* (Uniprot, версия от 04.2025) с использованием стандартных настроек MaxQuant, включая трипсиновую специфичность, максимум два пропущенных сайта гидролиза, переменные модификации Met (окисление) и N-концевое ацетилирование, фиксированное карбамидометилирование Cys, порог FDR 1% на уровне пептидов и белков. Дальнейший анализ выполняли в программе Perseus, где из результатов исключали контаминанты, реверсные последовательности и белки, идентифицированные только по сайту. Для относительной количественной оценки использовали алгоритм relative iBAQ.

Получение модифицированных образцов

Образцы «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» подвергали инкубации в водно-спиртовом растворе хлорида кальция (CaCl₂) в молярном соотношении CaCl₂ : этанол : вода = 1 : 2 : 8 при температуре 46 °С. Обработку проводили до полной потери тканью целостности. Время, необходимое для полной деструкции, составляло 7 часов для образцов «Фиброплен-Газ» и 4,5 часа для «Фиброплен-Атлас». Его принимали за 100% деструкции. На основании этих значений рассчитывали время инкубации, соответствующее различным степеням деструкции (20, 40, 60 и 80%). По завершении обработки образцы тщательно промывали дистиллированной водой для удаления остатков реактивов и сушили при комнатной температуре на воздухе до постоянного веса. Скаффолды стерилизовали при 126 °С на протяжении 30 минут в автоклаве Sanyo MLS-3020U (Sanyo, Япония). Полученные скаффолды с разной степенью обработки обозначали числовыми индексами, соответствующими проценту деструкции ткани.

Сканирующая электронная микроскопия

Для сравнения структурных особенностей образцов с разной степенью обработки и выявления изменений поверхности и микроструктуры, возникающих в результате модификации тканей, образцы изучали

методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы подвергали обезвоживанию путем последовательного переноса в растворы этанола с возрастающей концентрацией – 10, 20, 50, 70 и 95%, по 30 минут в каждом растворе. После этого образцы наносили на предметное стекло и сушили в вакууме в течение 1 часа с использованием камеры системы напыления с ротационным насосом Q150R ES (Quorum Technologies, Великобритания). Высушенные образцы покрывали слоем золота толщиной 5 нм в атмосфере аргона при ионном токе 20 мА и давлении 1 мбар с использованием той же системы Q150R ES (Quorum Technologies, Великобритания). Анализ проводили с помощью растрового электронного микроскопа Tescan Vega3 SBU (Tescan, Чехия) при напряжении 30 кВ. Съемка осуществлялась с использованием программного обеспечения VegaTC (Tescan, Чехия).

Механические свойства образцов

Для оценки прочностных характеристик шелковых образцов проводили испытания на растяжение с использованием универсальной разрывной машины И1158М-2 (Точприбор, Россия). От каждого типа ткани подготавливали по пять прямоугольных образцов размером 8×2,5 см. Образцы закрепляли в зажимах прибора и подвергали растяжению при скорости 50 мм/мин до момента их разрушения. В процессе испытаний фиксировали зависимость между прикладываемой нагрузкой и деформацией. По максимальной нагрузке и соответствующему удлинению рассчитывали прочность на разрыв.

Обработка данных

Все количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Значения считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Обработка данных и построение графиков проводились с использованием программы OriginPro (OriginLab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масс-спектрометрический анализ

При помощи масс-спектрометрического анализа образца раствора фиброина, полученного из ткани атласа, отмытой от серицина, было обнаружено 50 групп белковых последовательностей шелка вида *Bombyx mori* (в соответствии с базой данных Uniprot, версия от 04.2025). Идентификация и квантификация белков с использованием программного пакета MaxQuant показала, что более 97% по молярной концентрации белков приходится на легкую

(42,3%) и тяжелую (48,8%) цепи фиброина, а также фиброгексамерин (Fibrohexamerin, P25) (6,1%), что соответствует нативному белковому составу раствора фиброина, получаемого из коконов *Bombyx mori*.

