Статья поступила в редакцию: 07.09.2026
Статья принята к публикации: 13.09.2026
Статья опубликована: 07.10.2026

УДК 577.112.85

Коллагеновые биоматериалы: структура, получение и современные направления биомедицинского применения

Махкамов Жавохир Нодирович
ассистент
Фармацевтический институт образования и исследований
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: jmaxkamov1010@gmail.com

Collagen biomaterials: structure, production and current directions of biomedical application

Makhkamov Javokhir
Institute of Pharmaceutical Education and Research
Uzbekistan, Tashkent

Аннотация

Цель настоящего обзора – систематизация современных представлений о структурно-биологических особенностях коллагена, источниках и технологиях его получения, а также критический анализ перспектив применения коллагенсодержащих биоматериалов в биомедицине. Методология работы основана на обзорно-аналитическом сопоставлении научных публикаций, представленных в библиографии статьи, с акцентом на исследования последних лет, посвящённые коллагеновым композитам, гидрогелям, скаффолдам, 3D-биопечати, функционализации и системам доставки биологически активных веществ. Показано, что биосовместимость, биоразлагаемость и способность коллагена формировать клеточно-совместимый внеклеточный матрикс определяют его ценность для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Рассмотрены животные и морские источники, кислотная и ферментативная экстракция, а также способы структурно-функциональной модификации. Сопоставление подходов показывает, что повышение механической стабильности и управляемости деградации обычно достигается сшиванием, композитной модификацией или архитектуризацией, тогда как биологическая эффективность определяется сохранением клеточной совместимости и введением функциональных компонентов. Особое внимание уделено коллаген-серебряным композитам, многослойным ламинатам, технологии ускоренной сборки TRACE и 3D-биопечати. Практическая значимость рассмотренных

Библиографическое описание: Махкамов Ж.Н. Коллагеновые биоматериалы: структура, получение и современные направления биомедицинского применения // Universum: химия и биология : электрон. научн. журн. 2026. 10(148). URL: https://7universum.com/ru/nature/archive/item/23392

подходов заключается в возможности создавать биоматериалы с регулируемыми механическими свойствами, архитектурой, биодеградацией и кинетикой высвобождения активных компонентов для лечения ран, ожогов и регенерации тканей.

Abstract

The aim of this review is to systematize current knowledge of the structural and biological features of collagen, its sources and production technologies, and to analyze the prospects for collagen-containing biomaterials in biomedicine. The methodology is based on a comparative analytical review of the scientific publications included in the article bibliography, with emphasis on recent studies of collagen composites, hydrogels, scaffolds, 3D bioprinting, functionalization, and delivery systems for biologically active substances. The analysis shows that collagen biocompatibility, biodegradability, and ability to form a cell-compatible extracellular matrix determine its value for regenerative medicine and tissue engineering. Traditional animal and alternative marine collagen sources, acid and enzymatic extraction, and approaches to structural and functional modification are considered. Current developments demonstrate a transition from native collagen used as a passive scaffold toward multifunctional composites combining antibacterial, regenerative, and pharmacological properties. Particular attention is paid to collagen-silver composites, multilayer laminates, the rapid collagen assembly TRACE technology, and 3D bioprinting. The practical significance of these approaches lies in the possibility of designing biomaterials with controllable mechanical properties, architecture, and release kinetics of active components for wound and burn treatment and tissue regeneration.

Ключевые слова: коллаген, биоматериалы, тканевая инженерия, регенеративная медицина, коллагеновые композиты, 3D-биопечать, раневые покрытия.

Keywords: collagen, biomaterials, tissue engineering, regenerative medicine, collagen composites, 3D bioprinting, wound dressings.

