



Сибирский государственный  
медицинский университет

М.В. Белоусов  
И.А. Хлусов  
А.Е. Полухина

аналитический доклад

# **СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

**М.В. Белоусов, И.А. Хлусов, А.Е. Полухина**

**СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ  
ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ  
В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ  
И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

**Аналитический доклад**

Томск  
Издательство СибГМУ  
2022

УДК 60:57:086.83  
ББК 52.57+53.53  
Б 438

**Авторы:**

**Белоусов М.В.**, проф. д-р фарм. наук, руководитель стратегического проекта «Таргетная тераностика».

**Хлусов И.А.**, проф. д-р мед. наук, руководитель лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий.

**Полухина А.Е.**, ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики.

Белоусов М.В., Хлусов И.А., Полухина А.Е.  
Б 438 **Скаффолд-технологии для управления клеточными системами в приложении к реконструктивной и регенеративной медицине:** аналитический доклад / М.В. Белоусов, И.А. Хлусов, А.Е. Полухина. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2022. – 59 с. - ISBN 978-5-98591-161-9  
ISBN 978-5-98591-161-9

В аналитическом докладе рассмотрены основные принципы функционирования систем доставки лекарственных и биологических молекул, основанных, прежде всего, на скаффолд-технологиях и применяющихся в биоинженерии костной ткани при травматолого-ортопедической патологии и онкологических заболеваниях, а также при реконструктивной хирургии сердечно-сосудистой патологии. Проанализированы материалы, используемые в качестве носителей различных фармакологических агентов и биомолекул, как эффективные системы доставки. Рассмотрены молекулярные и клеточные реакции на скаффолд-носители, а также дискуссионные вопросы физико-химических и биомедицинских параметров различных покрытий, широкие вариации которых не позволяют в настоящее время выделить наиболее подходящие поверхностные материалы для конкретных приложений в области реконструктивной и регенеративной медицины. Показана необходимость междисциплинарного подхода в изучении систем доставки лекарств и биологических молекул, а также смещения вектора исследований в направлении прикладных разработок на стыке фармакологии и фармации, биотехнологий, медицинского материаловедения и биомедицины.

Доклад базируется на официальных данных Федеральной службы государственной статистики (Росстата), результатах собственных исследований, материалах научных публикаций, находящихся в открытом информационном доступе.

Аналитический доклад предназначен для исследователей и специалистов, работающих в области биотехнологий, травматологии и ортопедии, онкологии, сердечно-сосудистой патологии, предпринимателей в сфере биотехнологий и биоинженерии, преподавателей и учащихся высших медицинских заведений.

ISBN 978-5-98591-161-9  
DOI: 10.20538/978-5-98591-161-9

© М.В. Белоусов, И.А. Хлусов, А.Е. Полухина, 2022  
© Макет издательства СибГМУ, 2022

# ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



## **Белоусов М.В.**

профессор, доктор фармацевтических наук, руководитель стратегического проекта «Таргетная тераностика», заведующий кафедрой фармацевтического анализа Сибирского государственного медицинского университета

В ноябре 2022 г. специалистами Сибирского государственного медицинского университета была завершена подготовка научно-аналитического доклада «Скаффолд-технологии для управления клеточными системами в приложении к реконструктивной и регенеративной медицине». Этот доклад стал результатом работы специалистов междисциплинарного консорциума на стыке фармакологии, (био)химии, физики, медицинского материаловедения, клеточных технологий, регенеративной медицины и биоинженерии, сформированного при реализации стратегического проекта «Таргетная тераностика» в рамках программы развития Сибирского государственного медицинского университета «Приоритет-2030».

Междисциплинарная кооперация позволила более полно использовать исследовательский потенциал для анализа научных разработок, специфических проблем и грандиозных перспектив в области скаффолд-технологий и систем доставки лекарств и биомолекул на их основе, в приложении к биоинженерии костной ткани при травматолого-ортопедической патологии и онкологических заболеваниях, а также для реконструктивной хирургии при сердечно-сосудистой патологии.

Специфика данной тематики заключается в многогранности подходов и обширном количестве фундаментальных и прикладных разработок, которые в настоящее время с трудом доходят до клинического использования.

Заинтересованным читателям предлагается ознакомиться с системами доставки лекарств на основе скаффолд-технологий, предназначенных для управления клеточными системами при биоинженерии костной ткани. Описаны тканевые эквиваленты на основе клеточных технологий; стволовые клетки для регенерации тканей; новые разработки в области основных классов биомедицинских материалов. Рассмотрены прикладные проблемы, мировой рынок и вопросы клинического использования клеточных технологий, биоматериалов и скаффолд-технологий в травматологии и ортопедии, онкологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Актуальность практической направленности тематики предопределила выбор формата издания. Исследования, отраженные в аналитическом докладе с использованием принципов мета-анализа, без сомнения, привлекут внимание отечественных исследователей и специалистов, работающих в области биотехнологий, травматологии и ортопедии, онкологии, сердечно-сосудистой патологии, предпринимателей в сфере биотехнологий и биоинженерии, преподавателей и учащихся высших медицинских заведений.

*Благодарю всех коллег и партнеров по консорциуму «Таргетная тераностика» за их вклад и добрый дух сотрудничества.*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	7
Глава 1. ХАРАКТЕРИСТИКА НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» .....	10
1.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ .....	11
1.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	13
Глава 2. КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» ..	17
2.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ .....	17
2.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	18
2.3. ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» .....	19
Глава 3. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПРАКТИКА РОССИИ В ОБЛАСТИ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» .....	22
3.1 СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ .....	23
3.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	24
Глава 4. ТЕХНОЛОГИИ БУДУЩЕГО В НАПРАВЛЕНИИ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» ..	25
4.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ .....	25
4.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	29
Глава 5. ВКЛАД СИБГМУ В РАЗВИТИЕ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ» ..	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
ЛИТЕРАТУРА.....	47
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	54

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ат. %	– атомный процент
ГМК	– гладкомышечные клетки
ДПО	– дополнительное профессиональное образование
ДПП ПК	– для подготовки и повышения квалификации
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
МСК	– мезенхимные стволовые клетки
ОКС	– острый коронарный синдром
ППИ	– перипротезная инфекция
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ХК	– хелидоновая кислота
ХК-Са	– хелидонат кальция
ЭК	– эндотелиальные клетки
DES	– drug eluting stents
DLC	– diamond like carbon
E.coli	– Escherichia coli
SiCN	– силикон-карбоновые наногибриды

# ВВЕДЕНИЕ

Актуальность развития таргетной тераностики обоснована следующими глобальными вызовами современности: 1) увеличение числа лиц старше 50 лет в общей массе населения. По имеющимся прогнозам глобальное старение населения приведет к удвоению числа людей старше 60 лет в период 2015–2050 гг., которое достигнет 2 млрд человек [1]; 2) старение населения приводит, в том числе, к увеличению количества диагностируемых заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии; 3) низкая эффективность систем профилактики и лечения хронических и дегенеративных заболеваний; 4) высокий спрос на улучшение качества жизни и продление периода активного долголетия с помощью своевременной диагностики, персонифицированной, реконструктивной, регенеративной и трансляционной медицины; 5) преобладание доли импорта медицинских изделий и расходных материалов в составе контрактов по государственным закупкам в РФ.

В настоящее время начинает складываться законодательная инициатива и нормативная база для осуществления научно-технологического развития Российской Федерации до 2030–2040 гг. в области биотехнологий [2–5]. Среди перспективных направлений научных исследований и разработок в области биотехнологий выделяются клеточные биотехнологии, которые обеспечат в качестве ожидаемых результатов новые методические подходы в области биоинженерии. В средне- и долгосрочной перспективе развитие медицины и здравоохранения связывается, в том числе: с развитием направленной регуляции клеточной дифференцировки; с усилением потребности в материалах с новыми свойствами; с развитием принципов таргетной диагностики и терапии.

Федеральный закон Российской Федерации №180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах" [6] регулирует отношения от разработки до клинического применения биомедицинских клеточных продуктов (включая аутологичные комплексы из клеточных линий, вспомогательных веществ (неорганического или органического происхождения) в сочетании с лекарственными препаратами и/или медицинскими изделиями). Разработка биомедицинских клеточных продуктов включает процесс создания самого продукта и технологии его производства.

Перспективные рынки, продукты и услуги в настоящее время определяются клеточными технологиями, тканевой и органной инженерией, биodeградируемыми имплантатами, системами адресной доставки. В дальнейшем ожидается сращивание фармацевтического, медико-биологического и биотехнологического секторов для создания новых лекарственных средств и медицинских устройств для регенеративной медицины.

Прогноз [2] выделяет следующие **перспективные рынки и продуктовые группы**, имеющие отношение к реализуемым направлениям в лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий в рамках стратегического проекта «Таргетная тераностика»:



1) регенеративная медицина: тканевые эквиваленты на основе клеточных технологий; активные молекулярные компоненты стволовых клеток для регенерации тканей;

2) биodeградируемые материалы: новые хирургические материалы на основе биodeградируемых полимеров; биозамещаемые материалы для ортопедии, повторяющие архитектуру костной ткани;

3) лекарственные средства и системы их адресной доставки: рекомбинантные белковые препараты; компоненты и системы направленной доставки лекарственных средств.