Результат указывает на высокую степень сохранности нативной структуры шелка и подтверждает, что раствор содержит преимущественно чистый фиброин. Таким образом, можно заключить, что применяемые тканевые матрицы после предварительной обработки сохраняют состав, характерный для природного фиброина, и могут использоваться в качестве основы для создания биосовместимых скаффолдов.

Морфология тканей

СЭМ-анализ образцов всех серий продемонстрировал четкую зависимость микроструктурных характеристик ткани от степени модификации. В образцах без обработки наблюдалась плотная, упорядоченная структура волокон. Волокна имели гладкую поверхность, сохраняли целостность и пространственную организацию, особенно выраженную в образцах с более плотным переплетением («Фиброплен-Атлас»). По мере увеличения степени обработки (от 20 до 80%) отмечались выраженные структурные изменения: поверхность волокон становилась шероховатой, появлялись признаки локальной деструкции, распушения, а также участки истончения. Формировались разрывы в волокнистой сети. При высокой степени модификации структура становилась менее упорядоченной, а ткань – более пористой и хрупкой (рис. 1).

Механические свойства

Испытания механических свойств образцов выявили значительные различия в прочностных характеристиках, что обусловлено различиями в плотности и структуре тканей. Образцы «Фиброплен-Атлас» (A0) продемонстрировали максимальную разрывную силу на уровне $34,67 \pm 2,80$ МПа (рис. 2), что значительно превосходит значения для образцов с различной степенью модификации (A20, A40, A60, A80), у которых прочность варьировала от $28,11 \pm 2,30$ до $15,04 \pm 1,30$ МПа. В случае менее плотной ткани «Фиброплен-Газ» максимальная разрывная сила была существенно ниже – $9,01 \pm 0,80$ МПа для необработанного образца (Г0), с уменьшением до $7,86 \pm 0,70$ МПа при максимальной степени модификации (Г80) (табл.).

Для образцов «Фиброплен-Атлас» была отмечена четкая и статистически значимая ($p < 0,05$) обратная зависимость прочности от степени обработки. С увеличением времени инкубации в растворе хлорида кальция и спиртовой смеси происходило постепенное снижение механической прочности, что указывает на структурную деградацию фиброиновой матрицы. Аналогичная тенденция наблюдалась и для

