

*Д.Е. Кульбакин<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Егорова<sup>1</sup>, Д.И. Азовский<sup>1</sup>*

## **Биоимпланты — новая тенденция в реконструктивной хирургии**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», г. Томск

**Цель исследования.** В работе представлены современные данные о биоматериалах и технологиях, являющихся альтернативой собственным тканям пациента в реконструктивно-пластической хирургии, а также обладающих рядом положительных свойств: биосовместимость, антибактериальные, физические (плотность, жесткость) и механические (достаточный предел выносливости, остеокондуктивность, долговечность) свойства. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных источников литературы, опубликованных в базе данных Medline, Pubmed, Elibrary и др. Из 52 найденных исследований 23 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** На сегодняшний день исследователи предлагают множество подходов по восполнению целостности кости, воздействуя на состав материала (с целью профилактики имплант-ассоциированных инфекций (Ag, Zn, Mg), повышения прочности материала (Zn, Mg, Al, B, Sr, Co)), технологию изготовления пористых имплантатов: порошковое спекание, литье под давлением, из полимерных дисперсий), форму (например, применение гидрогелей) и конструкцию. Представленные биоматериалы и технологии наглядно показывают, что современные подходы тканевой инженерии направлены на имитацию естественного внеклеточного матрикса поврежденных тканей посредством придания необходимой формы, состава (за счет добавления факторов роста, цитокинов), которые реализуют способность к пролиферации и дифференцировке. **Заключение.** Освоенные в данной работе стратегии могут стать настоящим прорывом в будущем ввиду социально-экономической необходимости адекватного и полноценного восстановления поврежденных или нефункциональных тканей с помощью передовых подходов, конструкций и технологий. Принимая во внимание достигнутые результаты клинических испытаний, наблюдается быстрый переход к более таргетным и персонализированным методам лечения,

поддерживаемыми 3D-технологиями. Среди ассортимента биологически активных материалов, используемых для производства конструкций, композитные материалы являются наиболее перспективными. За счет комбинации полимерных и керамических биоматериалов, а также моделирования природных тканей можно добиться высокой прочности, адекватного иммунного ответа организма и биodeградации.

**Ключевые слова:** биосовместимые материалы, скаффолды, биорезорбируемые материалы, реконструкция, 3D-печать, нанопокрyтия

### **Введение**

Существующие стандарты в реконструктивной хирургии предполагают использование собственных тканей пациента для замещения дефектов, что, несомненно, дает лучший эффект по сравнению с использованием синтетических материалов. Однако дополнительный объем хирургического вмешательства, травматичность, трудность позиционирования собственных тканей пациента ограничивают применение данного метода. Вследствие чего постоянно идет поиск новых биосовместимых, биodeградируемых материалов для решения широкого спектра клинических задач.

Действующая на протяжении более 60 лет революция в реконструктивной хирургии ведет к созданию и внедрению новых материалов и конструкций. Основываясь на релевантных источниках отечественной и зарубежной литературы, можно выделить три поколения материалов [1, 2]. Первое поколение так называемых нетоксичных каркасов из биоматериалов представляло собой инертные структуры. На смену им пришли биоактивные материалы, на поверхности которых происходили биохимические реакции, связывающие их с окружающими тканями (второе поколение). В настоящее время активно исследуется и внедряется в клиническую практику третье поколение биоматериалов, которые дополнительно имитируют встречающиеся в природе структуры, такие как внеклеточный матрикс (ECM) [1, 3].

Разработка оптимального решения по проблеме замещения костных дефектов синтетическими материалами требует интеграции медицинских и биофизических областей знаний, тканевой инженерии, биохимии, а также владение программным обеспечением (для проектирования будущей модели) [4].

На сегодняшний день исследователи предлагают множество подходов по восполнению целостности кости, воздействуя на состав материала, технологию изготовления, форму и конструкцию [5, 6, 7, 8]. Однако идеальный имплантат так и не найден.

Таким образом, настоящая работа обобщает информацию о современных биоматериалах, подходах и технологиях, которые обладают перспективной возможностью для применения в реконструктивной хирургии. Возможно, мы стоим на пороге четвертого поколения биоматериалов, что, возможно, приведет к оптимальному решению вышеуказанной проблемы.

