

УДК 616.091

doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-13

Некоторые особенности регенерации мягких тканей при использовании скаффолдов из синтетических и различных видов ксеногенных материалов (обзор литературы)

**О. В. Калмин¹, М. Г. Федорова², Е. В. Комарова³,
Н. О. Цыплихин⁴, А. М. Михеева⁵**

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²fedorovamerry@gmail.com,

³ekaterina-log@inbox.ru, ⁵miheevaa695@gmail.com

Аннотация. В современной медицине достаточно актуальны вопросы регенерации поврежденных органов. Активно разрабатываются методы, позволяющие упростить процессы регенерации. Объектом изучения являются скаффолды – структуры различного материала, служащие субстратом для регенерации тканей. Разработкой таких структур занимается тканевая инженерия. В ней объединяются научные достижения клеточной биологии, биохимии, инженерии и медицины. Разрабатываются новые методы производства скаффолдов. Таким образом, скаффолды – это полимерный или же другой композиционный материал, способный имитировать структуру различных тканей, он несет в себе заживляющие препараты. Скаффолды представляют собой клеточные матрицы, чьей главной задачей является регенерация тканей. Целью данного исследования является обзор литературных данных о преимуществах и недостатках использования скаффолдов из синтетических и различных ксеногенных материалов в регенеративной медицине.

Ключевые слова: скаффолд, коллаген, фиброин, синтетические материалы, регенерация, морфология

Для цитирования: Калмин О. В., Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О., Михеева А. М. Некоторые особенности регенерации мягких тканей при использовании скаффолдов из синтетических и различных видов ксеногенных материалов (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 2. С. 138–151. doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-13

Some features of soft tissue regeneration when using scaffolds made of synthetic and various types of xenonogenic materials (literature review)

O.V. Kalmin¹, M.G. Fedorova², E.V. Komarova³, N.O. Tsyplikhin⁴, A.M. Mikheeva⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²fedorovamerry@gmail.com,

³ekaterina-log@inbox.ru, ⁵miheevaa695@gmail.com

Abstract. In modern medicine, the issues of regeneration of damaged organs are quite relevant. Methods are being actively developed to simplify regeneration processes. The object of study is scaffolds, that is, structures of various materials that serve as a substrate for tissue regeneration. Tissue engineering is involved in the development of such structures. It

© Калмин О. В., Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О., Михеева А. М., 2024. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

combines the scientific achievements of cell biology, biochemistry, engineering and medicine. New methods for producing scaffolds are being developed. Thus, scaffolds are a polymer or other composite material that can imitate the structure of various tissues; it contains healing drugs. Scaffolds are cellular matrices, the main part of which is tissue regeneration. Next, this study provides a review of the literature on the benefits and practices of using scaffolds made of synthetic and various xenogeneic materials in regenerative medicine.

Keywords: scaffold, collagen, fibroin, synthetic materials, regeneration, morphology

For citation: Kalmin O.V., Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O., Mikheeva A.M. Some features of soft tissue regeneration when using scaffolds made of synthetic and various types of xenogeneic materials (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2024;(2):138–151. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-13

Введение

Скаффолды являются одним из видов тканеинженерных конструкций и представляют собой трехмерную матрицу, состоящую из материала, способного имитировать строю тканей и органов и имплантируемого непосредственно в ткани человека [1, 2]. Имплантация данных конструкций в ткани человека позволяет ускорять и улучшать качество регенерации тех или иных органов. Изучение результатов имплантации различных методов скаффолдов в организм является актуальным на сегодня вопросом экспериментальной медицины, поскольку способствует расширению круга применения тканеинженерных конструкций в клинической медицине [3, 4].

Методы изготовления и свойства скаффолдов

Скаффолды имплантируются непосредственно в ткани человека. Данные конструкции перед имплантацией могут быть заселены стволовыми клетками, что улучшает приживаемость скаффолда. Трехмерная структура скаффолдов образована из тех или иных видов органических и неорганических полимеров; исключения составляют подложки, матрица которых состоит из неорганических молекул. Существуют две большие группы материалов, из которых производятся скаффолды – синтетические и естественного происхождения [5, 6].

Существует несколько методов производства скаффолдов:

- Метод выщелачивания. Данный метод включает полимеризацию, прессовку природных и синтетических биоматериалов с выщелачиванием кристаллов хлорида натрия с использованием молекулярного сита [7].

- Фазоразделение полимера. Данный метод основан на серии сухих заморозок раствора полимера определенной концентрации.

- Метод разделения на фазы растворителя и гидрофильного мономера. В основе этого варианта – заморозка исходных материалов и дальнейшая полимеризация гидрофильного мономера путем воздействия на него ультрафиолетовым излучением и удаление растворителя стремительной разморозкой [7].

- Лазерная стереолитография. На сегодня это одна из самых распространенных методик быстрого прототипирования. С помощью данного метода можно за небольшой промежуток времени изготовить трехмерную модель [8].