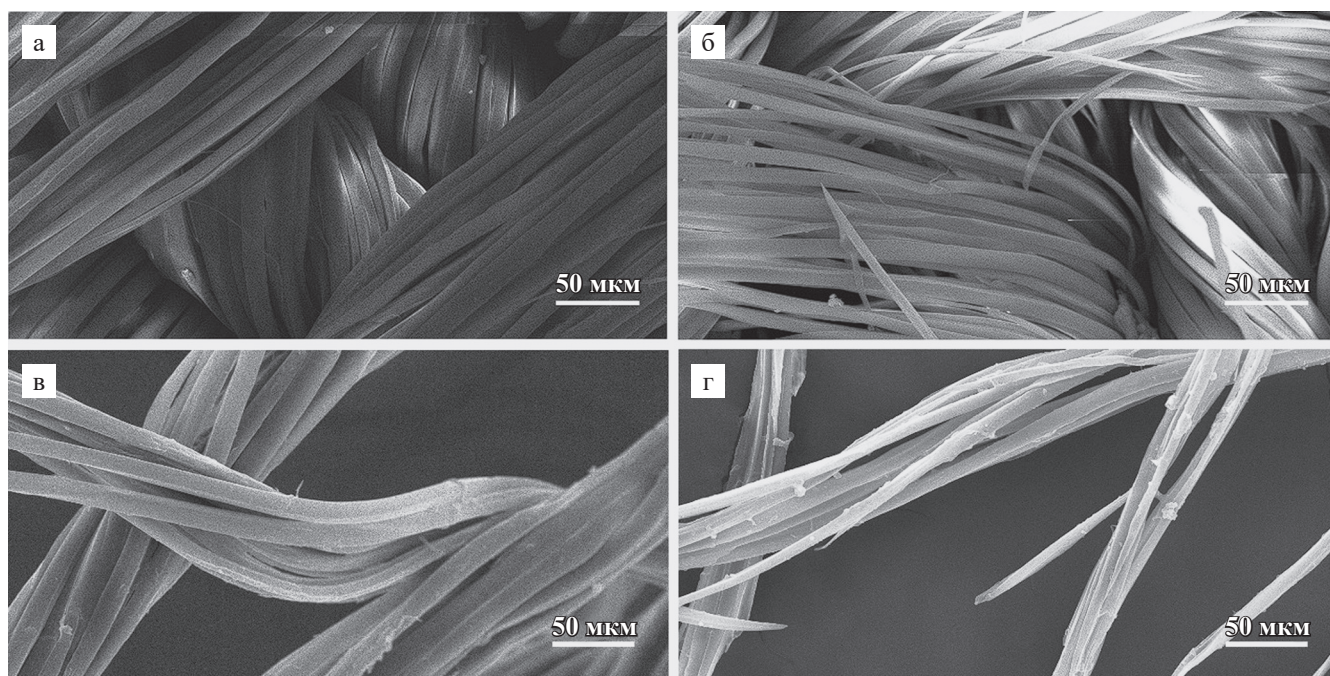


Рис. 1. Морфология поверхности шелковых тканей по данным СЭМ при различной степени обработки: а – «Фиброплен-Атлас»; б – «Фиброплен-Атлас 80»; в – «Фиброплен-Газ»; г – «Фиброплен-Газ 80»

Fig. 1. Surface morphology of silk fabrics at different processing levels, according to scanning electron microscopy (SEM): а – Fibroplen-Atlas; б – Fibroplen-Atlas 80; в – Fibroplen-Gas; г – Fibroplen-Gas 80

Таблица

Разрывная сила тканей в зависимости от степени модификации

Tensile strength of silk scaffolds at different degrees of modification

Образец	Разрывная сила, МПа
A0	$34,67 \pm 2,80$
A20	$28,11 \pm 2,30$
A40	$21,30 \pm 1,90$
A60	$17,68 \pm 1,50$
A80	$15,04 \pm 1,30$

Образец	Разрывная сила, МПа
Г0	$9,01 \pm 0,80$
Г20	$8,97 \pm 0,80$
Г40	$8,12 \pm 0,70$
Г60	$7,32 \pm 0,65$
Г80	$7,86 \pm 0,70$

«Фиброплен-Газ», хотя с учетом большей вариабельности данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение прочностных характеристик с увеличением степени обработки связано с частичной деструкцией белковой матрицы фиброина, что приводит к снижению механической стабильности скаффолдов. Такая тенденция хорошо согласуется с данными из литературы: например, недавние исследования [20, 22] продемонстрировали, что обработка шелка существенно уменьшает прочность материала, одновременно ускоряя его биodeградацию.

Образцы «Фиброплен-Атлас» с высокой плотностью демонстрируют лучшие механические свойства, что делает их пригодными для использования в хирургии при необходимости длительной механической поддержки тканей. Так, такие скаффолды могут

применяться для восстановления сухожилий, фасций и других структур, подвергающихся значительным нагрузкам, где требуется сохранение стабильности каркаса на протяжении длительного времени после операции, например, в ортопедии и реконструктивной хирургии. В частности, шелковые матрицы с высокой прочностью уже используются при лечении ротаторной манжеты плеча и хирургической реконструкции связок колена, где требуются длительная стабильность и сопротивление нагрузкам [23–26].

В то же время образцы «Фиброплен-Газ» с рыхлой и пористой структурой обладают меньшей механической прочностью, но более высокой скоростью биodeградации, что делает их оптимальными для хирургии мягких тканей. Такие материалы могут применяться в регенеративной медицине – например, для покрытия ран, лечения ожогов, а также в пластической хирургии при создании временных матриц для ускоренного роста эпителия и сосудов.