Прогноз [2] также выделяет следующие **перспективные направления научных исследований**, имеющие отношение к реализуемым направлениям в лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий в рамках стратегического проекта «Таргетная тераностика»:

1) биомедицинские клеточные технологии: методы регенерации тканей и органов человека с применением аутологичных и донорских клеток, тканевых эквивалентов, стимулирующих регенерацию препаратов; препараты, стимулирующие регенерацию на основе продуктов культивирования клеток человека; биоинженерия, тканевая инженерия, скаффолды различной природы;

2) биodeградируемые и композитные материалы медицинского назначения: материалы, стимулирующие регенеративные процессы при трансплантации и регулирующие клеточную активность и дифференцировку в организме; материалы для ортопедии, повторяющие архитектуру костной ткани.

**Ожидаемыми ключевыми прорывами биомедицинской науки** являются, согласно [1]:

1) использование стволовых клеток в медицине – согласно базе данных Scopus, мировая публикационная активность в этой области в 125 раз превышает российскую;

2) тканевая инженерия – согласно базе данных Scopus, мировая публикационная активность в этой области в 67 раз превышает российскую;

3) таргетная терапия – согласно базе данных Scopus, мировая публикационная активность в этой области в 190 раз превышает российскую.

Таким образом, научно-технологическое отставание и растущий социально-экономический запрос со стороны населения и государства обуславливают потребность в фундаментальных исследованиях и практических медицинских разработках.

**Цель данной исследовательской работы** – на основе комплексного изучения открытых научно-технических источников проанализировать современное состояние исследований и разработок скаффолд-технологии для реконструктивной и регенеративной медицины, травматологии и ортопедии, онкологии, сердечно-сосудистой хирургии в мировой и отечественной науке, в Сибирском государственном медицинском университете.

### **Задачи исследования:**

1) провести анализ систем доставки лекарств на основе скаффолд-технологий для управления клеточными системами при биоинженерии костной ткани в приложении к травматолого-ортопедической патологии, в том числе, при онкологических заболеваниях;

2) провести анализ скаффолд-технологий управления клеточными системами в приложении к реконструктивной хирургии при сердечно-сосудистой патологии.

Выбранные для аналитического исследования заболевания занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости населения в Российской Федерации и других странах мира, являются приоритетными для лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ).

Исследования выполнены в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» на основе Соглашения от 29.07.2021 № 88 о создании научно-образовательного консорциума. Участники консорциума по реализации стратегического проекта «Таргетная тераностика» на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России:

- ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
- ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
- АНО ВО «Сколковский институт науки и технологий»,
- ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,
- ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
- ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» Минздрава России,
- ФГБУ науки «Институт сильноточной электроники» СО РАН,
- ФГБУ науки «Институт физики прочности и материаловедения» СО РАН,
- ООО «Инжиниринговый химико-технологический центр»,
- ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика»,
- ООО «Научно-производственная компания «Синтел»,
- ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
- ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники».

Исследование представленное в данной работе представляет интерес для исследователей и специалистов, работающих в области биотехнологий, травматологии и ортопедии, онкологии, сердечно-сосудистой патологии, предпринимателей в сфере биотехнологий и биоинженерии, преподавателей и учащихся высших медицинских заведений.

## ГЛАВА 1

# ХАРАКТЕРИСТИКА НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Глобальное старение населения приводит к тому, что рынок медицинских услуг и продуктов в области биоинженерии будет постоянно расти. Интересующие нас нозологические сегменты (заболевания и травмы соединительной, мышечной и костной тканей, наряду с патологией системы кровообращения и новообразованиями), входят в список наиболее распространенных заболеваний населения РФ. При этом отмечается прирост патологии системы кровообращения в 2020 г. в сравнении с показателями 2010 г. (табл. 1.1).

Таблица 1.1

**Заболеваемость населения (число случаев с впервые установленным диагнозом) по основным классам болезней в 2010–2020 гг. (на 1000 взрослых человек) [7].**

Группа заболеваний	2010 г.	2020 г.
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	91,68	81,31
Болезни системы кровообращения	26,14	29,38
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	33,52	25,01
Новообразования	10,78	9,83
Все болезни	780,04	759,9

В связи с этим растет социально-экономическая потребность в медицинских изделиях и хирургических услугах со стороны населения и государства. Сегменты имплантатов, инструментария и сопутствующих материалов для ортопедии и травматологии, челюстно-лицевой (включая опухоли костей) и реконструктивной хирургии, дентальной имплантологии и сердечно-сосудистой хирургии имеют в РФ хорошие перспективы для развития.

## **1.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО- ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

Сохранение работоспособности и активного долголетия людей в условиях мирового «старения» населения требует усилий в развитии технологий сохранения и обеспечения жизнедеятельности, в том числе, функций опорно-двигательного аппарата в условиях нарастающего возрастного остеопороза. В США ежегодно происходит более 1,5 млн переломов, связанных с нарушением минерального обмена (остеопороз – заболевание кости), из них 700 тыс. переломов позвоночника, 250 тыс. переломов шейки бедра, 250 тыс. переломов дистального отдела лучевой кости и 300 тыс. переломов в других частях тела.

В Российской Федерации неуклонно растет заболеваемость и количество травм костно-мышечной системы и соединительной ткани (8 % от числа всех болезней на 100 тыс. человек в 2018 г. и почти 13 % в 2020 г.) [7]. В 2020 г. заболеваемость и травматичность костно-мышечной системы занимает прочное 3-е место (7,5%) после болезней органов дыхания (почти 27% всех зафиксированных случаев болезни) и системы кровообращения (15,5% случаев). По числу впервые заболевших в 2020 г., суммарно заболевания опорно-двигательного аппарата и травмы находятся на первом месте (табл. 1.1). Подавляющее большинство травм связано с автомобильными катастрофами (46,5%), на втором месте травмы, полученные при падении с высоты (21,8%), на третьем – огнестрельные ранения (18,9%). В Сибирском регионе уровень травматизма выше, чем в целом по стране. С точки зрения социально-экономических последствий, болезни костно-мышечной системы, соединительной ткани и травмы в 2020 г. дали 25% дней нетрудоспособности населения (от общего числа заболеваний), уступив только патологии органов дыхания (36,5%) [7].

Проблема остеопороза в настоящее время касается не только женщин, но и мужчин. Прогнозируется, что в период 1950–2050 гг. число мужчин в возрасте 60 лет и старше (возрастная группа наибольшего риска остеопороза) увеличится с 90 до 900 млн человек. В свою очередь, вероятность смерти после перелома проксимального отдела бедра у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. При этом летальность в течение первого года после перелома у них составляет 37% [8].

В то же время механизмы развития остеопороза многочисленны и находятся на уровне гипотез [9], этиопатогенетическая терапия практически отсутствует. Считается, что хрупкость костей связана с недостатком кальция в костной ткани. При этом не рассматривается то обстоятельство, что кальций откладывается только в новый коллагеновый матрикс, синтезируемый остеобластами. Поэтому вопросы стимуляции регенерации костного матрикса и активности мезенхимных стволовых клеток являются определяющими для снижения риска возрастного и лекарственного остеопороза.

В связи с большой частотой травматических повреждений, особенно в условиях нарастающих вооруженных конфликтов, распространенностью заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе при опухолевой патологии, неизменно высок интерес к хирургическим методам лечения дефектов костной ткани. Решение фундаментальной проблемы регенерации костной ткани с помощью разработки прикладных хирургических и терапевтических технологий, направленных на снижение потерь при патологии костей, является актуальным и своевременным.

Для поддержания роста, усиления пролиферации и дифференцировки клеток в тканевые структуры активно изучаются и применяются «скаффолды» (от английского scaffolds – строительные леса, матрицы, носители, подложки, каркасы), обеспечивающие трехмерную архитектуру для клеточных взаимодействий [10]. Скаффолды перспективны при коррекции различных заболеваний и их осложнений (заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые болезни, диабет, опухоли) во многих направлениях тканевой инженерии, включая, но не ограничиваясь, регенерацией костной и хрящевой ткани, восстановлением периодонта, сухожилий, роговицы и сердечных клапанов, коррекцией пороков развития носа и ушной раковины, замещением связок, восстановлением кожных покровов [11].

Тем не менее, многие проблемы остеосинтеза (остеопороз, несрастающиеся переломы, ложные суставы, замещение крупных дефектов костной ткани и пр.) и эндопротезирования (разрушение и расшатывание имплантатов), включая перипротезные инфекционные осложнения вообще [12] и в онкохирургии костей, в частности [13], имеют тенденцию к нарастанию.

Периимплантационный остеопороз (при использовании имплантатов для остеосинтеза, эндопротезов суставов, костно-пластического материала) и другие патологические состояния костной ткани при хирургическом ее лечении (остео-некроз, металлоз и др.), часто приводящие к инфекционным осложнениям [14], включая остеомиелит, являются глобальным вызовом для травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и дентальной имплантологии.

Одним из современных направлений преодоления определенного кризиса в области скаффолд-технологий представляется использование материала скаффолдов для доставки в патологический очаг и высвобождения фармакологических агентов, обладающих терапевтическим и/или регенераторным потенциалом [11].

Научные группы СибГМУ активно работают в области фундаментальных и прикладных прорывных разработок для биоинженерии костной ткани на основе скаффолд-технологий (лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, руководитель И.А. Хлусов, а также в фармацевтических приложениях для терапии различных заболеваний (стратегический проект «Таргетная тераностика», руководитель М.В. Белоусов. Совместные усилия данных научных групп позволили впервые в мире показать остеогенную активность субстанций хелидоновой кислоты (ХК) и хелидоната кальция (ХК-Са) на уровне мезенхимных стволовых клеток *in vitro* [15] и *in vivo* при пероральном введении [16].