- Децеллюляризация. Метод заключается в выделении внеклеточного матрикса ткани из населяющих ее клеток с сохранением каркаса исходной

ткани, который может быть использован в искусственных органах и регенерации тканей. Области применения этого метода: децеллюляризация хряща, сухожилий, мышечной ткани, кости, сердца, почек, легких, кишечника и других органов [9, 10].

- Электроспиннинг – методика нано/микромасштабов. Используются материалы как природного, так и синтетического происхождения [10–12].

Основные требования, предъявляемые к скаффолдам:

- материал должен быть биodeградируемым и совместимым с тканями реципиента [13, 14];
- продукты биodeградации матрикса скаффолда не должны обладать токсичностью [13];
- скаффолды должны иметь биоинженерные качества, позволяющие восстанавливать поврежденные ткани и органы, стимулировать процессы регенерации;
- скаффолд должен подходить по размеру дефекта тканей;
- свойства материала скаффолда, такие как прочность, упругость, пористость, должны частично или полностью соответствовать ткани, в которую его имплантируют [7];
- имплантируемый в ткани скаффолд не должен терять механические свойства и структуру до момента образования достаточного количества тканей на месте их дефекта [13, 15];
- процесс стерилизации не должен отражаться на свойствах скаффолда;
- скаффолд должен быть экономически и технически доступным [7].

Скаффолды на основе синтетических материалов

Синтетические материалы довольно широко используются для изготовления скаффолдов. К данной категории «сырья» для производства подложек относят, в частности, соединения полиамида, поликапролактона, полигликолида и т.д. Также довольно часто для изготовления скаффолдов используют неорганические вещества, в частности ортофосфат кальция, биостекла, биоситаллы и т.д. Однако все тканеинженерные конструкции на их основе непригодны для введения в мягкие ткани – данные разработки используются только в ортопедии и стоматологии в качестве остеокондуктивных заменителей кости [16–18].

К преимуществам данного вида материалов относят хорошие механические свойства, такие как упругость, возможность изменения структуры и формы готового скаффолда и т.д. Также скаффолды из синтетических материалов показывают высокий уровень биосовместимости с тканями, в которые их имплантируют. Данное свойство крайне важно, поскольку благодаря ему возможны рассасывание и замещение скаффолда собственными клетками и тканями организма [19, 20]. Однако несмотря на то, что используемые синтетические материалы должны быть полностью биоразлагаемыми [21], на практике довольно часто скаффолды замещаются гораздо дольше, чем это ожидается в теории. Это приводит к тому, что такие тканеинженерные конструкции могут оставаться в тканях в неизменном виде неопределенно долго [22].

С целью исследования воздействия на живые ткани скаффолдов из полиоксикапролатов и поликапролактона рядом исследователей были проведе-

ны экспериментальные исследования. Полиоксикалкоанат и поликапролактон – синтетические полимеры с рядом характерных только для них физических свойств [23, 24]. По данным ряда исследователей, данные вещества обладают высокой биосовместимостью с тканями живого организма [25–28]. Более того, полиоксикалкоанат обладает высокой гемосовместимостью, что делает данное вещество оптимальным материалом для изготовления скаффолдов, используемых в сосудистой хирургии [29]. При разложении данных материалов не зарегистрировано выделение токсических веществ, однако их относительная гидрофобность может значительно замедлять процесс замещения скаффолда собственными тканями организма. Кроме того, использование полиоксикалкоаната ограничивает его хрупкость и жесткость [18].

Ксеногенные скаффолды

Второй вид материалов для производства тканеинженерных конструкций – производные живых тканей животных. В их основе лежат трехмерные сети, образованные коллагеновыми волокнами. В зависимости от способа получения данный тип скаффолдов делится на децеллюляризованные коллагенсодержащие и полученные из водных растворов коллагена [30]. Наиболее часто данный вид скаффолдов получают путем разрушения и вымывания клеточных элементов из богатых коллагеном органов, таких как перикард, слизистая оболочка полых органов и т.д. [13]. Скаффолды природного происхождения обладают рядом преимуществ по сравнению с аналогичными конструкциями из синтетических полимеров. Так, они обладают гораздо более выраженной биосовместимостью [31]. Отмечается, что современные техники децеллюляризации позволяют сохранять в тканях такие факторы роста, как FGF-2 (фактор роста фибробластов) и TGF- α (трансформирующий фактор роста-A), что выгодно отличает скаффолды естественного происхождения от синтетических [32]. Один же из главных недостатков, выявляемых при использовании данного типа скаффолдов, – не всегда удовлетворительный уровень механических свойств [6, 18, 22].

