

УДК 617-089.844
doi:10.21685/2072-3032-2022-3-11

Характеристика скаффолдов и технологии их изготовления для использования в регенеративной хирургии

К. И. Сергацкий¹, В. И. Никольский², Д. П. Шеремет³,
М. Альджабр⁴, Д. В. Мизонов⁵, А. В. Шабров⁶

^{1,2,3,4,6}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

^{1,6}Пензенская областная клиническая больница

имени Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия

⁵Поликлиника № 4 управления делами Президента
Российской Федерации, Москва, Россия

¹sergatsky@bk.ru, ²pmisurg@gmail.com,

³sheremet.danya1@yandex.ru, ⁶alexundead12@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* 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 актуальность и перспективность данной отрасли. *Материалы и методы.* Высокотехнологичные процессы современного производства скаффолд-матриц позволяют предположить полное замещение устаревших методов лечения в восстановительной медицине новыми разработками в ближайшее время. Вместе с тем необходимы дополнительные исследования по возможности применения и оценке результатов внедрения применяемых методов. *Результаты и выводы.* основополагающей целью развития данного направления является разработка и применение универсальных материалов, которые будут использоваться в различных отраслях восстановительной медицины при замещении дефектов тканей и органов человека.

Ключевые слова: скаффолд-технологии, регенеративная хирургия, восстановительная медицина, трансплантация, тканевая инженерия

Для цитирования: Сергацкий К. И., Никольский В. И., Шеремет Д. П., Альджабр М., Мизонов Д. В., Шабров А. В. Характеристика скаффолдов и технологии их изготовления для использования в регенеративной хирургии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 3. С. 124–133.
doi:10.21685/2072-3032-2022-3-11

Features of scaffolds and their manufacturing technology for using the regenerative surgery

K.I. Sergatskiy¹, V.I. Nikol'skiy², D.P. Sheremet³,
M. Al'dzhabr⁴, D.V. Mizonov⁵, A.V. Shabrov⁶

^{1,2,3,4,6}Penza State University, Penza, Russia

^{1,6}Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

⁵Health center №4 of the Administration of the President
of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹sergatsky@bk.ru, ²pmisurg@gmail.com,

³sheremet.danya1@yandex.ru, ⁶alexundead12@yandex.ru

Abstract. *Background.* The rapid development and improvement of methods for replenishing lost defects in human tissues based on the use of scaffold technology in regenerative medicine and surgery, in particular, convincingly proves the relevance and prospects of this industry. *Materials and methods.* High-tech processes of modern scaffold matrices production suggest replacing obsolete treatment methods in restorative medicine with new developments shortly. At the same time, additional studies are needed on the possibility of applying and evaluating the results of the implementation of the applied methods. *Results and conclusions.* The fundamental goal of the development of this area is the development and application of universal materials that will be used in various branches of restorative medicine when replacing defects in human tissues and organs.

Keywords: scaffold technologies, regenerative surgery, regenerative medicine, transplantation, tissue engineering

For citation: Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Sheremet D.P., Al'dzhabr M., Mizonov D.V., Shabrov A.V. Features of scaffolds and their manufacturing technology for using the regenerative surgery. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(3):124–133. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-3-11

Введение

Скаффолд-технологиями (scaffold-technology) [англ. *Scaffold* – леса, подмости, греч. *techné* – искусство, мастерство и *logos* – учение] принято называть культивирование клеток на 3D-матрицах естественного или искусственного происхождения для пространственного ориентирования будущей ткани или органа с целью трансплантации [1].

Повреждение клеток в результате травмы инициирует запуск различных физиологических и патофизиологических процессов с активацией компонентов внеклеточного матрикса, факторов роста, цитокинов, хемокинов и др., которые индуцируют механизмы регенерации и репарации. Внеклеточный коллагеновый матрикс представляет собой природный биологический скаффолд и матрицу для заселения клеток. Такая матрица образует каркас из коллагена и эластина, окружает клетки почти во всех тканях, участвуя в регуляции клеточной адгезии, дифференцировке, пролиферации и миграции клеток. В результате такого взаимодействия происходит полное или частичное восстановление тканей [2]. В случае незначительного тканевого дефекта рана заживает первичным натяжением. При повреждении структур экстрацеллюлярного матрикса практически всегда отмечают образование рубцовой ткани. Кроме того, процесс репарации может быть долгим, значительно снижая качество жизни пациента [3].