Развитие исследований в области остеогенных лекарственных форм и средств доставки, включая скаффолд-технологии, требует тесной междисциплинарной кооперации ученых и разработчиков на стыке фармакологии, (био)химии, физики, медицинского материаловедения, клеточных технологий, регенеративной медицины и биоинженерии.

В связи с этим, программа стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», развитие междисциплинарного научно-образовательного и производственного консорциума в рамках стратегического проекта «Таргетная тераностика» и создание научно-образовательных лабораторий (клеточных и микрофлюидных технологий; химико-фармацевтических исследований) являются необходимым условием для усиления кооперации и ускорения получения прорывных результатов.

Междисциплинарность консорциума (фармакология, химия, биология, биомедицина, биоинженерия, медицинское материаловедение) и квалификация специалистов в составе стратегического проекта «Таргетная тераностика» позволяет сократить сроки получения прорывных результатов/разработок в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» с долгосрочных (до 2030 г.) до среднесрочных (в перспективе 5 ближайших лет).

#### РЕЗЮМЕ

Выбранное направление является актуальным.

Создание научно-образовательного консорциума в рамках стратегического проекта «Таргетная тераностика» СибГМУ для реализации выбранного направления в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» является своевременным.

Решение задач выбранного направления, при отсутствии форс-мажорных обстоятельств, позволит достигнуть прорывных результатов в среднесрочной перспективе.

## 1.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Актуальность изучаемой в рамках проекта научной проблемы не только сохраняется, но возрастает с каждым годом. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) широко распространены во всем мире и являются одной из ведущих причин смертности населения [17]. Стентирование, замена клапанов сердца, ангиопластика и шунтирование сосудов, трансплантация сердца остаются ведущими инвазивными методами лечения ССЗ. В 2014 г. кардиохирургическим манипуляциям были подвергнуты 8 млн пациентов [18], несмотря на то, что общее число сердечно-сосудистых операций и манипуляций, проведенных в США, снизилось на 6% в сравнении с 2004 г.. Согласно прогнозам American Heart Association, к 2030 г.



40,5% жителей США будут страдать одной из форм ССЗ (болезни коронарных сосудов, сердечная недостаточность, заболевания клапанов, кардиомиопатия, гипертония и инсульт) [19]. В Российской Федерации в 2016 г. смертность от ССЗ более чем в 1,5–9 раз превышала соответствующие показатели для США и европейских стран [18]\*.

Контактирующие с кровью приборы включают кардиоваскулярные имплантаты (стенты, катетеры, клапаны, протезы сосудов) и компоненты экстракорпорального кровообращения (трубки, мембраны, насосы) [20].

Углеродсодержащие покрытия с начала XXI века рассматриваются как перспективные решения в сердечно-сосудистой хирургии [21]. К 2019 г. добавились такие направления, как системы доставки лекарств, тканевая инженерия и регенеративная медицина [22].

Растущий интерес к биоматериалам на основе углерода показывает анализ публикаций в базе Pubmed Национального института здоровья США (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Согласно запросу по ключевому словосочетанию "carbon coatings" обнаружили 13920 результатов с 1961 г. Публикационная активность постепенно нарастала до 100 статей в год к 1997 г., затем составляла более 100 публикаций в год и в 2015 г. превысила ежегодный предел в 1000 статей. Максимальная активность отмечена в 2019 г. – 1380 публикаций по теме запроса.

Своеобразной оказалась ситуация с так называемыми алмазоподобными углеродными (diamond like carbon, DLC) покрытиями. Словосочетание "diamond like carbon (DLC) coatings" показало в базе Pubmed 394 ссылки в приложении к различным направлениям биомедицины (ортопедические и дентальные имплантаты, антимикробные свойства, кардиохирургия). Единичные публикации в первые 15 лет (1981–1996) впоследствии сменились постепенным нарастанием числа выходящих статей до 32 в год к 2017 г. Тем не менее, по запросу "diamond like coatings for cardiovascular surgery/implants" выявлено всего 8–12 публикаций, рассматривающих, начиная с 1999 г., вопросы гемо- и биосовместимости подобного типа покрытий для стентов, искусственных клапанов сердца и частей насосов для искусственного кровообращения.

Проведенный поиск по ключевым словам не отражает степень интереса кардиохирургов к данным покрытиям в последние 20 лет, поскольку уже проведены клинические испытания DLC покрытий на стентах, как с позитивными [23, 24], так и неудовлетворительными результатами [25, 26].

В настоящее время в медицине для поддержания физиологических функций организма человека и повышения качества жизни пациентов используют множество медицинских устройств и имплантатов как длительного (искусственные клапаны сердца, ортопедические протезы, сосудистые трансплантаты и т.д.), так и временного использования (катетеры, эндотрахеальные трубки и т.д.).

\* Комментарий: в Европе и США смертность разная, ввиду чего большой разброс.

Такие устройства запускают процессы биологических изменений в организме человека, включая воспаление, свертывание крови, аллергию или избыточную регенерацию тканей, а также создают идеальную среду для прикрепления патогенных бактерий и развития микробных биопленок, что приводит к развитию устойчивых инфекций [27]. Они повсеместны по своей природе и обладают способностью быстро адаптироваться и размножаться при любых условиях. В конечном итоге, это приводит к клинической ситуации, которая называется «неуспех» имплантата (расшатывание, нарушение его целостности, инфицирование) или медицинского инструмента, что сокращает срок службы изделий. Возникают реальные социально-экономические потери для самого пациента и государства.

Наиболее сложными представляются медико-технические решения для формирования DLC покрытий на стентах, поскольку ажурная конструкция внутрисосудистых имплантатов и наличие трех межфазных границ (кровь/покрытие; покрытие/подложка; покрытие/стенка артерии) требуют одновременного решения: технологических и биомеханических вопросов; проблем тромбозостойчивости; необходимости ограничения воспалительных реакций и фиброза, проблем рекрутирования и пролиферации эндотелиальных клеток, приводящих к избыточному росту внутреннего слоя артерий (образование неоинтимы) и соответствующему сужению просвета кровеносных сосудов; ингибции миграции и избыточного роста гладкомышечных клеток (ГМК), также сужающих просвет артерий и уменьшающих приток крови (ишемия) к органам [28]. В совокупности это увеличивает риск развития инфарктов (ишемических некрозов) миокарда и мозга.

Согласно представлениям, в основе тканевого ремоделирования в ответ на атрофию от давления и недостаточную биосовместимость сосудистого имплантата (стента) лежит миграция ГМК из стенки кровеносного сосуда в очаг посттравматического воспаления, их пролиферация, приводящие к увеличению толщины внутренней части сосудистой стенки (формированию неоинтимы) и сужению просвета артерии [29]. Покрытия для кардиоваскулярных имплантатов в идеале должны сочетать, помимо тромбозостойчивости, способность оптимально стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток (ЭК) (но препятствовать их избыточному делению), подавлять воспалительные процессы, прикрепление и избыточный рост ГМК [28].

В то же время является аксиомой, что процессы атрофии и воспаления в сосудистой стенке приводят к активации репаративной регенерации, направленной на заживление места повреждения (раны). Этот процесс запускается миграцией в очаг повреждения и активацией мезенхимных стволовых клеток (МСК), которые способны многократно делиться, быстро наращивать клеточную массу и дифференцироваться в различные клетки, включая ГМК [30] и ЭК [31]. Поэтому сужение просвета артерий после установки стентов обусловлено, прежде всего, избыточной пролиферацией МСК, в меньшей степени – ее более дифференцированными потомками.

С этих позиций встречаются отдельные работы по изучению влияния DLC пленок, в том числе, легированных кремнием, на ЭК [32] и ГМК [33].



Однако, при написании обзора по вопросам клеточной биосовместимости углеродных покрытий [34] публикаций о взаимодействии а-C:H:SiOx пленки с МСК мы не встретили.

Таким образом, задача по изучению влияния а-C:H:SiOx пленки на поведение МСК представляет собой несомненную научную и практическую значимость и новизну в мировом масштабе.

Другой острой мировой проблемой, связанной с неполной совместимостью искусственных материалов и изделий с организмом и хирургическими манипуляциями, является высокая распространенность перипротезной инфекции (ППИ). Так, частота инфекционного эндокардита (поражение сердечных клапанов) и последующей сердечной недостаточности, вызванных инфицированием крови *E.coli* постоянно растет и приводит к высокой смертности (до 42%) [35]. Хорошая адгезия альбумина к тонким алмазоподобным (DLC) пленкам рассматривается как один из механизмов их тромборезистентности [36], но, одновременно, способствует адгезии грамположительных и грамотрицательных бактерий [37].

В этом плане кремний и соединения на его основе (нитриды, оксиды и карбиды) весьма перспективны в качестве покрытий, поскольку снижают адгезию бактерий [38]. Huang et al. [39] исследовали метод снижения бактериальной адгезии к полимерным материалам, используемым в биомедицинских имплантатах. Было показано, что соотношение  $sp^2/sp^3$  гибридованных атомов углерода в тонкой а-C:H пленке уменьшает в несколько раз адгезию бактерий к изделиям из полиэтилентерефталата.

Силикон-карбоновые наногибриды (SiCN) способны также подавлять рост золотистого стафилококка [40]. Имплантация в DLC покрытие (80 ат.% C, 17 ат.% O, 3 ат.% N) кремния в интервале 2–22 ат.% статистическиГлава значительно усиливала антимикробный эффект в отношении *E.coli* [41].