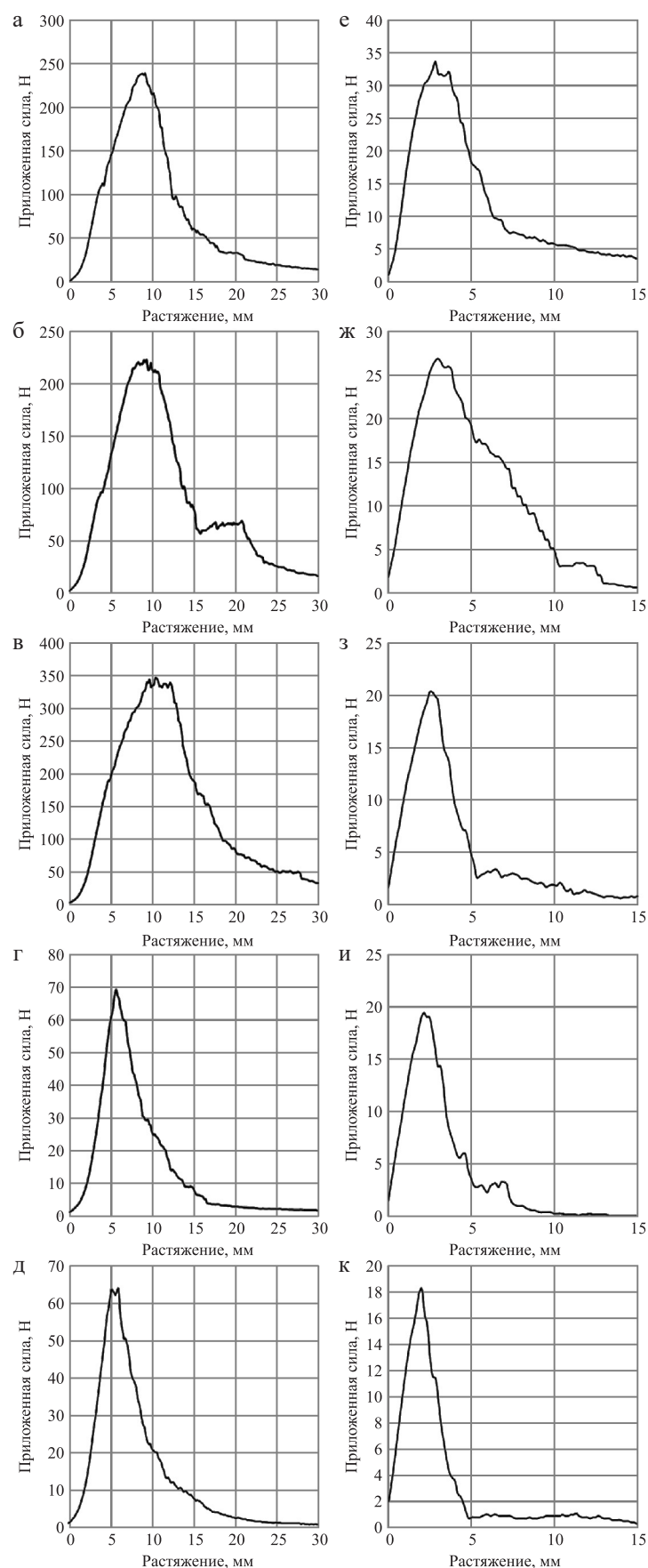


Рис. 2. График зависимости разрывной силы от времени от начала испытания для образцов А0–А80 (а–д) и Г0–Г80 (е–к). Максимальное значение принимается за силу разрыва ткани

Fig. 2. Dependence of breaking force on time from the start of testing for silk scaffold samples A0–A80 (a–d) and G0–G80 (e–k). The maximum recorded value is taken as the breaking force of the scaffold

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало, что физико-химическая обработка шелковых тканей оказывает значительное влияние на их морфологические и механические свойства, обуславливая формирование различных архитектурных типов скаффолдов. Варьирование параметров обработки позволило получить биоматериалы с контролируемой степенью деструкции белковой матрицы, что непосредственно отразилось на их прочностных характеристиках и предполагаемой кинетике биодеградации.