Исследования по использованию ксеногенных скаффолдов на основе децеллюляризованных коллагенсодержащих тканей

Одним из примеров биологических материалов для имплантации во внутреннюю среду организма является ксеноперикард – это скаффолд на основе тканей перикарда, взятого у мелких домашних животных. Поскольку данный вид тканеинженерных конструкций состоит из взятых у животных тканей, он считается ксеноматериалом. Ксеноматериал – достаточно несовершенная структура, поскольку в нем могут оставаться клетки и цитокины, способные вызывать иммунный ответ и приводить к отторжению имплантата. Тем не менее в последние годы разработаны новые методы тщательной децеллюляризации, позволяющие обойти этот недостаток. Полученный биополимер выступает в роли матрицы для заселения клетками и трансформируется в собственные здоровые ткани, не вызывая ответной иммунной реакции [33].

Области клинического применения ксеноперикарда достаточно широко варьирует: кардиохирургия (создание искусственных клапанов сердца, протезирование сосудов), абдоминальная хирургия (использование, в первую оче-

редь, для модификаций герниопластики), травматология и ортопедия (протезирование сухожилий, укрепление связочного аппарата суставов) [13, 34]. Рассматривается возможность применения ксеноперикардимальных подложек при операциях в урологии и гинекологии, а также в реконструктивной хирургии (детская хирургия, торакальная хирургия, офтальмология, нейрохирургия, хирургическая стоматология, пластическая хирургия и челюстно-лицевая хирургия) [35–38].

Еще одним примером скаффолдов ксеногенного происхождения является материал из подслизистой тонкой кишки. Каркасом подслизистой тонкой кишки является фибриллярный коллаген и адгезивные гликопротеины. Сюда клетки могут мигрировать и в дальнейшем размножаться [22]. В исследованиях по получению скаффолдов на основе подслизистой тонкой кишки использовалась тонкая кишка крыс, свиней, собак [39–42]. В настоящее время активно изучается возможность практического применения данного типа тканеинженерных конструкций. В частности, скаффолды на основе тонкой кишки свиней используются в экспериментальных операциях на мочеточниках и мочевом пузыре [30]. Экспериментальные исследования по использованию скаффолдов на основе подслизистой оболочки тонкой кишки показывают успешность применения данного материала с целью регенерации стенок полых органов. Отечественными исследователями был проведен опыт по имплантации тканеинженерной конструкции на основе слизистой оболочки в участок дефекта стенки тонкой кишки. Следует отметить, что в эксперименте использовался аутоотрансплантат, выполненный из стенки тонкой кишки опытных животных, по причине чего не выполнялась децеллюляризация образцов. Регенерация проходила в течение 24 недель, после чего проводился забор материала для гистологического исследования. Было выявлено, что за указанный период происходила практически полная регенерация слизистой, мышечной и серозной оболочек стенки кишки. Гистоархитектоника исследуемого участка кишки имела некоторые особенности: в мышечной оболочке преобладал круговой слой мышечных волокон, продольный слой мышц практически отсутствовал. Кроме того, при иммуногистохимическом окрашивании не обнаружилось признаков иннервации регенерированных участков кишки. Несмотря на это, использование скаффолдов может ускорить процессы регенерации стенок кишечника и позволит избежать такого послеоперационного осложнения, как образование рубцовых стриктур [22].

В настоящее время проводятся эксперименты по использованию скаффолдов, произведенных не только из богатых коллагеном тканей, но и из участков паренхиматозных органов, в которых соединительнотканная строма выражена не столь ярко. Так, отечественными учеными было проведено исследование по регенерации повреждений кожи крыс с использованием скаффолдов на основе децеллюляризированной ткани печени крыс. Эксперимент заключался в удалении у животных участков всех слоев кожи, включая эпидермис, дерму и гиподерму, а затем наложении на рану скаффолда на основе тканей печени. После выполнения вышеупомянутых манипуляций раны не зашивались; проводилось только обрабатывание области повреждения раствором антисептика, в качестве которого был использован хлоргексидина биглюконат 0,05 %, после чего на рану накладывали стерильную марлевую

повязку. Процесс регенерации проходил в течение 18 дней, затем проводился забор образцов ткани с места раны и их гистологическое исследование. Было выявлено, что использование скаффолда на основе децеллюляризированной печени позволяет не только ускорить процесс регенерации тканей, но и добиться полного послойного заживления кожи [9].

Применение ксеногенных скаффолдов на основе водных растворов биополимеров

В качестве биополимера для производства скаффолдов используют не только коллаген. В качестве примера можно выделить такой материал, как фиброин, выделяемый из шелка, производимого тутовым шелкопрядом вида *Bombyx mori* [6, 18, 22, 43]. Фиброин по своей структуре отличается от коллагена, однако также может использоваться в регенеративной медицине. Характерной особенностью данного вида фиброина является его агрегация с белками-серицинами. Данная особенность улучшает механические свойства производимых из фиброина скаффолдов, что крайне важно, поскольку одним из главных недостатков подложек естественного происхождения являются не всегда удовлетворительные механические показатели [44]. Другим положительным качеством фиброина шелка является отсутствие иммунного ответа у реципиента. Также стоит отметить и наличие антибактериальных свойств, основанных на уменьшении возможности адгезии бактериальных клеток на скаффолде. Отдельной положительной стороной является метод производства, поскольку для изготовления данного вида скаффолдов не нужно проводить какого-либо рода децеллюляризацию [6, 18, 22, 33]. Из нитей фиброина возможно формирование как двухмерных, так и трехмерных конструкций.