С целью сокращения сроков тканевой репарации учеными и исследователями в области регенеративной медицины были предприняты попытки разработки и применения биологически активных веществ, схожих с теми, которые продуцирует организм человека, и упомянутых ранее.

Данные технологии широко используются в восстановительной медицине либо в нативном виде, либо для производства необходимых биоинженерных технологий.

Такие технологии принято ранжировать на три основные группы:

1. Нативные скаффолды – пустые матрицы для адгезии и пролиферации клеток.

2. Системы адресной доставки – скаффолды с включениями биологически активных веществ (таких как факторы роста, цитокины, хемокины), что дает такой конструкции возможность поддерживать необходимую стабильную концентрацию веществ для регенерации тканей.

3. Тканеинженерные конструкции, т.е. скаффолды с предварительно выращенными в условиях *in vitro* культурами клеток в своем составе [1].

Требования, предъявляемые к скаффолд-матрицам

Основная роль скаффолдов состоит в направлении роста клеток, таким образом, они играют важную роль в процессах восстановления тканей. В этой связи необходимыми условиями при производстве остается необходимость в соблюдении важных требований к физико-химическим свойствам матриц. Эти свойства материала можно сформулировать следующим образом: возможность поддержки/доставки клеток и биологически активных веществ, индукция, дифференцировка и адекватное направление роста ткани. При этом скаффолды должны участвовать в активации клеточного ответа для предупреждения нагноения раны; материал должен быть биodeградируемым и биосовместимым; матрица должна подходить к ране по размеру, быть пластичной, механически прочной и пористой. Необходимо уточнить, что для каждой ткани и анатомической области необходим определенный коэффициент прочности, пористости и упругости материала. Кроме того, скаффолд при стерилизации не должен терять своих свойств. Не менее важными условиями являются технологическая возможность производства материала и экономическая доступность готового продукта [4, 5].

Технологии изготовления и характеристика скаффолдов

На данный момент времени существуют несколько способов изготовления скаффолд-матриц.

Выщелачивание – способ изготовления скаффолда, который включает в себя полимеризацию, применение растворителей, газов, прессовку природных и синтетических биоматериалов с выщелачиванием кристаллов хлорида натрия, тартрата натрия и цитрата натрия и с использованием технологии молекулярного сита. Такой метод позволяет добиться создания пористости до 93 % и размера пор 1000 мкм. Преимущества способа – простота контроля пористости и геометрии изделия. К недостаткам можно отнести потерю водорастворимых молекул и цитокинов при производстве [6, 7].

Метод воздействия газа на твердую часть матрицы – путем расширения CO₂ под высоким давлением. На основе этой технологии производства также удастся добиться пористости материала более 93 % и диаметра пор около 100 мкм. Однако при реализации данного метода не происходит потеря цитокинов, биологически активных веществ, удастся полностью очистить поверхность скаффолда от растворителей. Недостатком данной технологии производства является наличие в структуре модели нестабильного, склонного к повреждению, скользящего слоя, наличие которого может привести к отслолке скаффолда от имплантируемой поверхности [8].

Данный метод производства может быть реализован двумя способами:

1. *Метод фазного разделения полимера.* В основе метода лежит стремительная сухая заморозка раствора полимера определенной концентрации и

дальнейшая повторная сухая заморозка с получением пористого материала. В результате получают коллагеновые каркасы с порами от 50 до 150 мкм, коллаген-гликозаминогликановые смеси с порами 90–120 мкм и хитозановые скаффолды с размерами пор 1–250 мкм. Размеры пор при этом можно регулировать, меняя условия заморозки [9].