Скаффолды высокой плотности, полученные из материалов типа «Фиброплен-Атлас», характеризуются выраженной механической прочностью и структурной стабильностью, что обуславливает их перспективность для клинического применения в условиях, требующих длительной поддержки тканей. Напротив, образцы с менее плотной архитектурой («Фиброплен-Газ») демонстрируют сниженные показатели прочности, но повышенную скорость биодеградации, что делает их более подходящими для применения в области тканевой инженерии и регенеративной хирургии, включая лечение хронических ран, ожогов и создание матриц.

Таким образом, разработанные шелковые скаффолды обладают потенциалом для адаптивного применения в клинической практике, где выбор материала может осуществляться с учетом необходимых биомеханических требований и временных характеристик тканевой регенерации. Полученные результаты подтверждают возможность направленного регулирования свойств шелковых биоматериалов в зависимости от терапевтических задач.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Р.Х. Зиганшину за помощь в проведении масс-спектрометрических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang L, Wang C, Wu S, Fan Y, Li X. Influence of mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomater Sci*. 2020 May 21; 8 (10): 2714–2733. doi: 10.1039/d0bm00269k.
2. Binyamin G, Shafi BM, Mery CM. Biomaterials: A primer for surgeons. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Nov; 15 (4): 276–283. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.07.007.
3. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. 2011; 14 (3): 88–95. doi: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.

4. Efimov AE, Agapova OI, Safonova LA, Bobrova MM, Parfenov VA, Koudan EV et al. 3D scanning probe nanotomography of tissue spheroid fibroblasts interacting with electrospun polyurethane scaffold. *Express Polymer Letters*. 2019; 13 (7): 632–641. doi: 10.3144/expresspolymlett.2019.53.
5. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J*. 2008 Dec; 17 (Suppl 4): 467–479. doi: 10.1007/s00586-008-0745-3.
6. Suamte L, Tirkey A, Barman J, Jayasekhar Babu P. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. *Smart Materials in Manufacturing*. 2023; 1: 100011. doi: 10.1016/j.smmf.2022.100011.
7. Подболотова ЕИ, Агапова ОИ. Биodeградируемые изделия из натурального шелка для регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (4): 157–165. Podbolotova EI, Agapova OI. Biodegradable silk-based products for regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (4): 157–165. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-4-157-165.
8. Prokudina ES, Senokosova EA, Antonova LV, Krivkina EO, Velikanova EA, Akentieva TN et al. New Tissue-Engineered Vascular Matrix Based on Regenerated Silk Fibroin: *in vitro* Study. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2023; 15 (4): 41–48. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04. PMID: 38434192.
9. Mantry S, Silakabattini K, Das PK, Sankaraiah J, Barik CS, Panda S et al. Silk fibroin: An innovative protein macromolecule-based hydrogel/ scaffold revolutionizing breast cancer treatment and diagnosis – Mechanisms, advancements, and targeting capabilities. *Int J Biol Macromol*. 2025 Apr 5; 309 (Pt 2): 142870. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142870. PMID: 40194579.
10. Sun W, Gregory DA, Tomeh MA, Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2; 22 (3): 1499. doi: 10.3390/ijms22031499. PMID: 33540895.
11. De Giorgio G, Matera B, Vurro D, Manfredi E, Galstyan V, Tarabella G et al. Silk Fibroin Materials: Biomedical Applications and Perspectives. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Feb 9; 11 (2): 167. doi: 10.3390/bioengineering11020167. PMID: 38391652.
12. Qi Y, Wang H, Wei K, Yang Y, Zheng RY, Kim IS, Zhang KQ. A Review of Structure Construction of Silk Fibroin Biomaterials from Single Structures to Multi-Level Structures. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 3; 18 (3): 237. doi: 10.3390/ijms18030237. PMID: 28273799.
13. Tian Z, Chen H, Zhao P. Compliant immune response of silk-based biomaterials broadens application in wound treatment. *Front Pharmacol*. 2025 Feb 12; 16: 1548837. doi: 10.3389/fphar.2025.1548837.
14. Jacobsen MM, Li D, Rim NG, Backman D, Smith ML, Wong JY. Silk-fibronectin protein alloy fibres support cell adhesion and viability as a high strength, matrix fibre analogue. *Sci Rep*. 2017 Apr 5; 7: 45653. doi: 10.1038/srep45653.