Сочетание качеств фиброина шелка делает его хорошим материалом для использования в различных направлениях тканевой инженерии. Достаточное количество исследований и последующих модификаций может повысить биосовместимость и сделать материал более подходящим для длительного пребывания в организме.

Данный вид скаффолдов не лишен и некоторых недостатков. Так, волокна фиброина могут индуцировать умеренное повышение образования цитокинов и факторов фагоцитоза, что может потенцировать нежелательную воспалительную реакцию [12].

Сочетание качеств фиброина шелка делает его хорошим материалом для изготовления скаффолдов. Более того, уже в настоящее время имеются разработки модификаций, способных повысить биосовместимость и сделать материал более подходящим для длительного пребывания в организме. К таковым относят фиброиновые гидрогели и пористые губки.

Фиброиновый гидрогель представляет собой модификацию фиброина в виде трехмерных полимерных сетей. Данное вещество не растворяется в растворах, но благодаря многочисленным порам на поверхности способно впитывать в себя растворитель. Характерной особенностью фиброинового гидрогеля является возможность изменения размеров пор в зависимости от температуры окружающей среды, что дает возможность регулировать скорость поступления в скаффолд растворителя. Положительным качеством

данного материала является то, что он проницаем для цитокинов и продуктов обмена веществ, что, в свою очередь, повышает его биосовместимость [45]. Пористые губки имеют в своем составе многочисленные пористые ячейки с повышенной плотностью. Главной особенностью данного вида скаффолдов является контроль размеров пор и ячеек еще на стадии их производства [46].

Существует ряд экспериментальных исследований, показывающих эффективность использования фиброина шелка в качестве скаффолдов. Так, был проведен эксперимент, цель которого – изучение темпов и полноты регенерации всех слоев кожи крыс при добавлении в рану смешанного скаффолда, созданного на основе фиброина шелка с добавлением в него микрочастиц прошедшей децеллюляризацию ткани печени. Образцы регенерированной кожи были взяты у данной группы экспериментальных животных на 23-и сут после выполнения хирургического исследования. При гистологическом исследовании было выявлено, что на месте ран образовались все слои кожи, включая эпидермис. Более того, в одном из образцов был обнаружен волосяной фолликул, что говорит о практически полной регенерации кожи. Таким образом, использование скаффолдов на основе фиброина шелка с добавлением микрочастиц децеллюляризированной печени позволяет добиваться практически полной регенерации тканей, что невозможно без использования тканеинженерных конструкций [9].

Заключение

Несомненным прогрессом в регенеративной медицине является развитие тканевой биоинженерии [47–49]. Существуют различные материалы, из которых изготавливаются скаффолды, обладающие как достоинствами, так и недостатками. Многообразие скаффолдов позволяет найти им применение в различных областях медицины [50]. Большое количество материалов для создания скаффолдов предусматривает и обилие методов их производства. Проводятся исследования на животных с последующим наблюдением и анализом имплантатов. На современном этапе регенеративной медицины скаффолды из синтетических полимеров в качестве имплантов для мягких тканей используются достаточно широко, однако они уступают конструкциям естественного происхождения в биосовместимости. При сравнении эффективности использования скаффолдов на основе децеллюляризованных тканей и на основе водных растворов ксеногенных полимеров следует отметить, что при использовании обоих видов тканеинженерных конструкций происходит практически полная регенерация тканей. Использование скаффолдов, выполненных из растворов биополимеров, возможно добиться не только полного восстановления всех слоев органа, но и регенерации некоторых сложных в функциональном отношении элементов, таких как волосяные фолликулы, что, в свою очередь, показывает перспективность использования данной группы тканеинженерных конструкций. Одной из главных проблем использования их в регенеративной медицине остается вопрос восстановления иннервации вновь образованных тканей.

Список литературы

1. Косякова Г. П., Муслимов А. А., Лысенко А. И. Взаимодействие иммунной и нервной систем при применении рсi-скаффолдов в челюстно-лицевой хирургии // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 5. С. 82–84.