Введение

Коллаген – семейство структурных белков внеклеточного матрикса, обеспечивающих механическую прочность и организацию соединительных тканей и одновременно участвующих в клеточной адгезии, миграции и дифференцировке [10; 12]. Биосовместимость, биоразлагаемость и способность формировать волокнистые и трёхмерные структуры обусловили широкое применение коллагена в гидрогелях, мембранах, губках, скаффолдах и системах доставки лекарственных веществ [6; 11; 14; 15]. Однако животные источники связаны с вариабельностью сырья, потенциальными инфекционными и иммунологическими рисками и рядом культурных ограничений, что стимулирует развитие альтернативных источников и методов переработки [8; 9]. Современный вектор исследований направлен на переход от нативного коллагена как пассивного каркаса к функционализированным и архитектурированным материалам с регулируемыми физико-химическими и биологическими свойствами [2; 17]. Цель обзора – систематизировать сведения о структуре, источниках и получении коллагена и проанализировать современные направления его биомедицинского применения, включая регенеративную медицину, 3D-биопечать, доставку активных веществ и лечение ран.

Материалы и методы

Работа выполнена как обзорно-аналитическое исследование 17 источников, представленных в библиографии. Анализ охватывал сведения о структуре и биосинтезе коллагена, источниках и методах экстракции, формах и модификации биоматериалов, а также экспериментальные данные по регенерации тканей, 3D-биопечати, функционализированным композитам и раневым покрытиям. Приоритет отдавался публикациям 2021–2026 гг.; более ранние работы использованы для фундаментальных положений о семействе коллагенов и сравнительных данных по лечению ожогов [5; 7].

Результаты и обсуждение

Структура, биологическая роль и получение коллагена

Молекула коллагена образована тремя полипептидными α-цепями, формирующими тройную спираль с повторяющимся мотивом Gly-X-Y; глицин обеспечивает плотную упаковку цепей, а пролин и гидроксипролин участвуют в стабилизации структуры [7; 10]. Суперсемья человека включает 28 типов коллагена; наиболее значимы фибриллообразующие типы I, II, III, V и XI. Коллаген I преобладает в коже, костях, сухожилиях и связках, II — в хряще, III – в ретикулярных структурах и коже [7; 12]. Иерархическая организация фибрилл обеспечивает механическую устойчивость тканей, тогда как взаимодействие коллагена с клеточными рецепторами поддерживает адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку, что определяет его ценность для биомиметических материалов [2; 15].

Промышленный коллаген традиционно получают из кожи, костей и других богатых соединительной тканью побочных продуктов животного происхождения. Основные стадии включают предварительную обработку, кислотную, ферментативную или комбинированную экстракцию и очистку; применение пепсина повышает растворимость за счёт удаления телопептидных участков при необходимости сохранения тройной спирали [2; 8]. Альтернативой служит морское сырьё – кожа, чешуя, плавники и кости рыб; для его переработки применяют кислотную, ферментативную и ультразвуковую экстракцию [9]. Полученный белок формуют в растворы, волокна, мембраны, губки, гидрогели и скаффолды, а механические и функциональные свойства регулируют сшиванием, электроспиннингом и комбинированием с биополимерами или неорганическими компонентами [6; 15]. Денатурация и гидролиз дают желатин и коллагеновые пептиды с иными функциональными свойствами [7].

Коллагеновые материалы в регенеративной медицине и 3D-биопечати

Коллагеновые скаффолды и гидрогели создают клеточно-совместимое трёхмерное микроокружение и применяются для регенерации кожи, костной и хрящевой ткани [6; 11; 14]. Вместе с тем нативный коллаген характеризуется ограниченной механической стабильностью и сравнительно быстрой биодеградацией, поэтому его практическое использование часто требует сшивания, композитной модификации или архитектуризации [2;

17]. Эти вмешательства повышают устойчивость конструкции и позволяют вводить дополнительные функции, но одновременно усложняют состав материала и требуют контроля цитосовместимости продуктов модификации.

Технология TRACE ускоряет сборку коллагена I при физиологически совместимых условиях и обеспечивает формирование клеточных и бесклеточных конструкций, включая филаменты с разрешением менее 5 мкм [4]. Её преимущество состоит в использовании немодифицированного коллагена и высокой пространственной управляемости; при этом для клинической трансляции необходимы данные о долговременной механической стабильности и деградации. Пятислойные ламинаты, напротив, ориентированы на сочетание механической организации и контролируемой доставки активных веществ [3]. Таким образом, TRACE и многослойные системы решают разные задачи и не должны рассматриваться как взаимозаменяемые технологии.