15. Safonova L, Bobrova M, Efimov A, Lyundup A, Agapova O, Agapov I. A Comparative Analysis of the Structure and Biological Properties of Films and Microfibrous Scaffolds Based on Silk Fibroin. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 26; 13 (10): 1561. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101561>.
16. Safonova L, Bobrova M, Efimov A, Davydova L, Tenchurin T, Bogush V et al. Silk Fibroin/Spidroin Electrospun Scaffolds for Full-Thickness Skin Wound Healing in Rats. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 15; 13 (10): 1704. doi: 10.3390/pharmaceutics13101704.
17. Gavrilova NA, Borzenok SA, Revishchin AV, Tishchenko OE, Ostrovskiy DS, Bobrova MM et al. The effect of biodegradable silk fibroin-based scaffolds containing glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on the corneal regeneration process. *Int J Biol Macromol*. 2021 Aug 31; 185: 264–276. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.040.
18. Cao Y, Wang B. Biodegradation of Silk Biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2009 Mar 31; 10 (4): 1514–1524. doi: 10.3390/ijms10041514.
19. Koh LD, Cheng Y, Teng CP, Khin YW, Loh XJ, Tee SY et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015 Jul; 46: 86–110. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001.
20. Подболотова ЕИ, Папутин АР, Ефимов АЕ, Агапова ОИ, Агапов ИИ. Исследование *in vitro* деградации материалов на основе тканей из натурального шелка для регенеративной медицины. *Биотехнология*. 2024; 40 (3): 95–99. Podbolotova EI, Pashutin AR, Efimov AE, Agapova OI, Agapov II. In vitro Degradation Study of Tissue-Based Materials from Natural Silk for Regenerative Medicine. *Biomaterials*. 2024; 40 (3): 95–99. [In Russ, English abstract]. doi: 10.56304/S0234275824030104.
21. Агапов ИИ, Агапова ОИ, Ефимов АЕ, Соколов ДЮ, Боброва ММ, Сафонова ЛА. Способ получения биodeградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка. Патент на изобретение RU2653428 C1, 08.05.2018. Agapov II, Agapova OI, Efimov AE, Sokolov DYU, Bobrova MM, Safonova LA. Sposob polucheniya biodegradiruemykh skaffoldov na osnove tkaney iz natural'nogo shelka. Patent na izobretenie RU2653428 S1, 08.05.2018.
22. Agapov II, Podbolotova EI, Kirsanova LA, Grudin N, Pashutin AR, Agapova OI et al. In vitro and in vivo Biodegradation of Silk Fabric Scaffolds. *Dokl Biol Sci*. 2025 Feb; 520 (1): 34–37. doi: 10.1134/S0012496624600519.
23. Zheng Z, Ran J, Chen W, Hu Y, Zhu T, Chen X et al. Alignment of collagen fiber in knitted silk scaffold for functional massive rotator cuff repair. *Acta Biomater*. 2017 Mar 15; 51: 317–329. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.041. PMID: 28093363.
24. Chen X, Qi YY, Wang LL, Yin Z, Yin GL, Zou XH, Ouyang HW. Ligament regeneration using a knitted silk scaffold combined with collagen matrix. *Biomaterials*. 2008 Sep; 29 (27): 3683–3692. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.017.
25. Shang P, Xiang Y, Xing C, Chen S, Yuan F. Procyanidin-crosslinked gradient silk fibroin composite nanofiber scaffold with sandwich structure for rotator cuff repair. *Biomater Adv*. 2025 Apr; 169: 214183. doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214183.
26. Fan H, Liu H, Wang Y, Toh SL, Goh JC. Development of a silk cable-reinforced gelatin/silk fibroin hybrid scaffold for ligament tissue engineering. *Cell Transplant*. 2008; 17 (12): 1389–1401. doi: 10.3727/096368908787648047.

Статья поступила в редакцию 10.06.2025 г.

The article was submitted to the journal on 10.06.2025