### Эволюция тканевой инженерии

Современные подходы регенеративной медицины берут начало с имплантации клеток, выделенных у пациента, в область тканевых дефектов. Затем появились биоактивные молекулы и факторы роста, доставка которых была направлена на тканевую специфичность. Следующим шагом стало использование бесклеточных материалов (композитов) и каркасных структур, нагруженных клетками, имитирующих внеклеточный матрикс [9]. На сегодняшний день было проведено несколько исследований, посвященных разработке и испытанию новых синтетических материалов, представляющих собой своего рода остеокондуктивный матрикс, способный поддерживать митогенез недифференцированных и остеогенных клеток (остеобласты или предшественники остеобластов) [3]. Возможно, широкое применение получают компоненты, выделенные из децеллюляризованного матрикса, который фактически сохраняет нативный состав тканей [9, 10].

Таким образом, различные биоматериалы и технологии их производства должны быть рассмотрены для оптимизации рабочих характеристик композитов. Известны наиболее перспективные технологии в получении композитов: литье растворителем с выщелачиванием частиц, лиофилизация, пенообразование в газе, склеивание волокон, электроспиннинг, разделение фаз и 3D printing [4, 9].

Среди перспективных биоматериалов можно выделить следующие классы: полимеры, гидрогели, неорганические и гибридные биоматериалы.

### Неорганические биоматериалы

Металлические биоматериалы (например, титан и его сплавы) обладают высокой прочностью, низким модулем упругости и низкой плотностью, в то время как керамические биоматериалы, также известные как биокерамика (например, диоксид циркония, кальцийфосфатные цементы (CPCs), силикаты) характеризуются высокой биосовместимостью, остеокондуктивностью и остеогенной способностью. [9] Как известно, альтернативой титану служит полиметилметакрилат, однако не решена проблема его химической нестабильности, что является угрозой присоединения вторичной инфекции [13].

Неорганические биоматериалы могут быть классифицированы как биоинертные (оксид алюминия, диоксид циркония, титан и его сплавы), биоактивные (биостекла и стеклокерамика) или биоразрушаемые (CaPs, CPCs и карбонаты кальция или силикаты кальция) в зависимости от их способности связываться непосредственно с нативными тканями после имплантации [9].

Изучен эффект включения минеральных элементов, таких как цинк (Zn), магний (Mg), алюминий (Al), бор (B), стронций (Sr), а также кобальт (Co) [6, 14]. Главное достоинство указанных микроэлементов заключается в улучшении взаимодействия с клетками организма. Также необходимо помнить, что цинк и магний усиливают активность щелочной фосфатазы, но более впечатляющие результаты наблюдаются при добавлении Mg-элементов, обладающих антибактериальными свойствами, в состав биостекла. Кроме того, ион Mg стимулирует пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [6]. Ряд авторов предлагают использовать антибактериальные свойства такого металла, как серебро. Антибактериальный эффект реализуется посредством следующих механизмов. Частицы наносеребра препятствуют клеточному делению бактерий, вызывают апоптозоподобный ответ, индуцируя генерации активных форм кислорода. Также известно, что антимикробные свойства частиц возможны благодаря их большому отношению поверхности к объему, которое, в свою очередь, обеспечивает большую площадь для микробного контакта [5].

### Полимеры

На данный момент нам доступен широкий спектр материалов, состоящих из природных и синтетических полимеров (например, белков, полисахаридов, гликозаминогликанов, полигликолевой кислоты (PLG), полилактиновой кислоты (PLA), поли-ε-капролактона (PCL) и т.д.). Свою известность натуральные и синтетические поли-

мерные материалы получили благодаря высокой пористости и умеренной скорости биодеградации [9]. Нанопористая структура подобных материалов идеально (по мнению ряда авторов) подходит для инвазии клеток организма. Однако, следует учитывать, что крупные конструкции, предназначенные для заполнения больших дефектов костей, ограничены в своей способности регенерации костной ткани из-за недостаточного ангиогенеза в их структуре. Для решения данной проблемы ученые The Research Institute of the McGill University Health Centre предлагают использовать многослойную конструкцию с чередующимися слоями остеокондуктивного PCL (поли-ε-капролактон) и кальцийфосфатной керамики с ангиогенными зонами (коллаген / фибронектин). Другой подход к васкуляризации каркаса заключается в обеспечении аксиального кровоснабжения путем внедрения каркаса вокруг существующего кровеносного сосуда [4].

При проектировании и создании каркасов имплантатов используются различные клеточные структуры: октаэдры, ромбические додекаэдры, тетракайдекаэдры и решетки. Внешняя часть пористой структуры компактна и похожа на кортикальную кость, а внутренняя часть представляет собой редкую пористую структуру, похожую на губчатую кость. Соседние слои соединены в каждом угле шестиугольника с помощью стержней, параметры которых можно регулировать в соответствии с нагрузкой на имплантаты для оптимизации распределения механических свойств [7].