## РЕЗЮМЕ

Исследование биосовместимости DLC-SiOx покрытий на имплантатах и инструментах для реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии представляет как фундаментальный, так и прикладной интерес для выхода (совместно с партнерами по консорциуму) в клиническую практику.

Создание научно-образовательного консорциума в рамках стратегического проекта «Таргетная терагностика» СибГМУ для реализации выбранного направления в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» является своевременным. Решение задач выбранного направления, при отсутствии форс-мажорных обстоятельств, позволит достигнуть прорывных результатов в среднесрочной перспективе.

## ГЛАВА 2

# КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

### 2.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ТРАВМАТОЛОГО- ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Остеосинтез переломов и эндопротезирование суставов демонстрируют очень хорошие клинические результаты, что объясняет их повсеместное и широкое применение в имплантационной медицинской практике. Оперативные методы лечения позволяют начать раннюю функциональную мобилизацию пациентов при наименьшем риске остаточной недееспособности. Однако, хирургическое вмешательство и наличие имплантата (скаффолда) в организме связано с высоким риском развития различных осложнений, сопряженных с реакцией организма на инородное тело. Процент осложнений и неудовлетворительных результатов лечения имеющимися металлическими конструкциями остается на постоянно высоком уровне и может достигать 37 %. В результате – раннее расшатывание имплантатов, неизбежное присоединение инфекции и последующее удаление конструкции. Возникает постимплантационный гнойный остеомиелит, который с трудом поддается лечению, препятствует установке нового имплантата, что ухудшает состояние и ограничивает дееспособность пациента.

Высокая распространенность перипротезной инфекции (ППИ) во всем мире является острой проблемой современной хирургии. Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена Минздрава России (РНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; ведущее российское учреждение травматолого-ортопедического профиля) провел ретроспективную оценку структуры ревизионных операций в период с 2011 по 2013 г.

на основании данных регистра эндопротезирования. Из 1293 ревизий эндопротезов тазобедренного сустава процент повторных операций, выполненных в течение первых пяти лет после первичного эндопротезирования, составил 33%. Наиболее частой причиной повторной операции была инфекция (64%), доля которой значительно превышала другие причины ревизионных операций [42]. Одним из основных инфекционных возбудителей в хирургической практике является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*, SA), имеющий высокую тропность к имплантатам и сосудистым протезам [43]. Другим частым возбудителем заболеваний, попадающим из желудочно-кишечного тракта и инфицирующим кровь, является кишечная палочка (*Escherichia coli*; E.coli) [44].

Функционализация объема и/или поверхности скаффолдов посредством биологических и лекарственных молекул [45] призвана улучшить эффективность реконструктивной хирургии, тканевой инженерии и регенеративной медицины; соответственно, скаффолды становятся носителями и средствами доставки веществ для стимуляции тканевой регенерации посредством активации эндогенных стволовых клеток, контроля процессов воспаления и опухолевого роста, профилактики/лечения инфекционных осложнений. При этом скаффолды должны способствовать стабильному, пролонгированному и, по возможности, контролируемому высвобождению лекарств и/или регуляторных биомолекул с достижением высоких локальных концентраций, уменьшением системного и побочного эффектов терапевтических агентов и, соответственно, стоимости лечения хронических дегенеративных заболеваний.

Системы доставки лекарств и биологических молекул являются современным, междисциплинарным направлением на стыке фармакологии и фармации, биотехнологий, медицинского материаловедения и биомедицины с 10-кратным приростом числа публикаций за последние 30 лет (к 2020 г. до 22618 статей/год по запросу "drug delivery" в Pubmed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Несмотря на это, многочисленные экспериментальные разработки во всем мире с трудом доходят до клинического использования. Одним из ограничений является, без сомнения, сложная, длительная и дорогостоящая система обращения (регистрации, производства, хранения, контроля качества и реализации) лекарственных препаратов и медицинских изделий. Другой серьезной проблемой является высокая доля импортной продукции (до 90 % в отдельных сегментах) в составе анализируемых скаффолд-технологий для ортопедии и травматологии.

## **2.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Общей проблемой всех материалов и изделий, контактирующих с кровью, является развитие тромбозов. Так, В 25–30% случаев в ранние сроки после установки на поверхности внутрисосудистого имплантата (стента) фиксируются фиб-

риноген и тромбоциты крови, что приводит к образованию тромба [46]. Причина этих состояний, как правило, низкая гемосовместимость искусственного материала. В рамках исследований, проводимых в 2019–2021 г. мы показали, что разрабатываемое a-C:H:SiOx покрытие увеличивает тромбозоустойчивость искусственной поверхности [34].

Другой проблемой является развитие рестеноза (повторного сужения) просвета артерий в области стентирования, обусловленное повреждением эндотелиальных клеток и воспаление стенки артерий, вызываемое инородным телом [47]. Например, после установки голометаллических стентов рестеноз развивается в течение 2 лет в 14–46 % случаев [48, 49].

Оба осложнения приводят к неуклонному прогрессированию заболевания и необходимости дополнительного лечения и повторного оперативного вмешательства.

Следующей проблемой следует признать тот факт, что использование стентов и сердечных насосов усугубляет ситуацию с инфекционным поражением сердца, поскольку известна тропность бактерий к искусственным поверхностям, на которых они формируют бактериальные биопленки, устойчивые к антибиотикам [50].

Эффективным способом решения проблем биосовместимости и устойчивости к инфекциям со стороны медицинских материалов и изделий считается функционализация их поверхности за счет нанесения долговечных (механически прочных) тонких плёнок [27, 51]. Включение кремния или SiOx фазы в структуру DLC пленки на медицинском изделии для кардиохирургии способствует повышению его биосовместимости, увеличению тромбозоустойчивости и улучшению антимикробных свойств [52], в сравнении с обычными DLC покрытиями. Используемые нами кремний-углеродные покрытия (a-C:H:SiOx) изначально содержат в структуре SiOx фазу, поскольку для их получения используется кремнийорганическая жидкость – полифенилметилсилоксан.

### **2.3. ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Инициатор (стратегический проект «Таргетная тераностика») в составе консорциума с отечественными организациями в рамках реализации Программы делает упор на собственные совместные разработки, которые по некоторым позициям являются не просто импортозамещающими, а импортоопережающими. Тем не менее, существуют риски развития данного направления в РФ, которые могут переходить в форс-мажор в условиях реализуемой СВО в Украине.

Описанные далее факторы риска не охватывают всех негативных факторов, с которыми сталкивается проект. Описаны те риски, которые можно считать существенными именно для данного проекта. В то же время, возможно наличие дополнительных факторов риска, которые в настоящее время не рассматриваются как существенные, или появление новых рисков, которые в настоящий момент неиз-

вестны. Любой из этих рисков может негативно сказаться на деятельности проекта, его операционной деятельности и финансовом положении. Учитывая вероятностный характер рисков, а также их внешнюю по отношению к проекту природу, Инициатор стратегического проекта не может в полной мере гарантировать, что мероприятия, направленные на управление рисками, сведут их негативное влияние к нулю. Таким образом, Инициатор информирует о присутствии в его деятельности ряда обстоятельств, описанных ниже, которые с некоторой вероятностью могут ухудшить показатели его деятельности. Инициатор будет принимать все возможные меры по мониторингу и предотвращению этих событий, а в случае их наступления – меры по скорейшей ликвидации последствий с наименьшим ущербом.

Инициатор стратегического проекта вместе с партнерами систематически ведет мониторинг возможных рисков событий при реализации текущих операций и инвестиционного проекта, а также использует различные методы управления идентифицированными рисками:

- уклонение от риска – отказ от рискованной разработки;
- сокращение риска – проведение превентивных мероприятий с целью либо полного устранения риска, либо снижения возможных убытков и уменьшения вероятности их наступления;
- принятие риска – покрытие убытков за счет заработанных средств;
- передача риска – сокращение риска за счет передачи третьему лицу.

Инициатор стремится оценить каждый выявленный риск и определить уровень его влияния на достижение целей проекта.

### ***Технический риск (апробирование технологии, оснащенность проекта; подготовка персонала)***

Технический риск связан с осуществлением любых видов деятельности, в процессе которой проект сталкивается с проблемами неадекватного поступления и/или использования ресурсов, роста себестоимости, увеличения потерь рабочего времени, внедрения новых методов производства:

- снижение реализации намеченных планов вследствие снижения производительности труда, простоя оборудования, потерь рабочего времени, отсутствия необходимого количества исходных материалов, повышенного процента брака производимой продукции;
- рост цен на реактивы, их недостаточное качество, неблагоприятные изменения рыночной конъюнктуры;
- увеличение материальных затрат в результате перерасхода материалов, сырья, топлива, энергии, а также за счет увеличения транспортных расходов, торговых издержек, накладных и других побочных расходов;
- ухудшение логистики поставок, перебои с топливом и электроэнергией.

Для снижения технического риска проводятся маркетинговые исследования привлекается ключевой квалифицированный персонал организаций-членов консорциума «Таргетная терагностика».

### **Финансовый риск**

В проекте используются импортные приборы и комплектующие, стоимость которых зависит от валютных обменных курсов. Соответственно, колебания обменных курсов валют к рублю могут оказывать воздействие на результаты финансово-хозяйственной деятельности проекта, что является фактором валютного риска. Также проектом предполагается частичная закупка импортного оборудования и реактивов. Ситуация на рынке привела к удорожанию проекта и обслуживанию оборудования. Основным мероприятием снижения риска является разработка отечественных аналогов продукции.