2. Егорихина М. Н., Мухина П. А., Бронникова И. И. Скаффолды как системы доставки биологически активных и лекарственных веществ // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9, № 1. С. 92–102.
3. Кит О. И., Максимов А. Ю., Новикова И. А., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., Ситковская А. О., Воловик В. Г., Чапек С. В. Применение биосовместимых композитных структур (скаффолдов) в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2022. № 1. С. 130–136.
4. Бродников М. Е. Применение скаффолдов в медицине // Химическая наука и образование Красноярск : материалы XV Всероссийской науч.-практ. конф., посвященной 90-летию КГПУ им. В. П. Астафьева (Красноярск, 19–20 мая 2022 г.). Красноярск : Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева, 2022. С. 102–106. EDN: PWZJQS
5. Алхазов А. А., Тяпкина Д. А., Куртукова М. О. Оценка биосовместимости скаффолдов на основе поликапролактона в условиях *in vivo* // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2019. № 5. С. 220–221.
6. Агапов И. И., Мойсенович М. М., Васильева Т. В. Биodeградируемые матриксы из регенерированного шелка *Bombyx mori* // Доклады Академии Наук. 2010. Т. 433, № 5. С. 699–702.
7. Сергацкий К. И., Никольский В. И., Шеремет Д. П. Характеристика скаффолдов и технологии их изготовления для использования в регенеративной хирургии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 3. С. 1–10.
8. Иванов А. Н., Козадаев М. Н., Богомолова Н. В. Исследование динамики заселения клеточными элементами и биосовместимости скаффолда на основе поликапролактона в условиях *in vivo* // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-2. С. 275–278.
9. Боброва М. М. Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций : дис. ... канд. биол. наук : 14.01.24. Москва, 2019. 146 с.
10. Боброва М. М., Сафонова Л. А., Агапова О. И. Децеллюляризация ткани печени как перспективная технология получения пористого матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 4. С. 6–13.
11. Кручинина А. Д., Файзулина А. Н., Глумскова Ю. А. Перспективы использования сырья животного происхождения для разработки скаффолда для тканевой инженерии // Научный сетевой журнал «Integral». 2022. № 5. С. 1400–1407.
12. Новоселецкая Е. С., Григорьева О. А., Ефименко А. Ю. Внеклеточный матрикс в регуляции дифференцировки стволовых клеток // Биохимия. 2019. Т. 84, № 3. С. 343–353.
13. Митрошин А. Н., Федорова М. Г., Латынова И. В. Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине // Медицинские науки. Патологическая анатомия. 2019. № 2 (50). С. 133–142.
14. Сафонова Л. А., Боброва М. М., Ефимов А. Е. Биodeградируемые материалы на основе тканей из натурального шелка как перспективные скаффолды для тканевой инженерии и регенеративной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22, № 4. С. 105–114.
15. Badylak S. F., Tullius R., Kokini K., Shelbourne K. D., Klootwyk T., Voytik S. L. The use of xenogeneic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model // Biomed Mater Res. 1995. № 29 (8). P. 977–985
16. Иванов А. Н., Козадаев М. Н., Пучиньян Д. М. Изменения микроциркуляции при стимуляции регенерации тканей скаффолдом на основе поликапролактона // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14, № 2. С. 70–75.

17. Иванов А. Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани // Цитология. 2014. № 56 (8). С. 543–548.
18. Кудрявцева Ю. А., Антонова Л. В., Насонова М. В. [и др.]. Возможности использования полиоксикапролатов и поликапролактона в качестве сополимерной основы для создания тканеинженерных конструкций в сердечно-сосудистой хирургии // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, № 1. С. 128–134. doi: 10.20538/1682-0363-2012-1-128-134.
19. Burg K. J., Porter S., Kellam J. F. Biomaterial developments for bone tissue engineering // Biomaterials. 2000. Vol. 21 (23). P. 2347–2359.
20. Jones J. R. Observing cell response to biomaterials // Mater. Today. 2006. Vol. 9, № 12. P. 34–43. doi: 10.1016/S1369-7021(06)71741-2
21. Agrawal C. M., Ray R. B. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering // J. Biomed. Mater. Res. 2001. Vol. 55, № 2. P. 141–150.
22. Архипова А. Ю. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.04. М., 2016. 161 с.
23. Калмин О. В., Живаева Л. В., Венедиктов А. А. Изучение in vivo свойств ксеноперикарда, прошедшего различную обработку химико-ферментативным методом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 2. С. 15–26.
24. Волков А. В. Синтетические материалы на основе полимеров органических кислот в тканевой инженерии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2005. № 2. С. 43–45.
25. European Patent Application 355453 A2. Use of 3-hydroxybutyric acid as an energy source / Hiraide A., Katayama M. 1990.
26. Hocking P. J., Marchessault R. H. Biopolyesters // Chemistry and Technology of Biodegradable Polymers / ed. G. J. Griffin. Glasgow : Blackie, 1994. P. 48–96.
27. Hoffmann G. F., Meier-Augenstein W., Stockler S. [et al.]. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid // J. Inher. Metab. Dis. 1993. № 16 (4). P. 648–669.
28. Shoemaker J. D., Elliott W. H. Automated screening of urine samples for carbohydrates, organic and amino acids after treatment with urease // J. Chromatogr. 1991. Vol. 562 (1–2). P. 125–138.
29. Севастьянов В. И., Немец Е. А. Пути повышения гемосовместимости биомедицинских изделий // Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. М. : ИЦ ВНИИ геосистем, 1999. С. 295–352.
30. Шехтер А. Б., Гуллер А. Е., Истранов Л. П. [и др.]. Морфология коллагеновых матриц для тканевой инженерии в урологии (биосовместимость, биodeградация, тканевая реакция) // Архив патологии. 2015. Т. 77, № 6. С. 29.
31. Hodde J. Naturally occurring scaffolds for soft tissue repair and regeneration // Tissue Eng. 2002. Vol. 8, № 2. P. 295–308.
32. Voytik-Harbin S. L., Brightman A. O., Kraine M. R., Waisner B., Badylak S. F. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa // J. Cell. Biochem. 1997. Vol. 67, № 4. P. 478–491.
33. Котлярова М. С., Архипова А. Ю., Мойсенович А. М. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина для регенерации костной ткани // Вестник Московского университета. Сер.16, Биология. 2017. Т. 72, № 4. С. 222–228.
34. Венедиктов А. А. Разработка биоматериалов для реконструктивной хирургии на основе ксеноперикардальной ткани специальность : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.01.24, 03.01.04. М., 2014. 26 с.
35. Ортабаева Д. Р., Зикиряходжаев А. Д., Рассказова Е. А. Использование ксеноперикарда в реконструктивной хирургии у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2021. Т. 67, № 3. С. 374–381.