Интересен опыт применения барьерных мембран. Авторы (Zhang H.Y., Jiang H.B., Ryu J.-H., Kang H., Kim K.-M., Kwon J.-S.) предлагают использовать полилактидные (PLA) мембраны совместно с технологией 3D печати, которая позволяет создавать специфическую архитектуру пор. PLA обладает различными преимуществами, включая низкую скорость биодеградации, безопасные продукты распада (углекислый газ и вода), хорошую биосовместимость и технологичность, контролируемую проницаемость. Мембраны PLA подвергаются биодеградации в течение 1 года, что идеально для полной регенерации костной ткани [12].

### Гидрогели

Гидрогели представляют особый интерес из-за матриц, сформированных в виде трехмерной сети. В частности, системы на основе гидрогеля представляют собой высокогидратированные структуры с полимерами, напоминающие естественный внеклеточный матрикс тканей [9, 21].

Среди природных веществ, входящих в состав гидрогелей, наиболее известны: альгинат,

хитозан, коллаген, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, желатин, декстрин, фибрин и шелк; среди синтетических полимеров: полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полаксамер-пльороник, поливиниловый спирт, полимолочно-гликолевая кислота, полигликолевая кислота, полимолочная кислота, поликапролактон, полиангидриды и поли N-изопропилакриламид. Указанные вещества одобрены на территории США (FDA). Переход от раствора к гелю основан на супрамолекулярных взаимодействиях, образовании ковалентных связей или их комбинации, что приводит к формированию полимерной сети. Желаемые свойства гидрогелей возможно достичь благодаря вариативности их состава и химических взаимодействий [21].

Одним из основных преимуществ инъектируемых гидрогелей является то, что они могут быть имплантированы в нужную область или ткань с помощью минимально инвазивных вмешательств [9, 21]. Стоит отметить, на рынке еще нет инъекционных гидрогелей, предназначенных для хирургического применения [21].

Как упоминалось ранее, биосовместимость и структурное сходство гидрогелей с нативным внеклеточным матриксом делают их желательными для конструирования различных тканей. Тем не менее, остается сложной задачей достижение определенных свойств гидрогеля, таких как пористость и механические свойства [9].

### Гибридные биоматериалы

Гибридные биоматериалы, образованные путем сочетания органических и неорганических соединений, представляют собой многофункциональные материалы с индивидуальными механическими, термическими и структурными свойствами стабильности. Было предложено множество комбинаций полимеров и неорганических материалов для создания различных тканей. В состав гибридных биоматериалов включают полимеры природного происхождения (коллаген, желатин, шелк, хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота и желатиновая камедь), синтетические полимеры (например, PEG, PLA, PGA, PLGA и PCL), биокерамику, силикаты, биоактивные стекла и углеродные нанотрубки [9].

V. Martin et al. разработали многослойный каркас, приближенный к архитектуре костной ткани, с однородной пористостью и высокой прочностью. Для этого использовалась полимолочная кислота (PLA), которая была дополнена коллагеном (Col), миноциклином (MN); наночастицами цитрата и гидроксиапатита (сНА) [15].

Технологическая простота изготовления каркасов посредством технологии 3D-печати объясняет ее преимущество по сравнению с иными

методами [9]. Однако экономически выгодной считается технология нанотрансферной печати (nTP), позволяющая создавать высокофункциональные трёхмерные структуры. Посредством данной технологии можно изготавливать многослойные наноструктуры с большой площадью, что является перспективным в разработке различных функциональных тканевых каркасов со сложной многослойной иерархией [16].

Включение в каркасы биомолекул, таких как факторы роста, антибиотики или противовоспалительные препараты в настоящее время находят отклик в масштабных исследованиях [9]. Авторы полагают, что аутологичные плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP (Platelet-rich plasma)), или плазму, обогащенную фибрином (PRF (Platelet-Rich Fibrin)) можно использовать отдельно в качестве трехмерного каркаса, способного к регенерации хрящевой ткани [20]. Так, композит, содержащий плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), обладает преимуществами за счет наличия эндогенных факторов роста в его составе, что усиливает процессы регенерации [3, 17, 18, 19]. Плазма, обогащенная тромбоцитами может использоваться в различных формах (гель, жидкая форма), что зависит от типа восстанавливаемой ткани и клинической задачи [20]. Так или иначе, мнения об использовании аутологичной плазмы с точки зрения ее состава неоднозначны [18, 19, 20].