2. *Метод разделения на фазы растворителя и гидрофильного мономера.* Метод основан на заморозке исходных материалов, последующей полимеризации гидрофильного мономера путем ультрафиолетового облучения и удаления растворителя стремительной разморозкой. Таким образом получают макропористый гидрогель. Схожим методом производства может служить способ погружения раствора полимера в нерастворимую среду, а затем в испаренный растворитель. Это приводит к образованию пористой структуры скаффолда. На заключительном этапе полученный материал подвергают воздействию ультразвука, замораживанию в жидком азоте при температуре $-198\text{ }^{\circ}\text{C}$, а затем лиофилизации, в результате чего образуется губчатая структура продукта. Неоспоримым преимуществом данных методов дисперсии является возможность внедрения в материал гидрофильных или гидрофобных биологически активных молекул. К недостаткам можно отнести небольшие размеры пор и их разнообразную неудовлетворительно контролируемую структуру [10–13].

На основе коллагена получают биорассасываемые матрицы, состоящие из нативного нереконструированного коллагена I типа. Примером такого биоматериала может быть препарат КОЛЛОСТ, представляющий собой многофункциональный фибриллярный белок, который успешно применяется в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии, офтальмологии, урологии и гинекологии. Материал получают из природного коллагена (кожи животных крупного рогатого скота) [14]. Имеются данные о существенном уменьшении площади раневой поверхности при синдроме диабетической стопы при его использовании. Данный биоматериал показал свою высокую эффективность и безопасность и может быть рекомендован для использования в рутинной клинической практике [15].

Инъекционные гидрогели – относительно новый способ закрытия раневого дефекта. Он очень удобен в использовании, поскольку не требует хирургического вмешательства как такового. За прошедшие годы было разработано несколько вариантов гелей на основе синтетических полимеров, но многие из них не биоразлагаемы, что вызывает хроническое воспаление в месте инъекции [16, 17]. Более предпочтительным вариантом является инъекционный метод с использованием полисахаридов природного происхождения, так как они полностью биоразлагаемы, а также содержат в себе пептидные последовательности, которые помогают в рецепции интегрин в клетках. Это качество значительно увеличивает клеточную адгезию, что имеет ключевое значение при заживлении ран. Однако некоторые полимеры, такие как желатин, имеют низкую температуру гелеобразования (менее $30\text{ }^{\circ}\text{C}$), что затрудняет его использование в человеческом организме, где температура составляет около $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ [18–20]. Несмотря на это, проблему удалось решить путем смешивания и добавления тиоловой или метакрилоильной групп веществ, полимеров, глутаральдегида, эпихлоргидрина, генипина, самосшивающих агентов или молекул, окисленных альдегидом. Материалом, при использовании которого токсический эффект готового продукта сведен к минимуму, являются

полимеры, окисленные альдегидом. Так, например, каррагеновая камедь, окисленная перекисью водорода, дает биосовместимый самосшивающий агент, лишенный вредных побочных продуктов [21, 22].

Также существует технология по созданию скаффолда на основе компонентов плазмы крови и коллагена. Для реализации технологии плазму крови замораживают при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, размораживают при $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$, подвергают центрифугированию, отбирают 85 % супернатанта от первоначального объема плазмы и погружают в термостат при 37°C до полного растворения криопреципитата. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки выделяют при помощи тепловой ферментации коллагеназой при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ из жировой ткани пациентов, полученной после пластических операций, культивируют в полной ростовой среде (среда α -MEM, 20 % телячьей эмбриональной сыворотки, глутамин, антибиотики) при абсолютной влажности и температуре $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 5 % CO_2 . Полученный таким образом скаффолд нецитотоксичный и небиоразлагаемый [21].

Способ электроспиннинга также является одной из методик создания скаффолдов нано/микромасштабов, которые активно применяют при создании имплантов сосудов. Такие импланты обладают высокой механической прочностью, эластичностью, а также не препятствуют прорастанию клеток и их дальнейшей пролиферации [23, 24]. При данном способе получения скаффолда применяют как синтетические, так и биологические материалы. Основой синтетических материалов обычно служит полимолочная кислота и поликапролактон с функциональным слоем катехоламинов. Однако такой материал обладает крайне низкой биосовместимостью при его имплантации в мягкие ткани и при использовании в сосудистой хирургии. Напротив, ввиду высокой биосовместимости, адгезии и выживаемости клеток, скаффолды на основе биологических материалов из коллагена, эластина, желатина и фибрина широко используют в сосудистой хирургии и для замещения кожных дефектов [25–28]. Технология производства скаффолд-матриц на основе методики электроспиннинга, напротив, нашла широкое применение при замещении кожных дефектов, так как материал, полученный данным способом, способствует хорошей васкуляризации дистального лоскута, что снижает вероятность некроза ткани [25–27].