36. Яценко А. А., Кушнарв В. А., Леонов Д. В. Изучение морфологических и биодеградируемых свойств пористого скаффолда желатина для использования в тканевой инженерии легких // Бюллетень. 2019. № 72. С. 66–72.
37. Севастьянов М. П. Биосовместимые материалы : учеб. пособие / под ред. В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова. М. : МИА, 2011. 537.
38. 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. Т. 6, № 4. С. 201–212.
39. Севастьянов В. И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16, № 3. С. 93–108.
40. Старцева О. И., Синельников М. Е., Бабаева Ю. В. Децеллюляризация органов и тканей // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. № 8. С. 59–62.
41. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей : монография. М. : Техносфера, 2007. 304 с.
42. Сафонова Л. А. Пленки на основе фиброина шелка для заживления полнослойной раны кожи у крыс // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 3. С. 80–83.
43. Kapoor S., Kundu S. C. Silk protein-based hydrogels: Promising advanced materials for biomedical applications // Acta Biomater. 2016. Vol. 31. P. 17–32.
44. Vepari C., Kaplan D. L. Silk as a Biomaterial // Prog. Polym. Sci. 2007. Vol. 32, № 8–9. P. 991–1007.
45. Motta A., Migliaresi C., Faccioni F., Torricelli P., Fini M., Giardino R. Fibroin hydrogels for biomedical applications: preparation, characterization and in vitro cell culture studies // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2004. Vol. 15, № 7. P. 851–864.
46. Tsukada M., Freddi G., Minoura N., Allara G. Preparation and application of porous silk fibroin materials // J. Appl. Polym. Sci. 1994. Vol. 54, № 4. P. 507–514.
47. Рахматуллин Р. Р. Биопластический материал для восстановительной и реконструктивной хирургии : дис. ... д-ра биол. наук. М., 2014. С. 11–33.
48. Серегина Т. С., Мендруль В. В., Ивановская Е. В. Многофункциональные биоразлагаемые тканезамещающие материалы // Успехи в химии и химической технологии. 2019. Т. 33, № 2. С. 26–28.
49. Brown B., Lindberg K., Reing J., Stolz D. B., Badylak S. F. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix // Tissue Eng. 2006. № 12. P. 519–526.
50. Иванов А. А., Попова О. П., Данилова Т. И. Стратегии выбора и использования скаффолдов в биоинженерии // Успехи современной биологии. 2019. Т. 139, № 2. С. 196–205.

References

1. Kosyakova G.P., Muslimov A.A., Lysenko A.I. Interaction of the immune and nervous systems when using pc-scaffolds in maxillofacial surgery. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical academic journal*. 2019;19(S):82–84. (In Russ.)
2. Egorikhina M.N., Mukhina P.A., Bronnikova I.I. Scaffolds as delivery systems for biologically active and medicinal substances. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistikh zabolevaniy = Complex issues of cardiovascular diseases*. 2020;9(1):92–102. (In Russ.)
3. Kit O.I., Maksimov A.Yu., Novikova I.A., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Sitkovskaya A.O., Volovik V.G., Chapek S.V. Application of biocompatible composite structures (scaffolds) in oncology. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian oncology journal*. 2022;(1):130–136. (In Russ.)
4. Brodnikov M.E. Application of scaffolds in medicine. *Khimicheskaya nauka i obrazovanie Krasnoyars'ya: materialy XV Vserossiyskoy nauch.-prakt. konf., posvyashchenoy 90-letiyu KGPU im. V.P. Astaf'eva (Krasnoyarsk, 19–20 maya 2022 g.) = Chemical*