Функционализация и доставка биологически активных веществ

Функционализация позволяет компенсировать отсутствие выраженной собственной антимикробной активности коллагена [16]. В работе Vasil’kov и др. наночастицы Ag размером 13,0 ± 3,5 нм обеспечивали ингибирование *Bacillus subtilis* (6,5 ± 0,4 мм), *Escherichia coli* (11,3 ± 0,7 мм) и *Aspergillus niger* (6,5 ± 0,4 мм) [13]. Преимуществом Ag-композита является выраженная антимикробная функция, однако усиление биологической активности должно оцениваться совместно с цитотоксичностью и дозозависимыми эффектами серебра; поэтому такая модификация требует более строгого контроля безопасности, чем нативная матрица.

Коллагеновые гидрогели, губки, мембраны и многослойные конструкции могут служить локальными носителями активных веществ [14; 16]. В ламинате Gaschik и др. сочетались ванкомицин, BMP-2 и SDF-1α, что позволяло объединять контроль инфекции, стимуляцию костеобразования и клеточный рекрутинг [3]. Основное преимущество многокомпонентных систем – возможность программировать несколько терапевтических функций, а ограничение – усложнение стандартизации состава, кинетики высвобождения и воспроизводимости. 3D-биопечать дополнительно обеспечивает пространственное размещение матрицы и компонентов, но предъявляет повышенные требования к реологии, стабильности и жизнеспособности клеток [16].

Применение при лечении ран и ожогов

Практический потенциал коллагеновых материалов подтверждается исследованиями раневых покрытий. На модели ожога IIIA степени коллагеновые матрицы из кожевенных отходов уменьшали площадь раны и нормализовали показатели окислительно-антиоксидантного баланса; наиболее выраженный эффект отмечен для варианта с кисломолочной композицией [1]. При ожоге IIIb степени коллаген-хитозановая повязка Kollakhit-Bol ускоряла формирование грануляционной и фиброзной ткани и переход воспаления к продуктивной фазе по сравнению с коллагеновой повязкой [5]. Эти данные

подтверждают, что композитная модификация способна усиливать репаративный эффект, однако прямое сравнение разных платформ ограничено различиями моделей, состава материалов и конечных точек исследований.

Сравнительная оценка основных подходов к модификации коллагеновых биоматериалов

Сопоставление рассмотренных подходов показывает, что выбор способа модификации коллагеновых биоматериалов определяется необходимым соотношением механической стабильности, скорости биодеградации и требуемой биологической эффективности. Нативные коллагеновые скаффолды и гидрогели обладают высокой биосовместимостью и создают благоприятное микроокружение для адгезии, миграции и пролиферации клеток, однако их применение ограничивается сравнительно низкой механической стабильностью и достаточно быстрой деградацией. Поэтому для материалов, предназначенных для длительного сохранения формы и механической поддержки регенерирующей ткани, требуется дополнительное сшивание, создание композитных систем или изменение пространственной архитектуры материала [2; 6; 11; 14; 15].

Технология TRACE представляет иной подход к регулированию свойств коллагеновых конструкций. Ускоренная сборка коллагена I в условиях макромолекулярного crowding позволяет формировать пространственно организованные структуры из немодифицированного белка и получать филаменты с разрешением менее 5 мкм [4]. Существенным преимуществом данного метода является возможность сочетания управляемого формообразования с сохранением природных взаимодействий коллагена с клетками. В то же время его преимущество заключается прежде всего в контроле процесса сборки и архитектуры материала, тогда как приведённые в рассматриваемом исследовании данные не позволяют напрямую количественно сопоставить скорость биодеградации TRACE-конструкций с другими типами коллагеновых материалов. Это следует учитывать при оценке перспектив их длительного применения *in vivo*.

Многослойные коллагеновые ламинаты позволяют регулировать механические характеристики материала и одновременно управлять включением и высвобождением биологически активных веществ. В частности, введение ванкомицина, BMP-2 и SDF-1α обеспечивает сочетание антибактериального действия, стимуляции костеобразования и привлечения клеток [3]. По сравнению с однокомпонентными коллагеновыми матрицами многослойная организация расширяет возможности функционального управления материалом, однако усложняет его структуру и технологию изготовления. Скорость деградации и высвобождения активных компонентов при этом зависит от состава и организации отдельных слоёв, поэтому данные параметры должны оптимизироваться применительно к конкретной клинической задаче.