Заключение

Таким образом, 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. Ключевой целью развития данного направления является разработка и применение универсальных материалов, которые будут использоваться в различных отраслях восстановительной медицины при замещении дефектов тканей и органов человека.

Список литературы

1. Внеклеточный коллагеновый матрикс. URL: <https://cardioplant.ru/regenerative/ecm> (дата обращения: 11.04.2022).
2. Кумар В. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3 т. / под ред. Е. А. Коган. М. : Логосфера, 2014. Т. 1. 624 с.

3. Сергацкий К. И., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Ивачёв А. С., Качкуркина Ю. И., Шеремет Д. П. Гангрена Фурнье: взгляд хирурга на современное состояние проблемы (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3 С. 43–57. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-5
4. Wang X., Nyman J. S., Dong X., Leng H. [et al.]. *Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering // Synthesis Lectures on Tissue Engineering*. 2010. Vol. 2 (1). P. 1–225. doi:10.2200/S00246ED1V01Y200912TIS004
5. Dorj B., Won J. E., Kim J. H., Choi S. J. [et al.]. Robocasting nanocomposite scaffolds of poly (caprolactone)/hydroxyapatite incorporating modified carbon nanotubes for hard tissue reconstruction // *J Biomed Mater Res A*. 2013. Vol. 101(6). P. 1670–1681. doi:10.1002/jbm.a.34470
6. Whitcombe M. J., Kirsch N., Nicholls I. A. Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years 2004–2011 // *J Mol Recognit*. 2014. Vol. 27 (6). P. 297–401. doi:10.1002/jmr.2347
7. Ahmad O. S., Bedwell T. S., Esen C., Garcia-Cruz A. [et al.]. Molecularly Imprinted Polymers in Electrochemical and Optical Sensors // *Trends Biotechnol*. 2019. Vol. 37 (3). P. 294–309. doi:10.1016/j.tibtech.2018.08.009
8. Kosheleva R. I., Athanasios C. M., George Z. K. Chapter 7 – New trends in molecular imprinting techniques // Editor(s): George Z. Kyzas, Athanasios C. Mitropoulos, Interface Science and Technology, Elsevier. 2019. Vol. 30. P. 151–172.
9. Патент 2408618 Российская Федерация. Новые сшивающие реагенты для получения биосовместимых материалов на основе хитозана / С. Н. Михайлов, Н. Р. Кильдеева, П. А. Перминов, А. Н. Захарова, В. В. Никоноров, А. И. Донецкая 10.01.2011. URL: <https://www.freepatent.ru/patents/2408618>
10. Archana D., Dutta J., Dutta P.K. Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: characterization, in vitro and in vivo studies // *Int J Biol Macromol* 2013. Vol. 57. P. 193–203. doi:10.1016/j.ijbiomac.2013.03.002
11. Doosti M., Dorraji S. S., Mousavi S. N., Rasoulifard M. H. [et al.]. Enhancing quercetin bioavailability by super paramagnetic starch-based hydrogel grafted with fumaric acid: an in vitro and in vivo study // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019. Vol. 183. P. 110487. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110487
12. Masood N., Ahmed R., Tariq M., Ahmed Z. [et al.]. Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits // *Int. J. Pharm*. 2019. Vol. 559. P. 23–36. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.019
13. Ding L., Song S., Chen L., Shi J. [et al.]. A freeze-thawing method applied to the fabrication of 3-d curdlan/polyvinyl alcohol hydrogels as scaffolds for cell culture // *Int J Biol Macromol*. 2021. Vol. 174. P. 101–109. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.01.160
14. Патент 2353397 Российская Федерация. Биорассасываемая коллагеновая матрица, способ ее получения и применение / Сафоян А. А., Нестеренко С. В., Нестеренко В. Г., Алексеева Н. Ю. № 2007113962/15 ; заявл. 13.04.07 ; опубл. 27.04.09. Бюл. 12. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2353397C2/ru>
15. Ступин В. А., Силина Е. В., Горюнов С. В., Горский В. А., Кривихин В. Т., Богомоллов М. С., Баранцевич Е. Р., Корейба К. А. Оценка динамики площади раны и частоты случаев полной эпителизации при лечении синдрома диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования) // *Хирургия*. 2017. Т. 3. С. 55–60.
16. Cheddadi M., López-Cabarcos E., Slowing L., Barcia E. [et al.]. Cytotoxicity and biocompatibility evaluation of a poly (magnesium acrylate) hydrogel synthesized for drug delivery // *Int J Biol Macromol*. 2011. Vol. 413 (1-2). P. 126–133. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.042
17. Ahmed E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review // *J Adv Res*. 2015. Vol. 6 (2) P. 105–121. doi:10.1016/j.jare.2013.07.006