### Заключение

Описанные инновационные стратегии представляют собой «готовые решения» и могут стать настоящим прорывом в будущем, поскольку существует социально-экономическая необходимость адекватного лечения и замещения поврежденных или нефункциональных тканей с помощью новаторских подходов, конструкций и технологий.

Одним из таких «готовых решений» являются биоматериалы и биореакторы, форма, объем и размер которых соответствуют костному дефекту, благодаря 3D моделированию [22]. Кроме того, появился новый взгляд на лучевую и химиотерапию посредством использования нанобиоматериалов, что зависит от внутренних оптических свойств и способа доставки лекарств [2].

Использование биодegradуемых материалов в замещении костных дефектов вызывает множество вопросов и споров, в связи с недостаточной прочностью по сравнению с титаном. Было предложено использовать композит, состоящий из гидроксиапатита, который считается синтетическим эквивалентом кости, и поли-L-лактоида, обладающего механической прочностью и ударной вязкостью [11, 23].

Достаточно ограничено, на наш взгляд, применение полиэфиркетона вследствие его гидрофобных свойств и биологической инертности. Тем не менее, Rui Ma, Dagang Guo высоко оценивают данный полимер, благодаря его химической стойкости, термостабильности, износостойкости [11].

Принимая во внимание достигнутые результаты клинических испытаний, наблюдается быстрый переход к более таргетным и персонализированным методам лечения, поддерживаемыми 3D-технологиями. Среди ассортимента биологически активных материалов, используемых для производства конструкций, композитные материалы являются наиболее перспективными. Кроме того, проводимые в настоящее время исследования показывают многообещающие результаты, но для более детального изучения взаимодействия имплантата с тканью необходимы долгосрочные исследования. Перспективным направлением может стать улучшение межклеточного взаимодействия с использованием клеточно-адгезивных лигандов, а также изменение морфологии и фенотипа клеток посредством применения мезенхимальных стволовых клеток или даже путем механобиологической стимуляции.

*Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.*

*Источник финансирования: автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chlanda A., Oberbeka P., Heljaka M. et al. Fabrication, multi-scale characterization and in-vitro evaluation of porous hybrid bioactive glass polymer-coated scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 94, 516–523. doi:10.1016/j.msec.2018.09.062.
2. Liu Y., Yu Q., Chang J., Wu C. Nanobiomaterials: from 0D to 3D for tumor therapy and tissue regeneration. *Nanoscale*. 2019. doi:10.1039/c9nr02955a.
3. Mazzone N., Mici E., Calvo A. et al. Preliminary Results of Bone Regeneration in Oromaxillo-mandibular Surgery Using Synthetic Granular Graft. *BioMed Research International*, 2018, 1–5. doi:10.1155/2018/8503427.
4. Ahangar P, Aziz M, Rosenzweig DH, Weber MH. Advances in personalized treatment of metastatic spine disease. *Ann Transl Med* 2019;7(10):223. doi: 10.21037/atm.2019.04.41.
5. Zeng X., Xiong S., Zhuo S. et al. Nanosilver/poly (DL-lactic-co-glycolic acid) on titanium implant surfaces for the enhancement of antibacterial properties and osteoinductivity. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, Volume 14, 1849–1863. doi:10.2147/ijn.s190954.
6. Zamani D., Moztaizadeh F., Bizari D. Alginate-bioactive glass containing Zn and Mg composite scaffolds for bone tissue engineering. *International Jour-*

