

СОВРЕМЕННЫЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

MODERN TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES AND THEIR APPLICATION IN SURGERY (LITERATURE REVIEW)

■ Денисов Артём Александрович
■ Липатов Вячеслав Александрович
■ Мишина Екатерина Сергеевна
■ Курский государственный медицинский университет

E-mail: denisovaa@kurskmu.net

■ Denisov Artyom Alexandrovich
■ Lipatov Vyacheslav Alexandrovich
■ Mishina Ekaterina Sergeevna
■ Kursk State Medical University

Резюме

Настоящий обзор посвящен описанию современных тканеинженерных конструкций, применяемых в хирургии, представлены их краткие характеристики, проанализированы преимущества и недостатки.

Ключевые слова: клеточные технологии, тканевая инженерия, матрикс, скаффолд-технологии, хирургия.

This review is devoted to the description of modern tissue-engineered structures used in surgery, their brief characteristics are presented, and their advantages and disadvantages are analyzed.

Key words: cellular technologies, tissue engineering, matrix, scaffold technologies, surgery.

Библиографическая ссылка на статью

Денисов А.А., Липатов В.А., Мишина Е.С. Современные тканеинженерные конструкции и их применение в хирургии (обзор литературы) // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 3. - С.62-66.

References to the article

Denisov A.A., Lipatov V.A., Mishina E.S. Modern tissue-engineered structures and their application in surgery (literature review) // Innova. - 2025. - T. 11. - № 3. - P.62-66.

Увеличение частоты хирургической патологии, коморбидность и иммунодефицитное состояние приводят к ухудшению регенерации и кратко повышают риск инфицирования поврежденных, в том числе, в результате операций на органах и тканях. Безусловно, проблема заживления послеоперационных ран имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение и тесно связана с понятием качества жизни пациентов, поскольку наличие длительно незаживающей раны тканей и органов вызывает дискомфорт и увеличивает время пребывания пациента в стационаре [1,2,3].

По мнению некоторых авторов, недостаток традиционных методов лечения часто может быть обусловлена локальным патологическим гомеостазом, который

обеспечивается собственными потенциальными регенеративными клетками человеческого организма для закрытия раневого дефекта [4]. Одним из альтернативных и перспективных компонентов комплексного лечения этой категории пациентов является местное применение клеточных технологий для стимуляции репаративной регенерации [5, 6].

Для решения вопроса формы доставки и фиксации колоний клеток к области патологического процесса предложено применение 3D конструкций (матриксов, скаффолдов) на основе различных полимеров. В настоящее время разработаны разные формы матриксов (губки, децецеллюляризированные материалы, гели, порошки, растворы). На их основе получают двухмерные и трехмерные скаффолды в виде ультратонких пленок,

мембран, губок [6, 7].

Губчатые матриксы обладают следующими важными характеристиками, такими как относительная прочность, пористость, высокая адгезивность, пластичность. В зависимости от способа их изготовления и условий применения размер пор вариабелен [8, 9]. Также в хирургии широко используются матриксы в форме геля. При изготовлении такого скаффолда важно учитывать, что стадию очистки стоит избегать, так как на данном этапе велика вероятность уничтожения активных форм роста и низкомолекулярных пептидов, которые обеспечивают биологическую активность материала. Так, например, выявлено, что возможно получение геля из подслизистой основы тонкой кишки свиньи, который будет поддерживать рост и дифференциацию разнообразия клеток *in vitro*. Однако, при использовании данной техники изготовления обязателен этап очистки материала, что приведёт к потере или резкому снижению числа биоактивных молекул. Гель-форма обеспечивает лёгкую доставку в анатомические зоны при помощи малоинвазивных методов. Скаффолд может транспортироваться специальными катетерами или иглоуправляемыми хирургическими методами. Хорошо показали себя в качестве скаффолдов гели на основе целлюлозы, благодаря своей биоинертности в совокупности с высокой выживаемостью культур клеток внутри них [10].

При использовании рассасывающейся мембраны потенцируется процесс репарации тканей, что позволяет её активно использовать в хирургической стоматологии при восстановительных операциях пародонта. Коллагеновые волокна, входящие в состав мембраны имеют особенности в составе и структуре, которые будут обеспечивать естественную длительную барьерную функцию [8, 11, 12].

Тканеинженерные матриксы в виде порошка сохраняют ультраструктурные и трехмерные особенности поверхности исходного материала. Так же возможно создание гибридных скаффолдов, если совместить подобную форму с синтетическими полимерными основами, что позволяет расширить механические и манипуляционные свойства последних [9, 10, 13].