Другим направлением является функционализация коллагена компонентами, обеспечивающими дополнительную биологическую активность. Так, введение наночастиц серебра позволяет компенсировать отсутствие выраженного собственного антимикробного действия коллагена. Исследованный Ag-содержащий композит проявлял ингибирующую активность в отношении *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Aspergillus niger* [13]. Преимуществом такого подхода является сочетание структурной функции коллагеновой

матрицы с антимикробным эффектом. Вместе с тем повышение функциональной активности не должно рассматриваться изолированно от биосовместимости: концентрация и характер распределения наночастиц требуют контроля вследствие потенциального цитотоксического действия функционального компонента.

3D-биопечать и создание коллагеновых композитов обеспечивают наиболее широкие возможности управления геометрией, пористостью и пространственным распределением компонентов конструкции [16]. Это позволяет адаптировать материал к конкретному тканевому дефекту и сочетать структурную поддержку с дополнительными антибактериальными, противовоспалительными, антиоксидантными или остеогенными функциями. Однако увеличение сложности состава и архитектуры одновременно повышает требования к воспроизводимости процесса, контролю механических характеристик и согласованию скорости деградации материала со скоростью формирования новой ткани.

Таким образом, рассмотренные способы модификации нельзя однозначно ранжировать по эффективности. Нативный коллаген обеспечивает благоприятную биологическую среду, но характеризуется ограниченной механической устойчивостью; TRACE расширяет возможности контролируемого формообразования без глубокой химической модификации белка; многослойные ламинаты позволяют сочетать механическую функцию с регулируемой доставкой активных веществ; Ag-композиты усиливают антимикробные свойства, но требуют контроля безопасности; 3D-печатные композиты предоставляют наиболее широкие возможности архитектуризации, одновременно усложняя технологию получения. Следовательно, перспективность конкретной модификации должна оцениваться не по отдельному показателю, а по совокупности механической стабильности, кинетики биодеградации, биологической эффективности и технологической воспроизводимости.

Заключение

Коллаген сочетает биосовместимость, биоразлагаемость и способность поддерживать клеточное микроокружение, что сохраняет его ключевое значение для регенеративной медицины. Сравнительный анализ показывает, что сшивание и архитектуризация прежде всего повышают механическую стабильность и управляемость деградации, тогда как функционализация усиливает антибактериальную, регенеративную или фармакологическую активность. Однако рост функциональности сопровождается усложнением состава, стандартизации и оценки безопасности. Поэтому перспективно целевое проектирование материала под конкретную клиническую задачу с одновременным контролем механических свойств, биодеградации и биологической эффективности. Дальнейшие исследования должны быть направлены на унификацию сравнительных испытаний, стандартизацию сырья и масштабирование технологий получения пространственно организованных материалов.

Список литературы

1. Лебедева С.Н, Тыхеев А.А, Шалбуев Д.В, Тумурова Т.Б, Баяржаргал М, Жамсаранова С.Д. Оценка репаративной эффективности коллагеновых матриц на модели термического ожога. Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(1):220–231. doi:10.29413/ABS. 2022–7.1.25.