- science and education of Krasnoyarsk: proceedings of the 15th All-Russian scientific and practical conference, dedicated to the 90th anniversary of Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V. P. Astafyev*. Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet im. V.P. Astafeva, 2022:102–106. (In Russ.). EDN: PWZJQS
5. Alkhazov A.A., Tyapkina D.A., Kurtukova M.O. Evaluation of the biocompatibility of polycaprolactone-based scaffolds under in vitro conditions. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;(5):220–221. (In Russ.)
6. Agapov I.I., Moysenovich M.M., Vasil'eva T.V. Biodegradable matrices from regenerated *Bombix mori* silk. *Doklady Akademii Nauk = Reports of the Academy of Sciences*. 2010;433(5):699–702. (In Russ.)
7. Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Sheremet D.P. Characteristics of scaffolds and technologies for their production for use in regenerative surgery. *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(3):1–10. (In Russ.)
8. Ivanov A.N., Kozadaev M.N., Bogomolova N.V. Study of the dynamics of cell population and biocompatibility of a polycaprolactone-based scaffold under in vitro conditions. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental researches*. 2015;(1-2):275–278. (In Russ.)
9. Bobrova M.M. *Development and study of scaffolds based on decellularized liver tissue for bioengineering constructs*. PhD dissertation: 14.01.24. Moscow, 2019:146. (In Russ.)
10. Bobrova M.M., Safonova L.A., Agapova O.I. Decellularization of liver tissue as a promising technology for obtaining a porous matrix for tissue engineering and regenerative medicine. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine*. 2015;7(4):6–13. (In Russ.)
11. Kruchinina A.D., Fayzulina A.N., Glumskova Yu.A. Prospects for using animal-based raw materials to develop scaffolds for tissue engineering. *Nauchnyy setevoj zhurnal «Integral» = Scientific web journal «Integral»*. 2022;(5):1400–1407. (In Russ.)
12. Novoseletskaya E.S., Grigor'eva O.A., Efimenko A.Yu. Extracellular matrix in the regulation of stem cell differentiation. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2019;84(3):343–353. (In Russ.)
13. Mitroshin A.N., Fedorova M.G., Latynova I.V. Modern concepts of the use of scaffolds in regenerative medicine. *Meditsinskie nauki. Patologicheskaya anatomiya = Medical sciences. Pathological anatomy*. 2019;(2):133–142. (In Russ.)
14. Safonova L.A., Bobrova M.M., Efimov A.E. Biodegradable materials based on natural silk fabrics as promising scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2020;22(4):105–114. (In Russ.)
15. Badylak S.F., Tullius R., Kokini K., Shelbourne K.D., Klootwyk T., Voytik S.L. The use of xenogeneic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model. *Biomed Mater Res*. 1995;(29):977–985
16. Ivanov A.N., Kozadaev M.N., Puchin'yan D.M. Changes in microcirculation during stimulation of tissue regeneration with a polycaprolactone-based scaffold. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(2):70–75. (In Russ.)
17. Ivanov A.N., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Possibilities and prospects of using scaffold technologies for bone tissue regeneration. *Tsitologiya = Cytology*. 2014;(56):543–548. (In Russ.)
18. Kudryavtseva Yu.A., Antonova L.V., Nasonova M.V. et al. Possibilities of using polyoxyethylene glycol and polykaprolakton as a polymer base for the creation of tissue engineering structures in cardiovascular surgery. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin*