Вышеописанные формы матриксов подразумевают наличие полимерной основы, которая обладает определенными свойствами. Материал для производства выбирают в

зависимости от цели и области применения будущего клеточного препарата. Традиционно широко распространено использование биополимеров и их мономеров. Они представляют собой нативные биологически активные вещества, которые оказывают влияние на адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток на таких матриксах. Сорбционная способность матриксов позволяет плотно заселять их клетками и имитировать высокогидратированное состояние естественных тканей. Разработка скаффолдов такого типа представляет особую ценность, так как структура данных биоконструкций – структуры натурального внеклеточного матрикса. Это способствует повышению тканеиндуктивных свойств скаффолда [14].

Природные материалы при имплантации *in vivo* способны потенцировать адгезию клеток, а также хемотаксисную реакцию, так как обладают способностью экспрессировать естественные биологические сигналы. Именно по данной причине, скаффолды такого вида являются наиболее предпочтительными, так как они легко перестраиваются клетками реципиента. Также при изготовлении данных скаффолдов их волокнистые свойства позволяют регулировать структуру и пористость [11, 15, 16].

Коллаген – представляет собой белок внеклеточного матрикса (фибриллярный белок), коллагеновые фибриллы являются основой соединительной ткани организма и отвечают за ее прочность и эластичность. Современные технологии позволяют изготавливать разнообразные формы матриксов путём обработки материала. Коллаген, как и все остальные материалы имеет как преимущества, так и недостатки. Данный материал является биоразлагаемым и имеет высокую скорость биодеградации. Также из недостатков можно отметить наличие пептидов с иммуногенными свойствами и низкие механические свойства для обеспечения каркасной функции матрикса [6].

Целлюлоза – полисахарид, который является основой строения клеточной стенки высших растений. Из преимуществ данного материала, как матрикса, можно отметить: высокую степень гидрофильности, способность к клеточной адгезии, повышенную степень прочности при растяжении, в сочетании с податливостью при механической обработке. Среди недостатков матриксов на основе целлюлозы можно отнести следующие: обладают сравнительно коротким периодом биодеградации, так как в организме человека

отсутствуют специфические ферменты для расщепления целлюлозы – гидролазы; в структуре самого материала нанофибриллы имеют высокую плотность, из-за которой ограничено заселение матрикса клетками [17]. В настоящее время применяются модифицированные производные целлюлозы, которые позволяют устранить имеющиеся недостатки. Примерами таких материалов являются: карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и др.

Фибронектин – структурный гликопротеин межклеточного вещества некоторых тканей. Он выполняет интегрирующую функцию межклеточного вещества и увеличивает клеточную адгезию. Преимущества фибронектина: отсутствие токсичности, контролируемая скорость биодеградации и воспалительной реакции [10, 18].

Хитозан – производное хитина, содержится в панцирях ракообразных (раки, крабы, креветки), целом ряде насекомых и членистоногих. Данный материал имеет ряд преимуществ, например, таких как биосовместимость, низкая вероятность развития местной реакции тканей, резорбируемость (подвергается деструкции гидролитическими ферментами, такими как лизоцим), нетоксичность и апирогенность (не выделяет токсических веществ при деградации, не способствует повышению температуры тела) [19]. В качестве недостатка выделяют низкий уровень механической прочности, а также неудовлетворительные манипуляционные характеристики (изделия на основе хитозана непластичны, что делает невозможным их широкое применение в особенности в труднодоступных областях). В настоящее время известно комбинированное средство, используемое в качестве матрикса, представляющий собой смесь коллагена с хитозаном в соотношении 1:1 [8, 10, 11]. Данный продукт позволит не только позитивировать механические свойства, но и уменьшить время биодеградации ($65\pm1,7$ дней), суммируя преимущества двух полимерных основ по сравнению с мономерными аналогами.

Желатин – денатурированная форма коллагена. Доказано, что трехмерный желатиновый матрикс повышает способность обеспечивать адгезию и рост мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) [10]. Однако у данного материала есть ряд недостатков, например, высокая вариабельность

скорости биодеградации, которая зависит от способа его получения, а также высокая по сравнению с коллагеном водорасторимость [12].

Альгинаты, агароза – полисахариды, источником которых являются красные и бурые морские водоросли. Сочетание данных материалов при использовании позволяет усилить их механические и адгезивные свойства. Также из преимуществ можно отметить достаточную для заселения и культивирования пористость матриц, изготовленных на основе альгината и агарозы, подходящую для клеточной миграции и доставки питательных веществ, а также показана на данных материалах с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК) хондрогенная дифференцировка. Отрицательным свойством данных веществ считаю очень медленную и неконтролируемую биодеградацию [10].