2. Amirrah IN, et al. A comprehensive review on collagen type I development of biomaterials for tissue engineering: from biosynthesis to bioscaffold. Biomedicines. 2022;10(9):2307. doi: 10.3390/biomedicines10092307.
3. Gaschik T, Eßbach C, Fischer D, Nickel D, Ritz U. Scalable multi-layer collagen laminates for regenerative medicine. Biomater Adv. 2025;177:214422. doi:10.1016/j.bioadv.2025.214422.
4. Gong X, Wen Z, Liang Z, Xiao H, Lee S, Rossello-Martinez A, et al. Instant assembly of collagen for tissue engineering and bioprinting. Nat Mater. 2025;24(8):1307–1318. doi:10.1038/s41563-025-02241-7.
5. Kirichenko A.K, Bolshakov I.N, Ali-Riza A.E, Vlasov A.A. Morphological study of burn wound healing with the use of collagen-chitosan wound dressing. Bull Exp Biol Med. 2013;154(5): 692–696. doi:10.1007/s10517-013-2232-1. PMID:23658900.
6. Rezvani Ghomi E, Nourbakhsh N, Akbari Kenari M, Zare M, Ramakrishna S. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2021;109(12): 1986. – 1999. – DOI: 10.1002/jbm.b.34881.
7. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a004978. doi: 10.1101/cshperspect.a004978.
8. Salim NV, Madhan B, Glattauer V, Ramshaw JAM. Comprehensive review on collagen extraction from food by-products and waste as a value-added material. Int J Biol Macromol. 2024;278(Pt 1):134374. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.134374.
9. Shaik MI, Rahman SHA, Yusri AS, Ismail-Fitry MR, Kumar NSS, Sarbon NM. A review on the processing technique, physicochemical, and bioactive properties of marine collagen. J Food Sci. 2024;89(9):5205–5229. doi:10.1111/1750–3841.17273.
10. Shenoy M, Sayed Abdul N, Qamar Z, Al Bahri BM, Al Ghalayini KZK, Kakti A. Collagen structure, synthesis, and its applications: a systematic review. Cureus. 2022;14(5):e24856. doi: 10.7759/cureus.24856.
11. Sowbhagya R, Muktha H, Ramakrishnaiah TN, et al. Collagen as the extracellular matrix biomaterials in the arena of medical sciences. Tissue Cell. 2024;90:102497. doi:10.1016/j.tice. 2024.102497.
12. Tseomashko N.E., Rai M., Vasil’kov Al.Yu. New hybrid materials for wound cover dressings. Chapter 12, Editor(s): Mahendra Rai, Carolina Alves dos Santos. Biopolymer-Based Nano Films, Elsevier, 2021, Pages 203–245,, doi:10.1016/B978-0-12-823381-8.00007-7.
13. Vasil'kov A, Tseomashko N, Tretyakova A, Abidova A, Butenko I, Pereyaslavtsev A, et al. Wound Coating Collagen-Based Composites with Ag Nanoparticles: Synthesis, Structure and Biological Activity. Coatings. 2023;13(8):1315. doi:10.3390/coatings13081315.
14. Wang Y, Wang Z, Dong Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(3):1132–1150. doi:10.1021/acsbiomaterials.2c00730.
15. Wosicka-Frąckowiak H, Poniedziałek K, Woźny S, Kuprianowicz M, Nyga M, Jadach B, et al. Collagen and its derivatives serving biomedical purposes: a review. Polymers (Basel). 2024;16(18):2668. doi:10.3390/polym16182668.

16. Zheng L, Tseomashko N, Voronova A, Vasil'kov A, Hu X, Wang X. Recent advances of collagen composite biomaterials for biomedical engineering: antibacterial functionalization and 3D-printed architecturalization. Collagen Leather. 2024;6:22. doi:10.1186/s42825-024-00164-8.
17. Zheng L, Su Y, Li S, Li X, Zhang Y, Tseomashko N.E, Azimova S.S, Wang X. Injectable multifunctional sponges with rough sieve structure and efficient shape-recoverability for small-sized penetrating wound // Journal of Colloid and Interface Science. – 2026. – DOI: 10.1016/j.jcis.2025.138896.