- of *Siberian Medicine*. 2012;11(1):128–134. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2012-1-128-134.
19. Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000;21(23):2347–2359.
 20. Jones J.R. Observing cell response to biomaterials. *Mater. Today*. 2006;9(12):34–43. doi: 10.1016/S1369-7021(06)71741-2
 21. Agrawal C.M., Ray R.B. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001;55(2):141–150.
 22. Arkhipova A.Yu. *Bioresorbable silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine*. PhD dissertation: 03.03.04. Moscow, 2016:161. (In Russ.)
 23. Kalmin O.V., Zhivaeva L.V., Venediktov A.A. Studying in vitro properties of xenopericardium that underwent various treatments using chemical-enzymatic methods. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2013;(2):15–26. (In Russ.)
 24. Volkov A.V. Synthetic materials based on polymers of organic acids in tissue engineering. *Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular transplantology and tissue engineering*. 2005;(2):43–45. (In Russ.)
 25. European Patent Application 355453 A2. *Use of 3-hydroxybutyric acid as an energy source* / Hiraide A., Katayama M. 1990.
 26. Hocking P.J., Marchessault R.H. Biopolyesters. *Chemistry and Technology of Biodegradable Polymers*. Glasgow: Blackie, 1994:48–96.
 27. Hoffmann G.F., Meier-Augenstein W., Stockler S. et al. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. *J. Inher. Metab. Dis.* 1993;(16):648–669.
 28. Shoemaker J.D., Elliott W.H. Automated screening of urine samples for carbohydrates, organic and amino acids after treatment with urease. *J. Chromatogr.* 1991;562(1–2):125–138.
 29. Sevast'yanov V.I., Nemets E.A. Ways to improve hemocompatibility of biomedical products. *Biosovmestimost' = Biocompatibility*. Ed. by V.I. Sevast'yanov. Moscow: ITs VNII geosistem, 1999:295–352. (In Russ.)
 30. Shekhter A.B., Guller A.E., Istranov L.P. et al. Morphology of collagen matrices for tissue engineering in urology (biocompatibility, biodegradation, tissue reaction). *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2015;77(6):29. (In Russ.)
 31. Hodde J. Naturally occurring scaffolds for soft tissue repair and regeneration. *Tissue Eng.* 2002;8(2):295–308. (In Russ.)
 32. Voytik-Harbin S.L., Brightman A.O., Kraine M.R., Waisner B., Badylak S.F. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J. Cell. Biochem.* 1997;67(4):478–491.
 33. Kotlyarova M.S., Arkhipova A.Yu., Moysenovich A.M. Fibroin-based bioresorbable scaffolds for bone tissue regeneration. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser.16, Biologiya = Bulletin of Moscow University. Series 16, Biology*. 2017;72(4):222–228. (In Russ.)
 34. Venediktov A.A. *Development of biomaterials for reconstructive surgery based on xeno-cardiac tissue specialty*. PhD abstract: 14.01.24, 03.01.04. Moscow, 2014:26. (In Russ.)
 35. Ortabaeva D.R., Zikiryakhodzhaev A.D., Rasskazova E.A. Use of xenopericardium in reconstructive surgery in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of oncology*. 2021;67(3):374–381. (In Russ.)
 36. Yatsenko A.A., Kushnarev V.A., Leonov D.V. Studying the morphological and biodegradable properties of porous gelatin scaffold for use in lung tissue engineering. *Byulleten' = Bulletin*. 2019;(72):66–72. (In Russ.)
 37. Sevast'yanov M.P. *Biosovmestimye materialy: uchebnoe posobie = Biocompatible materials: textbook*. Moscow: MIA, 2011:537. (In Russ.)

38. Kuznetsova D.S., Timashev P.S., Bagratashvili V.N. Bone implants based on scaffolds and cell systems in tissue engineering (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine*. 2014;6(4):201–212. (In Russ.)
39. Sevast'yanov V.I. Tissue engineering and regenerative medicine technologies. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2014;16(3):93–108. (In Russ.)
40. Startseva O.I., Sinel'nikov M.E., Babaeva Yu.V. Decellularization of organs and tissues. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2019;(8):59–62. (In Russ.)
41. Khench L. *Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkaney: monografiya = Biomaterials, artificial organs and tissue engineering: monograph*. Moscow: Tekhnosfera, 2007:304. (In Russ.)
42. Safonova L.A. Silk fibroin-based films for full-thickness skin wound healing in rats. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2016;18(3):80–83. (In Russ.)
43. Kapoor S., Kundu S.C. Silk protein-based hydrogels: Promising advanced materials for biomedical applications. *Acta Biomater*. 2016;31:17–32.
44. Vepari C., Kaplan D.L. Silk as a Biomaterial. *Prog. Polym. Sci.* 2007;32(8–9):991–1007.
45. Motta A., Migliaresi C., Faccioni F., Torricelli P., Fini M., Giardino R. Fibroin hydrogels for biomedical applications: preparation, characterization and in vitro cell culture studies. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2004;15(7):851–864.
46. Tsukada M., Freddi G., Minoura N., Allara G. Preparation and application of porous silk fibroin materials. *J. Appl. Polym. Sci.* 1994;54(4):507–514.
47. Rakhmatullin R.R. *Bioplastic material for restorative and reconstructive surgery*. DSc dissertation. Moscow, 2014:11–33. (In Russ.)
48. Seregina T.S., Mendrul' V.V., Ivanovskaya E.V. Multifunctional biodegradable tissue substitute materials. *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii = Advances in chemistry and chemical engineering*. 2019;33(2):26–28. (In Russ.)
49. Brown B., Lindberg K., Reing J., Stolz D.B., Badylak S.F. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix. *Tissue Eng.* 2006;(12):519–526.
50. Ivanov A.A., Popova O.P., Danilova T.I. Strategies for selecting and using scaffolds in bioengineering. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology*. 2019;139(2):196–205. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Олег Витальевич Калмин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin

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

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Marija G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Валентиновна Комарова

кандидат биологических наук, доцент
кафедры морфологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Ekaterina V. Komarova

Candidate of biological sciences, associate
professor of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Никита Олегович Цыплихин

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

Nikita O. Tsyplikhin

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

Анна Михайловна Михеева

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

Anna M. Mikheeva

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

E-mail: miheevaa695@gmail.com

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

Поступила в редакцию / Received 23.01.2024

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 17.03.2024

Принята к публикации / Accepted 11.04.2024