#### ***Задолженность покупателей и заказчиков***

Это риск возникновения финансового убытка, вызванного неисполнением покупателем или заказчиком своих договорных обязательств. Основным плательщиком за продукцию проекта выступают бюджетные организации, производящие закупки в рамках выделенных целевых денежных средств в текущем периоде, поэтому риск неплатёжеспособности можно считать минимальным.

#### ***Риск инфляции***

Определённое влияние оказывает изменение индекса потребительских цен. Инициатор проекта не имеет возможности предпринимать каких-либо особых действий для уменьшения указанного риска.

### **Организационный и управленческий риск**

Организационный и управленческий риск проекта незначителен, так как сформирована сбалансированная команда. Работники рассматриваются в качестве одного из главных стратегических ресурсов проекта, обеспечивающих его конкурентоспособность.

# ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПРАКТИКА РОССИИ В ОБЛАСТИ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД- ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

В ретроспективе 2012 г. ReportBuyer Ltd (Великобритания, <https://www.reportbuyer.com>), компания, занимающаяся систематизацией исследований мирового рынка и продаж отчетов, в том числе, в области наук о жизни, отмечала рост глобального рынка тканевой инженерии с \$6,6 млрд в 2008 г. до \$11 млрд на 2012 г. Объем рынка в 2018 г. прогнозируется на уровне \$27 млрд. Основными сегментами глобального рынка являются следующие области терапевтического и хирургического применения продуктов тканевой инженерии: травматология и ортопедия, онкология, кардиология, регенерация кожи (комбустиология, дерматология, реконструктивная и пластическая хирургия), стоматология, неврология и ряд других. Тканевая инженерия предполагает активное использование при создании тканевых эквивалентов достижений клеточных технологий и/или медицинского материаловедения.

Странами-лидерами в этой области являются США, Китай, Германия, Япония, Италия, Индия, Бразилия. Исследованиями в данной области занимаются учреждения и частные фирмы во всех развитых и развивающихся странах, поскольку более 51% мирового рынка имплантатов занимают изделия, материалы и инструменты для ортопедии и травматологии. В связи с быстрым доведением научных разработок в практику, рынок признается чрезвычайно конкурентным, так как на нем представлены более 50 крупных компаний-производителей, таких как: Aastrom Biosciences, Advanced BioHealing, Advanced Cell Technology, Aldagen, Arterioocyte, Athersys, Biofisica, Bioheart, BioMimetic Therapeutics, Cardium Therapeutics, Cerapedics, Cook Biotech, C.R. Bard, CrossCart, CryoLife, Cytograft Tissue Engineering, Cytori Therapeutics, Gamida Cell, GeneGrafts, GenVec, Genzyme, Geron, Integra LifeSciences, International Stem Cell, Isolagen, Johnson & Johnson, LifeCell/Kinetic Concepts, Medtronic, Mesoblast, MicroIslet, Neuralstem, Novartis, Novocell, Organogenesis, Orthopeutics, Osiris Therapeutics, Pfizer, Pluristem Therapeutics, ReGen Biologics, ReNeuron, Scil Technology, StemCells, StemCor Systems, Stryker, Tengion, Tepha и др.



### **3.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО- ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

В РФ основными учреждениями, внедряющими многочисленные зарубежные и редкие отечественные разработки, дошедшие до клинической практики ортопедии и травматологии и онкоортопедии, можно назвать крупные НИИ (Центры) травматологии и ортопедии (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск и др.), а также Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко (Москва), НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону) и некоторые другие.

СибГМУ в кооперации с членом консорциума «Таргетная тераностика» ООО НПК «СИНТЕЛ» (Томск) может выйти на реализацию наработок в следующие организации-партнеры:

- НМИЦ Томский НИИ онкологии;
- НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко (Москва);
- НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону);
- МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
- НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова (Москва);
- краевые и областные ЛПУ.

Сотрудники лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий СибГМУ провели анализ научных публикаций в изучаемой области. Проведенный анализ оформлен в виде публикации в ведущем отечественном журнале, имеющем переводную версию.

Обе версии журнала индексируются в БД Scopus:

И. А. Хлусов, Е. Д. Порохова, Е. Г. Комарова, Е. А. Казанцева, Ю. П. Шаркеев, К. А. Юрова, Л. С. Литвинова. Скаффолды – носители лекарственных средств и биологических молекул для биоинженерии костной ткани // Цитология, 2022, том 64, № 3, с. 183–207. DOI: 10.31857/S0041377122030051/

Переводная версия:

I. A. Khlusov, E. D. Porokhova, E. G. Komarova, E. A. Kazantseva, Yu. P. Sharkeev, K. A. Yurova, L. S. Litvinova. Scaffolds as Carriers of Drugs and Biological Molecules for Bone-Tissue Bioengineering //Cell and Tissue Biology, 2022, Vol. 16, No. 5, pp. 412–433. DOI: 10.1134/S1990519X22050042.



### 3.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В РФ основными учреждениями, внедряющими многочисленные зарубежные и редкие отечественные разработки, дошедшие до клинической практики ортопедии и травматологии и онкоортопедии, являются крупные НИИ (Центры) кардиохирургии. СибГМУ в кооперации с членом консорциума «Таргетная тераностика» ИСЭ СО РАН (Томск) может выйти на реализацию наработок в НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина (Новосибирск). Сотрудники лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий провели анализ научных публикаций в изучаемой области. Проведенный анализ оформлен в виде публикации в ведущем отечественном журнале, имеющем переводную версию. Обе версии журнала индексируются в БД Scopus:

А. Е. Полухина, В. В. Малащенко, А. С. Гренадёр, К. А. Юрова, А. А. Соловьёв, Л. С. Литвинова, И. А. Хлусов. Клеточно-молекулярные вопросы гемо- и биосовместимости алмазоподобных углеродных плёнок. краткий критический обзор // Цитология, 2021, том 63, № 3, с. 221–236. DOI: 10.31857/S0041377121030093.

Переводная версия:

A. E. Polukhina, V. V. Malashchenko, A. S. Grenaderov, K. A. Yurova, A. A. Solov'ev, L. S. Litvinova, I. A. Khlusov. Cellular and Molecular Issues of Hemo- and Biocompatibility of Diamond-Like Carbon Films. A Brief Critical Review // *Cell and Tissue Biology*, 2022, Vol. 16, No. 1, pp. 1–14. DOI: 10.1134/S1990519X22010084

#### РЕЗЮМЕ

Системы доставки лекарств и биологических молекул являются современным, междисциплинарным направлением на стыке фармакологии и фармации, биотехнологий, медицинского материаловедения и биомедицины с 10-кратным приростом числа публикаций за последние 30 лет (к 2020 г. до 22618 статей/год по запросу "drug delivery" в Pubmed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

Растущий интерес к биоматериалам на основе углерода показывает анализ публикаций в базе Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Согласно запросу по ключевому словосочетанию "carbon coatings" обнаружено 13920 работ, начиная с 1961 г. Публикационная активность постепенно нарастала до 100 статей в год к 1997 г., затем составляла более 100 публикаций в год и в 2015 г. превысила ежегодный предел в 1000 статей. Несмотря на активные фундаментальные и прикладные исследования во всем мире, многочисленные разработки скаффолдов (в том числе в качестве систем доставки) с трудом доходят до клинического использования. СибГМУ, при полезной кооперации с учреждениями – участниками консорциума «Таргетная тераностика», имеет свою нишу передовых исследований. В кратко- и среднесрочной перспективе, при благоприятной конъюнктуре, СибГМУ может вывести свои разработки на отечественный рынок наукоемких медицинских изделий и технологий на их основе.

# ТЕХНОЛОГИИ БУДУЩЕГО В НАПРАВЛЕНИИ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

## 4.1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ПРИ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРИЛОЖЕНИИ К ТРАВМАТОЛОГО- ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В октябре 2014 г. компания Frost & Sullivan (<https://ww2.frost.com>) в сотрудничестве с АО «Российская венчурная компания» (АО «РВК», <http://www.rvc.ru>) представили комплексное исследование «Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития» [53]. В отчете приведен краткий обзор глобальных трендов в области биотехнологий по ключевым направлениям (биомедицина, промышленные биотехнологии, агrobiотехнологии и биоэнергетика), а также основных сегментов, игроков, государственных программ, тенденций на рынке венчурного капитала, движущих и сдерживающих факторов развития отрасли. Особое внимание уделено анализу текущего состояния отрасли в России в русле мировых тенденций. В сфере биомедицины рассмотрены следующие разделы, имеющие отношение к реализуемому стратегическому проекту: биосовместимые и биodeградируемые медицинские материалы; клеточные технологии и регенеративная медицина; наномедицина и адресная доставка лекарственных средств. В обзоре подчеркивается, что в Российской Федерации практически полностью отсутствует промышленное производство биосовместимых материалов, также, как и изделий из них. Более 90 % составляют импортные поставки.

Компания Frost & Sullivan (<https://ww2.frost.com>) констатирует, что разработкой и производством биоразлагаемых полимеров из отечественного сырья занимаются, в основном, разрозненные научные группы из вузов и академических институтов. До медицинской практики доходят единичные разработки.