References

1. Lebedeva S.N., Tykheev A.A., Shalbuev D.V., Tumurova T.B., Bayarzhalgal M., Zhamsaranova S.D. Evaluation of the reparative efficacy of collagen matrices in a thermal burn model // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Vol. 7. – P. 220–231. – DOI: 10.29413/ABS.2022–7.1.25. (In Russ.)
2. Amirrah I.N., et al. A comprehensive review on collagen type I development of biomaterials for tissue engineering: from biosynthesis to bioscaffold. Biomedicines. – 2022. – № 10 (9). – P. 2307. –doi:10.3390/biomedicines10092307.
3. Gaschik T, Eßbach C, Fischer D, Nickel D, Ritz U. Scalable multi-layer collagen laminates for regenerative medicine // Biomaterials Advances. – 2025. – Vol. 177. – DOI: 10.1016/j.bioadv.2025.214422.
4. Gong X., Wen Z., Liang Z., Xiao H., Lee S., Rossello-Martinez A. et al. Instant assembly of collagen for tissue engineering and bioprinting // Nature Materials. – 2025. – Vol. 24. – P. 1307–1318. – DOI: 10.1038/s41563-025-02241-7.
5. Kirichenko A.K.Bolshakov I.N., Ali-Riza A.E., Vlasov A.A. Morphological study of burn wound healing with the use of collagen-chitosan wound dressing // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 154. – P. 692–696. – DOI: 10.1007/s10517-013-2232-1.
6. Rezvani Ghomi E, Nourbakhsh N, Akbari Kenari M, Zare M, Ramakrishna S. Collagen-based biomaterials for biomedical applications // Journal of Biomedical Materials Research Part B. – 1999. – Vol. 109. – P. 1986–1999. – DOI: 10.1002/jbm.b.34881.
7. Ricard-Blum S. The collagen family // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2011. – Vol. 3. – Art. 004978. – DOI: 10.1101/cshperspect.a004978.
8. Salim N.V., Madhan B., Glattauer V., Ramshaw J.A.M. Comprehensive review on collagen extraction from food by-products and waste as a value-added material // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – Vol. 278, Pt. 1. – P. 134–374. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134374.
9. Shaik M.I., Rahman S.H.A., Yusri A.S., Ismail-Fitry M.R., Kumar N.S.S., Sarbon N.M. A review on the processing technique, physicochemical, and bioactive properties of marine collagen // Journal of Food Science. – 2024. – Vol. 89. – P. 5205–5229. – DOI: 10.1111/1750–3841.17273.

10. Shenoy M., Sayed Abdul N., Qamar Z., Al Bahri B.M., Al Ghalayini K.Z.K., Kakti A. Collagen structure, synthesis, and its applications: a systematic review // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – DOI: 10.7759/cureus.24856.
11. Sowbhagya R., Muktha H., Ramakrishnaiah T.N. et al. Collagen as the extracellular matrix biomaterials in the arena of medical sciences // Tissue and Cell. – 2024. – Vol. 90. – DOI: 10.1016/j.tice.2024.102497.
12. Tseomashko N.E., Rai M., Vasil’kov Al.Yu. New hybrid materials for wound cover dressings. Chapter 12 // Ed.: Mahendra Rai, Carolina Alves dos Santos. Biopolymer-Based Nano Films. – 2021. – P. 203–245. – DOI: 10.1016/B978-0-12-823381-8.00007-7.
13. Vasil'kov A., Tseomashko N., Tretyakova A., Abidova A., Butenko I., Pereyaslavtsev A. et al. Wound Coating Collagen-Based Composites with Ag Nanoparticles: Synthesis, Structure and Biological Activity // Coatings. – 2023. – Vol. 13. – DOI: 10.3390/coatings13081315.
14. Wang Y., Wang Z., Dong Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2023. – Vol. 9. – DOI: 10.1021/acsbiomaterials. 2c00730.
15. Wosicka-Frąckowiak H, Poniedziałek K, Woźny S, Kuprianowicz M, Nyga M, Jadach B, et al. Collagen and its derivatives serving biomedical purposes: a review // Polymers (Basel). – 2024. – Vol. 16. – DOI: 10.3390/polym16182668.
16. Zheng L., Su Y., Li S., Li X., Zhang Y., Tseomashko N.E., Azimova S.S., Wang X. Injectable multifunctional sponges with rough sieve structure and efficient shape-recoverability for small-sized penetrating wound // Journal of Colloid and Interface Science. – 2026. – Vol. 702, Pt. 1. – DOI: 10.1016/j.jcis.2025.138896.
17. Zheng L., Tseomashko N., Voronova A., Vasil'kov A. Hu X, Wang X. Recent advances of collagen composite biomaterials for biomedical engineering: antibacterial functionalization and 3D-printed architecturalization // Collagen Leather. – 2024. – Vol. 6. – DOI: 10.1186/ s42825-024-00164-8.