18. Zhong C. Wu J., Reinhart-King C. A., Chu C. C. Synthesis, characterization and cytotoxicity of photo-crosslinked maleic chitosan-polyethylene glycol diacrylate hybrid hydrogels // *ActaBiomater.* 2010. Vol. 6 (10). P. 3908–3918. doi:10.1016/j.actbio.2010.04.011
19. Pereira V. A., de Arruda I. N. Q., Stefani R. Active chitosan/PVA films with anthocyanins from *Brassica oleraceae* (Red Cabbage) as Time–Temperature Indicators for application in intelligent food packaging // *Food Hydrocolloids.* 2015. Vol. 43. P. 180–188. doi:10.1016/j.foodhyd.2014.05.014
20. Morelli A., Betti M., Puppi D., Chiellini F. Design, preparation and characterization of ulvan based thermosensitive hydrogels // *CarbohydrPolym.* 2016. Vol. 136. P. 1108–1117. doi:10.1016/j.carbpol.2015.09.068
21. Егорихина М. Н., Левин Г. Я., Алейник Д. Я., Чарыкова И. Н. [и др.]. Скаффолд для замещения дефектов кожи на основе естественных биополимеров // *Успехи современной биологии.* 2018. Т. 138, № 3. С. 273–282. doi:10.7868/S0042132418030055
22. Ngwabebhoh F. A., Patwa R., Zandraa O., Saha N. [et al.]. Preparation and characterization of injectable self-antibacterial gelatin/carrageenan/bacterial cellulose hydrogel scaffolds for wound healing application // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2021. Vol. 63. doi:10.1016/j.jddst.2021.102415
23. Barnes C. P., Sell S. A., Boland E. D., Simpson D. G. [et al.]. Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds // *Adv Drug Deliv Rev.* 2007. Vol. 59 (14). P. 1413–1433. doi:10.1016/j.addr.2007.04.022
24. Khang G., Kim M. S., Lee H. B. A Manual for biomaterials/scaffold fabrication technology // *British Library Cataloguing-in-Publication Data.* 2007. P. 288. doi:10.1142/6408
25. Stone G. W., Abizaid A., Onuma Y., Seth A. [et al.]. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis from the ABSORB Trials // *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 70 (23). P. 2863–2874. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1106
26. Fidalgo C., Iop L., Sciro M., Harder M. [et al.]. A sterilization method for decellularized xenogeneic cardiovascular scaffolds // *ActaBiomater.* 2018. Vol. 67. P. 282–294. doi:10.1016/j.actbio.2017.11.035
27. Ozaki Y., Garcia-Garcia H. M., Melaku G. D., Joner M. [et al.]. Effect of Procedural Technique on Cardiovascular Outcomes Following Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold Implantation // *CardiovascRevasc Med.* 2021. Vol. 29. P. 1–6. doi:10.1016/j.carrev.2021.05.006
28. Ruggeri M., Bianchi E., Rossi S., Boselli C. [et al.]. Maltodextrin-amino acids electrospun scaffolds cross-linked with Maillard-type reaction for skin tissue engineering // *Materials Science and Engineering: C.* 2021. Vol. 132. doi:10.1016/j.msec.2021.112593