В сегменте клеточных технологий и регенеративной медицины Россия, по мнению экспертов компании Frost & Sullivan (<https://ww2.frost.com>), отстает от ключевых игроков (прежде всего, США) на 10–20 лет. Несмотря на обилие перспективных отечественных разработок, лишь их малая часть выходит на рынок. Лиде-

ром российского рынка регенеративной медицины считается Институт стволовых клеток человека (ПАО «ИСКЧ», <https://hsci.ru>), консолидированная выручка которого составила в 2013 г. всего 420 млн. рублей (\$8,5 млн. по состоянию на декабрь 2014 г.), а ведущим клеточным продуктом – клетки пуповинной крови человека. Среди других заметных или все еще перспективных разработок в области клеточных технологий и тканевой инженерии компанией Frost & Sullivan (<https://ww2.frost.com>) отмечены дендритные клетки, Т-лимфоциты, биоискусственная печень, биокожа для лечения ожогов и нужд косметологии (например, «гиаматрикс»).

Согласно дорожной карте «Хэлснет» Национальной технологической инициативы [54], биомедицина является ключевым сегментом рынка персонализированной медицины, новых медицинских материалов, биопротезов, искусственных органов и включает направления инженерной биологии человека, животных и растений.

Ожидаемые результаты к 2035 г.:

- Созданы и выведены на отечественный и глобальные рынки продукты с использованием новых технологий в областях регенеративной медицины и клеточной инженерии, технологий создания биопрепаратов, таргетных лекарственных средств, персональных лекарственных средств, технологий модификации про- и эукариотических клеток.
- Созданы необходимые условия для законного развития новой индустрии регенеративной медицины в стране, включая создание новых предприятий мирового уровня, рабочих мест, новых методов лечения ранее неизлечимых заболеваний и снижение инвалидизации трудоспособного населения.
- Реализовано значимое присутствие на глобальном рынке (до 3% мирового рынка к 2035 г.)
- Создана сервисная платформа, осуществляющая по заказу пользователя создание кастомизированных биотехнологических решений на основе биоконструктора – библиотеки составных биоблоков, реагентов и протоколов, которые используются при разработке биомедицинских препаратов, изделий медицинского назначения и биоинженерных организмов.

Таким образом, стратегический проект «Таргетная тераностика» соответствуют программным направлениям научно-технологического развития РФ, мировым тенденциям развития рынка, поскольку развитие РФ направлено на импортозамещение и импортоопережение, а также на расширение присутствия на глобальном рынке биомедицинских продуктов и услуг, который активно развивается в предметной области проекта.

IQ4I Research & Consultancy Pvt. Ltd (Индия, <http://www.ig4i.com>), частная исследовательская и консалтинговая фирма, прогнозирует экспансию мирового клеточного рынка в 2015-2022 гг., который достигнет \$24 млрд. Наибольшими и

наиболее прогрессирующими сегментами являются регенеративная медицина и исследования стволовых клеток (CAGR в 2015-2022 гг. составит 18,1 %). Основные потребители клеточной продукции – университеты и институты, биотехнологические и фармацевтические компании, госпитали и биобанки. При этом доля последних двух групп наиболее динамичных потребителей составляет 37 %. Одним из драйверов рынка станут 3D-технологии клеточной экспансии [55].

BCC Research LLC (США, [www.bccresearch.com](http://www.bccresearch.com)), одна из ведущих маркетинговых компаний в области науки и технологий, в мае 2016 г. опубликовала отчет [56], согласно которому глобальный рынок стволовых клеток в 2015 г. достиг \$5,9 млрд., в 2016 г. составил \$6,7 млрд. и к 2021 г. достигнет \$12,3 млрд. CAGR (Compound Annual Growth Rate - совокупный среднегодовой темп роста) составит 13,1 % в период 2016–2021 гг.

Согласно отчету Visiongain Limited (Великобритания, <https://www.visiongain.com>), одного из ведущих информационных бизнес-порталов, CAGR глобального рынка технологий стволовых клеток и их приложений в 2017–2027 гг. составит 11,7 %. При этом денежный объем рынка увеличится с \$10,75 млрд. (2016 г.) до \$17,77 млрд. в 2020 г. [57]. Отчет рассматривает улучшение процессов костеобразования как одно из перспективных приложений стволовых клеток.

Infiniti Research Limited (<https://www.infinitiresearch.com>), глобальная маркетинговая компания с офисами в США, Канаде, Великобритании, Индии, Китае, прогнозирует рост рынка клеточной терапии в 36,52 % CAGR в 2017–2021 гг. [58]. В тот же период сегмент клеточной терапии аутологичными стволовыми клетками будет прирастать с CAGR 23,39 %. Драйвером рыночного роста компания считает федеральное финансирование клеточных технологий для терапии социально-значимых заболеваний.

В области рынка биоматериалов (натуральных или синтетических продуктов, подходящих для замены или лечения природных органов и тканей) отмечаются во многом аналогичные тенденции, однако, объемы этого рынка в денежном выражении значительно превышают таковые для клеточных технологий и их приложений.

Markets and Markets Research Private Ltd (<http://www.marketsandmarkets.com>), имеющая офисы в США и Великобритании и более 1000 компаний-клиентов, опубликовала в январе 2017 г. отчет "Biomaterials Market by Type of Materials & Application - Global Forecast to 2021" [59], в котором оценила объем рынка биоматериалов в \$70,9 млрд. в 2016 г.

Вследствие CAGR = 16%, этот рынок удвоится к 2021 г. и достигнет \$149,17 млрд. Среди драйверов быстро растущего рынка специалисты компании выделяют развивающийся рынок имплантируемых материалов, растущее признание тканевой инженерии и быстрое «старение» населения. Прогнозируется повышенная потребность в биodeградируемых полимерах и расширение сферы их применения.

Azoth Analytics Pvt Ltd (<http://azothanalytics.com>), транснациональная компания (Северная Америка, Европа, Тихоокеанский регион), занимающаяся аналитикой бизнеса и маркетинговыми исследованиями в своем отчете «Global Biomaterials Market (By Type, By Application, By Region, By Country): Opportunities and Forecasts (2016–2021) – (By Value; By Material Type – Polymer, Ceramic, Metal; By Application - Orthopaedic, Cardiovascular, Plastic Surgery, Wound Care); By Region-North America, Europe, APAC, ROW; By Country – US, UK, Germany, Italy, Japan, China, India; Key Players – Strategy, Financial Performance. 2016 г.)» дает значение CAGR = 15,73 % для мирового рынка биоматериалов, близкое к таковому в отчете компании Markets and Markets [60].

В сегменте имплантируемых биоматериалов их глобальный рынок достигнет \$21,12 млрд к 2022 г. по расчетам компании IQ4I Research & Consultancy Pvt. Ltd (Индия, <http://www.iq4i.com>). Ожидается наиболее быстрый рост сектора резорбируемых полимеров среди всех типов имплантируемых материалов (металлы, полимеры, керамика, природные вещества), прежде всего, в приложении к ортопедии и регенерации повреждений кожи. Statistics MRC (США, <http://www.strategymrc.com>), компания глобальных маркетинговых исследований, выражает еще более оптимистичный прогноз развития мирового сегмента имплантируемых биоматериалов: \$84,4 млрд в 2015 году, \$133 млрд к 2022 г. с CAGR в 6,7% в анализируемый период. Тканевая инженерия рассматривается как перспективное приложение разрабатываемых материалов [61].

Infiniti Research Limited (<https://www.infinitiresearch.com>), глобальная маркетинговая компания с офисами в США, Канаде, Великобритании, Индии, Китае, в октябре 2016 г. опубликовала отчет по биоактивным материалам – одному из сегментов общего рынка биоматериалов [62]. Биоактивные материалы способны вступать в активное взаимодействие с тканями организма человека и животных. Согласно отчету, 13,42 % CAGR биоактивных материалов в период 2016–2020 гг. предполагает их значительный вклад в развитие общего рынка всех биоматериалов.

В области приложений биоматериалов для ортопедии Statistics MRC (США, <http://www.strategymrc.com>) прогнозирует быстрый рост глобального рынка с \$55,63 млрд в 2015 г. до \$183,9 млрд в 2022 г. (CAGR 18,6 %) [63]. Биорезорбируемые материалы рассматриваются как перспективные продукты для тканевой инженерии и ортопедии.

По прогнозу GBI Research 2010 г., объем мирового рынка ортопедических имплантатов должен был достигнуть к 2016 г. объема \$41,8 млрд [64]. Согласно данным Statistics MRC (США, <http://www.strategymrc.com>), в 2015 г. он уже составил \$55,63 млрд, что говорит о превышении реальных темпов роста рынка над прогнозируемыми.

На мировом рынке медицинских изделий сегмент имплантатов для биоинженерии и замещения дефектов костной ткани, согласно маркетинговому исследованию компании Statistics MRC (США, <http://www.strategymrc.com>), является одним из самых быстроразвивающихся направлений (прогнозируемый 3-кратный



прирост в период с 2015 по 2022 гг.) со среднегодовым темпом роста 18,6% к 2022 г. [63].

Таким образом, рост мирового рынка в тематической области реализуемого проекта (клеточные технологии, биоматериалы, биоинженерия; регенерация костной ткани) и приоритетная задача прикладной науки РФ – решить проблемы импортозамещения и импортоопережения в исследуемом сегменте рынка (см. раздел Введение) свидетельствуют о необходимости проведения фундаментальных и прикладных научных исследований и разработок, создают предпосылки последующего внедрения результатов разработок в биомедицинскую практику.