- nal of Biological Macromolecules. 2019. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.06.182
7. Peng W.M., Liu Y.F., Jiang X.F. et al. Bionic mechanical design and 3D printing of novel porous Ti6Al4V implants for biomedical applications. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2019; 20(8):647-659. doi:10.1631/jzus.B1800622.
  8. Piantanida E., Alonci G., Bertucci A. et al. Design of Nanocomposite Injectable Hydrogels for Minimally Invasive Surgery. *Accounts of Chemical Research*. 2019. doi:10.1021/acs.accounts.9b00114.
  9. Pina S., Ribeiro V.P., Marques C.F. et al. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials*, 2019, 12(11), 1824. doi:10.3390/ma12111824.
  10. Lee H., Ju Y. M., Kim I. et al. A novel decellularized skeletal muscle-derived ECM scaffolding system for in situ muscle regeneration. *Methods*. 2019. doi:10.1016/j.ymeth.2019.06.027.
  11. Ma R., Guo D. Evaluating the bioactivity of a hydroxyapatite-incorporated polyetheretherketone biocomposite. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2019, 14(1). doi:10.1186/s13018-019-1069-1.
  12. Zhang H.Y., Jiang H.B., Ryu J.-H. et al. Comparing Properties of Variable Pore-Sized 3D-Printed PLA Membrane with Conventional PLA Membrane for Guided Bone/Tissue Regeneration. *Materials*, 2019, 12(10), 1718. doi:10.3390/ma12101718.
  13. Kim S.H., Lee S.J., Lee J.W. et al. Staged reconstruction of large skull defects with soft tissue infection after craniectomy using free flap and cranioplasty with a custom-made titanium mesh constructed by 3D-CT-guided 3D printing technology. *Medicine*, 2019, 98(6), e13864. doi:10.1097/md.00000000000013864.
  14. Zhu D.-Y., Lu B., Yin J.-H. et al. Gadolinium-doped bio-glass scaffolds promote osteogenic differentiation of hBMSC via the Akt/GSK3 $\beta$  pathway and facilitate bone repair in vivo. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, Volume 14, 1085–1100. doi:10.2147/ijn.s193576.
  15. Martin V., Ribeiro I.A., Alves M.M. et al. Engineering a multifunctional 3D-printed PLA-collagen-minocycline-nanoHydroxyapatite scaffold with combined antimicrobial and osteogenic effects for bone regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2019. doi:10.1016/j.msec.2019.03.056.
  16. Zheng C., Shen Y. Liu M., Liu W., Wu S., Jin C. Layer-by-Layer Assembly of Three-Dimensional Optical Functional Nanostructures. *ACS Nano* 2019, 13, 5583–5590. doi:10.1021/acsnano.9b00549.
  17. Wong C.-C., Chen C.-H., Chan W. P. et al. Single-Stage Cartilage Repair Using Platelet-Rich Fibrin Scaffolds With Autologous Cartilaginous Grafts. *The American Journal of Sports Medicine*, 2017, 45(13), 3128–3142. doi:10.1177/0363546517719876.
  18. Gassling V., Douglas T., Warnke P. H. et al. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clinical Oral Implants Research*, 2010, 21(5), 543–549. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01900.x.
  19. Song Y., Lin K., He S. et al. Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, Volume 13, 505–523. doi:10.2147/ijn.s152105.
  20. Bahmanpour S., Ghasemi M., Sadeghi-Naini M., Ragerdi Kashani I. Effects of Platelet-Rich Plasma & Platelet-Rich Fibrin with and without Stromal Cell-Derived Factor-1 on Repairing Full-Thickness Cartilage Defects in Knees of Rabbits. *Iran J Med Sci*. 2016 Nov; 41(6): 507–517.
  21. Piantanida E., Alonci G., Bertucci A. et al. Design of Nanocomposite Injectable Hydrogels for Minimally Invasive Surgery. *Accounts of Chemical Research*. 2019. doi:10.1021/acs.accounts.9b00114.
  22. Tataru A.M., Koons G.L., Watson E. et al. Biomaterials-aided mandibular reconstruction using in vivo bioreactors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 201819246. doi:10.1073/pnas.1819246116.
  23. Song I.-S., Choi J., Kim S. R. et al. Stability of bio-resorbable plates following reduction of mandibular body fracture: three-dimensional analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019. doi:10.1016/j.jcms.2019.07.033.

Поступила в редакцию 17.02.2020 г.

*D.E. Kulbakin<sup>1,2</sup>, D.Y. Egorova<sup>1</sup>, D.I. Azovskii<sup>1</sup>*

### **Bioimplants — a new trend in reconstructive surgery**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk,

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Centre the Russian Academy of Sciences, Tomsk

The review is devoted to the biomaterials and technology of the Plastic and Reconstructive Surgery, which have the main properties: biocompatibility, antibacterial, physical (density, rigidity) and mechanical (sufficient endurance, osteoconductivity, durability) properties. The presented biomaterials and technologies show that modern approaches of tissue engineering are aimed at simulating the extracellular matrix by means of change various forms, components (by adding growth factors, cytokines), which provide the ability to proliferate and differentiate. The introduction of innovative strategies can be a real breakthrough in the future, since there is a socio-economic necessity in the complete treatment and replacement of damaged or non-functional tissues. However, the existing low reproducibility of these methods does not allow judging on long-term outcomes. In particular, we are talking about the interaction of the implant with tissue, although current research show promising results.

Key words: Biocompatible materials, Scaffold-technology, Bioresorbable materials, Reconstructive surgery, 3D- printing, nano-coating