References

1. *Vnekletochnyy kollagenovyy matriks = Extracellular collagen matrix.* (In Russ.). Available at: <https://cardioplant.ru/regenerative/ecm> (accessed 11.04.2022).
2. Kumar V. *Osnovy patologii zabolevaniy po Robbinsu i Kotranu: v 3 t. = Fundamentals of the pathology of diseases according to Robbins and Cotran: in 3 volumes.* Moscow: Logosfera, 2014;1:624.
3. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Mitroshin A.N., Ivachev A.S., Kachkurkina Yu.I., Sheremet D.P. Fournier's gangrene: a surgeon's view of the current state of the problem (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):43–57. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-5
4. Wang X., Nyman J.S., Dong X., Leng H. [et al.]. Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering. *Synthesis Lectures on Tissue Engineering.* 2010;2(1):1–225. doi:10.2200/S00246ED1V01Y200912TIS004

5. Dorj B., Won J.E., Kim J.H., Choi S.J. [et al.]. Robocasting nanocomposite scaffolds of poly (caprolactone)/hydroxyapatite incorporating modified carbon nanotubes for hard tissue reconstruction. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(6):1670–1681. doi:10.1002/jbm.a.34470
6. Whitcombe M.J., Kirsch N., Nicholls I.A. Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years 2004–2011. *J Mol Recognit*. 2014;27(6):297–401. doi:10.1002/jmr.2347
7. Ahmad O.S., Bedwell T.S., Esen C., Garcia-Cruz A. [et al.]. Molecularly Imprinted Polymers in Electrochemical and Optical Sensors. *Trends Biotechnol*. 2019;37(3):294–309. doi:10.1016/j.tibtech.2018.08.009
8. Kosheleva R.I., Athanasios C.M., George Z.K. New trends in molecular imprinting techniques. Chapter 7. *Advanced Low-Cost Techniques Separation in Interface Science*. 2019;30:151–172.
9. Patent 2408618 Russian Federation. New cross-linking reagents for obtaining biocompatible materials based on chitosan. Mikhaylov S.N., Kil'deeva N.R., Perminov P.A., Zakharova A.N., Nikonorov V.V., Donetskaya A.I. 10.01.2011. (In Russ.). Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2408618>
10. Archana D., Dutta J., Dutta P.K. Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: characterization, in vitro and in vivo studies. *Int J Biol Macromol*. 2013;57:193–203. doi:10.1016/j.ijbiomac.2013.03.002
11. Doosti M., Dorraji S.S., Mousavi S.N., Rasoulifard M.H. [et al.]. Enhancing quercetin bioavailability by super paramagnetic starch-based hydrogel grafted with fumaric acid: an in vitro and in vivo study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;183:110487. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110487
12. Masood N., Ahmed R., Tariq M., Ahmed Z. [et al.]. Silver nanoparticle impregnated chi-tosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits. *Int. J. Pharm*. 2019;559:23–36. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.019
13. Ding L., Song S., Chen L., Shi J. [et al.]. A freeze-thawing method applied to the fabrication of 3-d curdlan/polyvinyl alcohol hydrogels as scaffolds for cell culture. *Int J Biol Macromol*. 2021;174:101–109. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.01.160
14. Patent 2353397 Russian Federation. Bioresorbable collagen matrix, method for its preparation and use. Safoyan A.A., Nesterenko S.V., Nesterenko V.G., Alekseeva N.Yu. № 2007113962/15; appl. 13.04.07; publ. 27.04.09. Bull. 12. (In Russ.). Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2353397C2/ru>
15. Stupin V.A., Silina E.V., Goryunov S.V., Gorskiy V.A., Krivikhin V.T., Bogomolov M.S., Barantsevich E.R., Koreyba K.A. Evaluation of the dynamics of the wound area and the frequency of cases of complete epithelization in the treatment of diabetic foot syndrome (results of a multicenter study). *Khirurgiya = Surgery*. 2017;3:55–60. (In Russ.)
16. Cheddadi M., López-Cabarcos E., Slowing L., Barcia E. [et al.]. Cytotoxicity and biocompatibility evaluation of a poly (magnesium acrylate) hydrogel synthesized for drug delivery. *Int J Biol Macromol*. 2011;413(1-2):126–133. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.042
17. Ahmed E.M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res*. 2015;6(2):105–121. doi:10.1016/j.jare.2013.07.006
18. Zhong C., Wu J., Reinhart-King C.A., Chu C.C. Synthesis, characterization and cytotoxicity of photo-crosslinked maleic chitosan-polyethylene glycol diacrylate hybrid hydrogels. *Acta Biomater*. 2010;6(10):3908–3918. doi:10.1016/j.actbio.2010.04.011
19. Pereira V.A., de Arruda I.N.Q., Stefani R. Active chitosan/PVA films with anthocyanins from Brassica oleraceae (Red Cabbage) as Time–Temperature Indicators for application in intelligent food packaging. *Food Hydrocolloids*. 2015;43:180–188. doi:10.1016/j.foodhyd.2014.05.014