## **4.2. СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Причина возникновения ИБС – сужение просвета сосудов, обеспечивающих поступление крови к сердцу (коронарные (венечные) артерии), что приводит к недостаточному снабжению сердца кислородом. Фактором, вызывающим возникновение данных сужений, наиболее часто является образование атеросклеротических бляшек. Острым исходом ИБС является развитие инфаркта миокарда – появление очагов гибели (некроза) миокарда, что приводит к нарушению работы сердца. В США ежегодно появляется 720 тыс. новых и 335 тыс. повторных случаев острого коронарного синдрома (ОКС) и инфарктов миокарда (ИМ) (всего ~ 105 млн 5 тыс. человек). Данное заболевание находится на ведущих позициях в мире по степени летальности. По состоянию на 2019 г., смертность составила 360 900 случаев (34 % от всех случаев ОКС и ИМ) [65].

Стратегия лечения ИБС заключается в восстановлении проходимости сосуда и нормального кровоснабжения органа. Для восстановления просвета артериальных сосудов при атеросклерозе, ишемической болезни сердца применяют 3 основных технологии: (1) в экстренных случаях – баллонное расширение места сужения; (2) внутриартериальная поддержка стенки сосуда посредством введения искусственной конструкции (стента) – стентирование; (3) замена сосуда на аутологичный природный или искусственный сосуд (ангиопластика) [66].

Баллонное расширение при острых ситуациях (острая ИБС) и/или последующее стентирование просвета артерий позволяет достичь непосредственного успеха более чем в 95% случаев. В последнее время наиболее широкое распространение получила установка стентов [67]. В США ежегодно такую помощь получают более 1,2 млн больных, из которых у 80% осуществляется за счет стентирования коронарных артерий, в РФ на два порядка меньше. Вследствие высокой социальной значимости заболевания хирургическое лечение ИБС в России отнесено к высокотехнологичной медицинской помощи.

Основными требованиями к стенту являются: (1) механические свойства (высокая гибкость и прочность) конструкции; (2) биосовместимость, то есть

способность длительно находиться в стенке сосуда, не вызывая неблагоприятных реакций со стороны окружающих тканей организма; (3) гемосовместимость с цельной кровью и ее компонентами (плазма, тромбоциты, эритроциты и лейкоциты); (4) рентгеноконтрастность, необходимая для контроля установки стента; (5) возможность менять диаметр, чтобы приспособиться к состоянию сосуда.

На сегодняшний день используется около 400 типов коронарных стентов, отличающихся друг от друга составом материала, из которого они изготовлены, длиной, дизайном отверстий, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в коронарные сосуды. Применяемые коронарные стенты можно разделить на четыре основные категории [68]:

- 1) металлические (нержавеющая сталь марки 316L, платиноиридиевый сплав, тантал, сплав никелид-титана, сплав кобальт-хрома, титан, сплавы магния);
- 2) стенты с покрытиями (полимеры, оксид титана, нитрид титана, углерод, композиты) для улучшения биосовместимости и снижения образования тромбов на металлических поверхностях;
- 3) стенты, расщепляемые биологическими средами и ферментами (биodeградируемые);
- 4) стенты, выделяющие лекарственные препараты (drug eluting stents, DES) для предупреждения тромбообразования.

В настоящее время не существует идеальных имплантатов, оптимально отвечающих требованиям биосовместимости и биомеханики [10]. Материал стентов так или иначе повреждает стенки кровеносных сосудов, что приводит к соответствующим осложнениям (образование тромбов и повторное сужение (рестеноз) стенки сосуда) и неудаче дорогостоящей операции.

Каждый материал решает узкий круг задач (табл. 4.1), что неизбежно сопровождается существенными осложнениями при клиническом применении тех или иных изделий (табл. 4.2). Современные технологии должны быть направлены на преодоление этой принципиальной проблемы.

Критическим звеном, определяющим эффективность и успешность любого имплантата, является граница раздела искусственный материал/биологический субстрат [70]. Сосудистые стенты имеют 2 межфазных границы: с кровью и сосудистой стенкой. Характер взаимодействия стента, помимо оптимальных биомеханических характеристик, будет зависеть от физико-химических свойств материала и его поверхности, в первую очередь: знак электрического заряда и величина потенциала искусственной поверхности, поверхностная энергия, смачиваемость (гидрофильность/гидрофобность), шероховатость, фазовый и элементный состав поверхности материала, растворимость [71].

Таблица 4.1

**Материалы с идеальными характеристиками  
для коронарных стентов [68]**

Свойства	Материалы	Требования
Модуль удлинения	316L нержавеющая сталь	Оптимальная величина для стентов, раскрываемых баллонном
Прочность на разрыв	Co-Cr	Высокие значения
Предел текучести	Co-Cr	Оптимальные значения
Поверхностная энергия	Политетрафторэтилен	Наименьшая величина
Биосовместимость	Ti	Стабильный оксидный слой
Поверхностный потенциал	Ta	Стабильность поверхностного оксидного слоя
Текстура поверхности	Электрополировка	Лучшая современная техника полирования
Стабильность поверхностного оксидного слоя	Ta/Ti	Великолепная стабильность
Терапевтический эффект	Лекарство Paclitaxel для DES стентов	Гидрофобность
Рентгеноконтрастность	Золото	Высокая плотность
Совместимость с томографией	Ta/Ti/Нитинол	В составе нет железа
Предпочтительный путь загрузки лекарственных препаратов	На основе полимеров	Количество лекарственных препаратов может быть увеличено
Предпочтительный путь для элюирования лекарственных препаратов	Биodeградируемые материалы	Нет полимерного материала, способного выделять лекарство без осложнений (появление шероховатости поверхности стента, подавление заращения стента клетками сосудистой стенки и т.п.)
Предпочтительная категория полимеров	Биополимеры	Минимальные воспалительные реакции



Таблица 4.2

**Недостатки сердечно-сосудистых стентов,  
представленных на мировом рынке**

Тип стента	Ссылка	Основные недостатки	Пример продукта на рынке, материал
Металлический	[68]	Повторное сужение просвета артерий – 20-30 %; Выход никеля и других токсических элементов из металла и сплава	Стальные стенты ООО “Ангиолайн” (Новосибирск, <a href="http://www.angioline.ru">www.angioline.ru</a> )
С покрытием, до 26% зарубежного рынка	<a href="http://www.hexacath.com/">http://www.hexacath.com/</a>	Повторное сужение просвета артерий – 13–20 %; неполное закрытие площади металлической подложки; разрушение покрытия	TITAN®-стенты (Hexacath, Франция) Сталь с титан-оксидным или титан-нитридоксидным покрытием
Выделяющие лекарственные препараты, До 74% зарубежного рынка	<a href="http://www.escardio.org/">http://www.escardio.org/</a> [69]	Поздние (через 6 мес после установки) тромбозы, приводящие к смерти вследствие: 1) истощения лекарства, подавляющего рост клеток сосудов; 2) появление микропористости покрытия, вызывающей прилипание тромбоцитов	Taxus® (Boston Scientific, Calway, Ireland), в основе - полимер с лекарственным препаратом Paclitaxel

При этом требования к гемосовместимости (граница контакта с кровью) и гистосовместимости (граница контакта с тканями стенки сосуда) могут противоположно отличаться. В частности:

1) диаметр металлической проволоки стента должен быть как можно меньшим, чтобы снизить площадь его контакта с кровью. С другой стороны, это приво-

дит к большому удельному давлению на сосудистую стенку, развитию ее некроза и активации воспаления;

2) поверхность стента должна быть как можно более гладкой, чтобы уменьшить трение и травмирование тромбоцитов, снизить прилипание белков и форменных элементов крови. Однако, сила фиксации гладких имплантатов в биологических тканях значительно уступает таковой для изделий с развитой поверхностью [72]. Это может вызвать микросдвиги имплантата и развитие вокруг него соединительной ткани [73], стимулировать избыточное размножение фибробластов в сосудистой стенке, приводящее к развитию рубцовой соединительной ткани и сужению просвета сосуда;

3) считается, что внутренняя поверхность стента, контактирующая с кровью, должна быть гидрофильной [71]. В то же время, с наружной стороны избыточная гидрофильность материала провоцирует рост фибробластов [74] с высокой вероятностью развития рубцовой соединительной ткани.

Может быть несколько выходов из подобного технологического тупика:

1) разработка принципиально нового материала стента, имеющего разные свойства поверхности на внутренней и наружной частях. Это могут быть полимерные материалы, в том числе биodeградируемые. Тем не менее, помимо дороговизны данного пути получения оптимальной биосовместимости возникнут неизбежные вопросы соответствия конструкций биомеханическим требованиям в динамике «старения» (потери прочности) стента в просвете сосуда;

2) градиентная модификация внутренней и наружной поверхностей стента различными покрытиями технологически сложная и дорогостоящая;

3) адаптация известного покрытия со свойствами, близкими к оптимальным, для модификации обеих поверхностей стентов.

Введение в клиническую практику металлических стентов снизило процент возникновения повторного сужения просвета сосудов (рестеноз) с 30–40 % до 20–30% в сравнении с баллонной ангиопластикой [75].

Однако, в 25–30% случаев в ранние сроки после установки на поверхности металлических стентов фиксируются фибриноген и тромбоциты крови, что приводит к образованию тромба [46]. Причина этих состояний – низкая био- и гемосовместимость материала металлического стента.