Гиалуроновая кислота – простой линейный полисахарид, состоящий из повторяющегося дисахарида. Положительными свойствами данного вещества для тканевой инженерии являются его гидрофильность, неиммуногенность, лёгкая модифицируемость и синтез. Созданные на её основе скаффолды заменяются внеклеточным матрикsem, продуцируемым клетками реципиента при воздействии гиалуронидазы. Также материал имеет высокую биологическую активность: способствуют клеточной адгезии, а также росту клеток. Как и другие вещества, гиалуроновая кислота имеет некоторые недостатки. Такими являются особенности механопрочностных характеристик, которые ограничивают их использование в качестве костных трансплантатов, ограниченная физическая и механическая стабильность, а также высокая скорость деградации, что ограничивает применение скаффолов из биодеградируемых материалов на основе гиалуроновой кислоты для восстановления костной ткани [12, 20].

Фибронин, спидроин – фибриллярные белки, выделенные из каркасного шёлка паутины пауков рода *Nephila*. К преимуществам данных материалов относят: высокую степень жесткости и прочности, также они устойчивы при обработке и стерилизации. Механические свойства и размер пор таких матриц можно изменять путем введения определенной концентрации размера частиц порообразователя. Из отрицательных свойств скаффолов, изготовленных из фибронина и спидроина, считают низкую скорость их биодеградации, которая не всегда достаточна в костной инженерии [10].

Полилактид – биодеградируемый, термопластичный полиэфир. Выделяют несколько стереоизомеров лактида: L-лактида, D-лактида и рацемических форм LD-лактида. Каждый из них обладает определёнными преимуществами и недостатками. Полимер, полученный из L-лактида, обладает низкой скоростью биодеградации (несколько лет). Полимер из LD-лактида является высокобиодеградируемым полимером, но его прочностные характеристики достаточно низкие. Некоторые из отрицательных качеств данных стереоизомеров возможно устраниТЬ при комбинации концентрации сополимеров L-лактида и LD-лактида. Данное сочетание придаёт полимеру необходимую механическую прочность и достаточную скорость биодеградации. Отрицательными свойствами полилактида считают его гидрофобность, из этого следует, что материал обладает низкой смачиваемостью, что ограничивает активность клеточных культур. Данный факт свидетельствует о низкой проницаемости при использовании, что приводит к незаполненным клетками пустым полостям. Продукты его распада приводят к локальному закислению, присутствует воспалительная реакция после его введения в организм, материал показывает недостаточную прочность при сжатии [10, 13, 14].

Полигидроксибутирят и его различные производные при имплантации в лучшей степени стимулируют остеогенез. При изготовлении тканеинженерных конструкций для костной ткани используют полилактогликолид. Он является сополимером полилактида и полигликолида (линейный полиэфир, представляет собой полимер гликолевой кислоты). Преимуществами данного материала в тканевой инженерии считаюТ возможность контроля скорости биодеградации. При этом культивирование на нем клеток материаЛ способен разлагаться на мономеры – природные метаболиты: молочную и гликолевую кислоты.

Ещё одним полимером, используемым в тканевой инженерии, является поликапролактон. Он представляет собой полукристаллический биодеградируемый полиэфир. Данный материал прост в обработке и отличается прекрасными механическими свойствами, что является его преимуществом перед другими веществами в тканевой инженерии. Однако, существует ряд отрицательных свойств, которые ограничивают использование поликапролактона для тканеинженерных конструкций. К ним относятся гидрофобная структура и отсутствие

биоактивных функциональных групп [10, 20].

Современные технологии позволили создать учёным аналог тканеинженерной конструкции при проведении операций на сосудах. Вместо баллонной ангиопластики возможно использование металлических стентов. Данная разработка снизила процент возникновения повторного сужения просвета сосудов (рестеноз). Однако, в 25–30% случаев в ранние сроки после установки на поверхности металлических стентов фиксируются фибриноген и тромбоциты крови, что приводит к образованию тромба. Данные осложнения возникли из-за недостатков материала, а именно его низкой био- и гемосовместимости [13, 18].

Кальцийфосфаты являются минералами, обогащенными ионами Ca^{2+} и PO_4^{3-} и основной составляющей естественного внеклеточного матрикса кости, которые обеспечивают его жесткость. Преимуществами этих веществ являются: обеспечение остеогенной дифференцировки клеток, что в свою очередь придаёт изготовленных из них матриксам остеоиндуктивные свойства. Есть ещё одно применение кальцийфосфатов в тканевой инженерии. Они могут использоваться и как адьювант, к синтетическим полимерам улучшая механические свойства конструкции или как модификатор поверхности для костных имплантатов из металлов. Основные материалы этой группы, которые в настоящее время широко используются в тканевой инженерии это β -трикальций фосфат, гидроксиапатит и карбонат кальция. Разнообразие вариантов применения их для скаффолов крайне высоко: покрытия из порошков и нанопорошков, также цементы и гели [3, 10, 15, 20].