20. Morelli A., Betti M., Puppi D., Chiellini F. Design, preparation and characterization of ulvan based thermosensitive hydrogels. *CarbohydrPolym.* 2016;136:1108–1117. doi:10.1016/j.carbpol.2015.09.068
21. Egorikhina M.N., Levin G.Ya., Aleynik D.Ya., Charykova I.N. [et al.]. Scaffold for replacement of skin defects based on natural biopolymers. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology.* 2018;138(3):273–282. (In Russ.). doi:10.7868/S0042132418030055
22. Ngwabebhoh F.A., Patwa R., Zandraa O., Saha N. [et al.]. Preparation and characterization of injectable self-antibacterial gelatin/carrageenan/bacterial cellulose hydrogel scaffolds for wound healing application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2021;63. doi:10.1016/j.jddst.2021.102415
23. Barnes C.P., Sell S.A., Boland E.D., Simpson D.G. [et al.]. Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(14):1413–1433. doi:10.1016/j.addr.2007.04.022
24. Khang G., Kim M.S., Lee H.B. A Manual for biomaterials/scaffold fabrication technology. *British Library Cataloguing-in-Publication Data.* 2007:288. doi:10.1142/6408
25. Stone G.W., Abizaid A., Onuma Y., Seth A. [et al.]. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis from the ABSORB Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(23):2863–2874. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1106
26. Fidalgo C., Iop L., Sciro M., Harder. M. [et al.]. A sterilization method for decellularized xenogeneic cardiovascular scaffolds. *ActaBiomater.* 2018;67:82–294. doi:10.1016/j.actbio.2017.11.035
27. Ozaki Y., Garcia-Garcia H.M., Melaku G.D., Joner M. [et al.]. Effect of Procedural Technique on Cardiovascular Outcomes Following Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold Implantation. *CardiovascRevasc Med.* 2021;29:1–6. doi:10.1016/j.carrev.2021.05.006
28. Ruggeri M., Bianchi E., Rossi S., Boselli C. [et al.]. Maltodextrin-amino acids electrospun scaffolds cross-linked with Maillard-type reaction for skin tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C.* 2021;132. doi:10.1016/j.msec.2021.112593

Информация об авторах / Information about the authors

Константин Игоревич Сергачкий

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40);
врач-колопроктолог отделения
колопроктологии, Пензенская
областная клиническая больница
имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmissurg@gmail.com

Konstantin I. Sergatskiy

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia); coloproctologist
of the department of coloproctology,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N.N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia)

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Даниил Павлович Шеремет

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sheremet.danya1@yandex.ru

Daniil P. Sheremet

Student, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Мухамед Альджабр

ассистент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

Mukhamed Al'dzhabr

Assistant of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дмитрий Викторович Мизонов

врач-колопроктолог,
Поликлиника № 4 управления
делами Президента Российской
Федерации (Россия, г. Москва,
Кутузовский проспект, 20)

Dmitriy V. Mizonov

Coloproctologist, Health center № 4
of the Administration of the President
of the Russian Federation (20 Kutuzovsky
avenue, Moscow, Russia)

Александр Валерьевич Шабров

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40); врач-хирург,
Пензенская областная клиническая
больница имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

Aleksandr V. Shabrov

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia);
surgeon, Penza Regional Clinical
Hospital named after N.N. Burdenko
(28 Lermontova street, Penza, Russia)

E-mail: alexundead12@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 13.04.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.05.2022

Принята к публикации / Accepted 24.06.2022