Таким образом, проблема программируемого и персонализированного воздействия на течение раневого процесса после выполненного вмешательства является актуальной и практически нерешенной. Стремительная разработка и совершенствование методов по восполнению утраченных дефектов тканей человека на основе использования скаффолд-технологии в регенеративной медицине и хирургии, в частности, убедительно доказывают перспективность данной отрасли. Существует огромное количество полимерных основ и способов изготовления полимерных матриксов, которые могли бы удовлетворить потребности врачей различных хирургических специальностей. Ключевой целью развития данного направления является разработка и применение универсальных материалов,

которые будут использоваться в разнообразных отраслях восстановительной медицины при замещении дефектов тканей и органов человека.

Список литературы.

1. Бадыров, Р. М., Абатов Н. Т., Тусупбекова М. М., Альбертон И. Н. Результаты применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента. *Наука и здравоохранение*. 2018; 1:24-35.
2. Давыдов Д. В., Аль-Ханих М. А., Брижань Л. К., Грицюк А. А. Скаффолд-технологии в лечении атрофического ложного сустава ключицы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2021;3:121-124.
3. Алхазов А. А., Тяпкина Д. Я., Кустодов С. В. Перспективы и преимущества применения скаффолд-технологий для регенерации костной ткани. *Инновационный потенциал современной науки*. 2018:86-89.
4. Кузнецова Д.С., Тимашев П.С., Баграташвили В.Н. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014;6(4):201-212.
5. Баранов Е. В., Третьяк С. И., Василевич И. Б., Лобанок Е. С., Волотовский И. Д. Клинические возможности применения аутогенных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. *Клеточная Трансплантиология и Тканевая Инженерия*. 2013;8(2):79-84.
6. Файзуллин А. Л., Шехтер А. Б., Истронов Л. П. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. *Сеченовский вестник*. 2020;11(1):59-70. DOI 10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70.
7. Мельникова Е. В. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации. *Цитология*. 2018;60(4):231–240.
8. Липатов В. А., Мишина Е. С., Денисов А. А., Корельская К.А. Тканевая инженерия в хирургии: история развития и современные аспекты применения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;6(226):149-154. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-149-154. – EDN DBZFAN.
9. Еремин П. С., Марков П. А., Гильмутдинова И. Р. Использование компонентов экстрацеллюлярного матрикса для создания биоактивного скаффолда. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022; 99(3-2):73.
10. Омелько Н. А. Халимов Р. И. Композитные матриксы для применения в травматологии и регенеративной медицине. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022;6:89-94.
11. Gownolla M., Kokkarachedu V., Tippabattini J.. *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*. WA. 2015; 21-44
12. Hollister S. J. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature materials*. 2005;4(7):518-524.
13. Malinowski M. Using X-ray technology to sterilize medical devices. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2021;12(3): 272-276.
14. Mathew-Steiner S. S., Roy S., Sen C. K. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021;8(5):63.
15. McEvoy B. et al. X-ray: an effective photon. *Biomedical Instrumentation & Technology*. 2020;54(s1):23-30.
16. Suchý, T.; Šuprová, M.; Sauarová, P.; Verdánová, M.; Sucharda, Z.; Rýglová, Š.; Žaloudková, M.; Sedláček, R.; Kalbáčová, M. H. The effects of different cross-linking conditions on collagen-based nanocomposite scaffolds-an in vitro evaluation using mesenchymal stem cells. *Biomed. Mater.* 2015;10:065008.
17. Ковылин, Р. С., Алейник Д. А., Федюшкин И. Л. Современные пористые полимерные имплантаты: получение, свойства, применение. *Высокомолекулярные соединения. Серия С*. 2021;63(1):33-53. DOI 10.31857/S2308114721010039.
18. Камалов А. А., Кирпатовский В. И., Охоботов Д. А. Коллагеновые биоматрицы в реконструктивной урологии. *Урология*. 2015;2:103-106.
19. Новочадов В.В. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща. *Вестник Волгоградского государственного университета*. 2013;1(5):19–28.
20. Белоусов М. В., Хлусов И. А., Полухина А. Е. Скаффолд-технологии для управления клеточными системами в приложении к реконструктивной и регенеративной медицине: аналитический доклад. Томск: Изд-во СибГМУ. 2022:59 с.