Для решения двух основных проблем стентирования (образование тромбов и повторных сужений просвета артерий) большое распространение в клинической практике нашли стенты с лекарственным покрытием. Основные представители таких стентов – CYPHER (Cordis/Johnson & Johnson), TAXUS (Boston Scientific), Xience V (Abbott, США). Эти стенты изготавливают путем нанесения на нержавеющую стальную подложку тонкого слоя синтетического полимера, содержащего активный препарат – сиролимус (CYPHER) или паклитаксел (TAXUS). Данные лекарственные препараты, выделяющиеся из полимерного покрытия, подавляют деление клеток, что должно препятствовать утолщению стенки артерий и развитию их повторного сужения (рестеноза).

В 2001 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Стокгольме были представлены оптимистичные данные, подтверждающие, что стент CYPHER не приводит к повторному сужению просвета коронарных артерий в течение 6 месяцев после его установки. Уровень рестенозов в просвете стентов через 6 месяцев был равен 0 %, по сравнению с 26 % в контрольной группе пациентов со стандартными металлическими стентами [76].

До 2005 г. стенты с лекарственным покрытием занимали 97 % международного рынка, 3 % приходились на изделия с титановой поверхностью (данные Hexacath, Франция). К 2006 г. в мире было имплантировано около 4 млн стентов DES с лекарственным покрытием. Тем не менее, опыт показал, что их применение имеет свою цену. Первый тревожный факт появился еще в 2003 г., когда USFDA (U.S. Food and Drug Administration; Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) опубликовало два предупреждения для клиницистов о 290 случаях тромбозов в течение 30 дней после установки стента и о более 60 смертях, связанных с имплантацией стентов CYPHER. На смену длительно развивающимся рестенозам, редко представляющим угрозу для жизни больных, в отдаленные сроки пришло формирование тромбов в области установки стентов с лекарственным покрытием [69]. Рост тромбов и особенно отрыв их частей (эмболов) в 88 % случаев приводят к смерти или инфаркту миокарда.

Определенные опасения вызвало исследование BASKET-LATE (Basel Stent Cost-effectiveness Trial – Late Thrombotic Events, 2006) на 746 пациентах. Через 6 месяцев после отмены двойной антитромбоцитарной терапии частота смерти или инфаркта миокарда (на протяжении последующего года) была выше при установке стентов с лекарственным покрытием, чем непокрытых металлических стентов (4,9 % против 1,3 %;  $p = 0,01$ ). Частота рестеноза при этом не отличалась (4,5–6,7 %). Данные осложнения связаны с поздними тромбозами, которые стали причинами инфаркта миокарда и/или смерти [77].

Проблема поздних тромбозов при использовании стентов с лекарственным покрытием привела к тому, что уже с 2007 г. стенты с титановым покрытием (TITAN®, фирма Hexacath, Франция) постепенно увеличили свою долю с 3 % до 26 % (данные Hexacath, Франция, [www.hexacath.com](http://www.hexacath.com)) на фоне растущего международного рынка. Фирма имеет представительства более чем в 40 странах мира (Европа, Канада, Китай, Бразилия и т.д.).

В 2006 г. было проведено несколько международных сравнительных испытаний эффективности стентов TITANOX и голометаллических (без покрытия) стальных стентов (Journal Officiel de la Republique Francaise, 2006). Были установлены следующие преимущества стентов с покрытием в сравнении с металлическими стентами без покрытия:

- 1) подавляют прилипание фибрина и тромбоцитов на поверхность стента, что снижает вероятность роста тромбов и сужения просвета кровеносных сосудов;
- 2) уменьшают воспаление стенки сосуда и разрастание гладкомышечных клеток (на 3 %);

- 3) на 55 % уменьшает риск повторного сужения (рестеноза) просвета кровеносного сосуда;
- 4) на 74 % снижают риск инфаркта миокарда и смертельного исхода после установки стента.

В 2011 г. в 14 центрах (Финляндия, Испания, Бельгия, Швейцария, Великобритания, Индонезия) были проведены испытания стентов TITAN2 BAS с нитрид-оксид-титановым покрытием как альтернативы изделий с лекарственным покрытием Xience V (Abbott, США) на 827 пациентах.

Испытания показали следующие преимущества стентов TITAN2 BAS с нитрид-оксид-титановым покрытием (EuroPCR Late Breaking Trials, Hot Line Session, Tuesday, 17th May 2011, Main Arena):

- 1) снижение приема пациентами антитромбогенных лекарств (в среднем, с 10,2 до 8,7 месяцев);
- 2) уменьшение риска инфаркта миокарда с 5,9 % до 2,2 % в течение 1 года после установки стентов ( $p=0,007$ );
- 3) уменьшение тромбообразования с 2,2 % до 0,7 % ( $p=0.07$ ).

Во Франции существует официальная шкала успешности стентов по восстановлению жизнедеятельности пациентов: от 1 степени (высшая эффективность) до 5 степени (низшая эффективность). Трем стентам с лекарственным покрытием (CYPHER, TAXUS, Endeavor), давно присутствующим на рынке, присвоен 2-й уровень. Еще находящийся в стадии испытаний TITAN2 BAS имеет 3-й уровень, все остальные коронарные стенты – 5-й уровень. При этом TITAN2 BAS имеют явные достоинства перед изделиями с лекарственным покрытием, что делает стенты с покрытием на основе оксинитридов титана одним из наиболее динамичных сегментов рынка стентов для сердечнососудистой хирургии.

В Российской Федерации используются металлические стенты первого поколения "СИНУС" (ООО «Ангиолайн», Россия), CYPHER (Cordis/Johnson & Johnson), TAXUS («Boston Scientific»), RAVEL («Johnson & Johnson») и некоторые другие. Примерно 48% приходится на стенты с лекарственным покрытием [78].

Ближайшим эквивалентом к разработкам консорциума по покрытиям на изделиях для сердечно-сосудистой хирургии является семейство металлических стентов (например, из нержавеющей стали марки 316L) с титановым покрытием TITAN® или его производными (титан-нитрид-оксидное покрытие TITANOX, фирма Hecacat, Франция).

### ***Покрытие из оксинитрида титана (TiONx)***

Явные преимущества покрытия на основе оксинитридов титана на стенте перед существующими на рынке изделиями заключаются в следующих позициях:

1. По сравнению с металлическими стентами без покрытия.

1.1. Поверхности сосудистой стенки и клеток крови имеют отрицательный по знаку электрический заряд. В свою очередь, металлы и сплавы, применяемые для изготовления стентов, несут положительный заряд, что приводит к прилипанию тромбоцитов к поверхности искусственного материала и формированию

тромбов. Покрытие на основе оксинитридов титана на стальном стенте имеет отрицательный заряд.

1.2. Выход никеля и хрома из состава медицинской стали [79] является большой проблемой. Они оказывают токсическое влияние на тромбоциты, лейкоциты и эндотелиальные клетки [80, 81], что способствует образованию тромбов. Оксинитрид-титановый слой тормозит практически до нуля ионообмен между объемом стента и окружающей средой.

2. По сравнению со стентами, несущими покрытие, выделяющее лекарства (DES технология):

2.1. Полимерная основа покрытия стимулирует образование гигантских многоядерных клеток инородных тел. Они запускают хроническое воспаление и образование узлов соединительной ткани [10] в стенке кровеносного сосуда. Это сопровождается повторным сужением просвета сосуда.

2.2. Постепенное истощение пула лекарства в покрытии, подавляющего рост клеток сосудов, и появление пор, нарушающих течение крови и стимулирующих прилипание тромбоцитов к стенту. Все это резко увеличивает риск образования тромбов.

Таким образом, если брать в среднем, из представленных на рынке стентов, имеющих приличные объемы продаж, наименьший риск образования тромбов и повторного сужения просвета коронарных сосудов имеют изделия с покрытием на основе оксинитридов титана на стальном стенте. По соотношению технологичность изготовления-цена-качество они представляются пока лучшими на рынке.

### **Алмазоподобные покрытия**

Существует огромное количество технологий модификации поверхности медицинских изделий, контактирующих с кровью, прежде всего, стентов [82]. Большинство компаний, занимающихся разработкой медицинского оборудования и медтехники (наиболее популярная из них MAQUET AG, Германия; входит в Getinge Group), при создании изделий, непосредственно контактирующих с кровью, используют гепариновые покрытия, например, биосовместимое белково-гепариновое покрытие «Bioline» [83]. Существует еще несколько покрытий на основе гепарина – биоактивное гепариновое покрытие «Carmeda» (Carmeda AB, Швеция), биопассивное гепариновое покрытие «Trillium» [84], покрытие Duraflo™ II coating (Baxter Healthcare Corporation, США) с гепарином [85]. Проводились исследования влияния различных биосовместимых покрытий на воспалительную реакцию и окислительный стресс, вызванный сердечно-легочным обходом в системах искусственного кровообращения. В качестве биосовместимых покрытий выступали Trillium, Bioline, Phosphorylcholine, Polymethoxyethyl acrylate. Основываясь на проведенных исследованиях, было показано, что системы искусственного кровообращения, покрытые гепарином (Trillium и Bioline) и фосфорилхолином (Phosphorylcholine), индуцируют в меньшей степени воспалительные реакции и окислительный стресс. При этом гепариновые покрытия, в основном, сочетают с DES покрытиями, несущими полимерные слои, выделяющие лекарственные молекулы (паклитаксел и др.) [86].



Для получения тонких DLC плёнок используется множество разновидностей физического (physical vapor deposition, PVD) и химического газофазного осаждения (chemical vapor deposition, CVD): магнетронное распыление (magnetron sputtering deposition, MSD); импульсное лазерное напыление (pulsed laser deposition, PLD); вакуумно-дуговое осаждение с фильтрацией (filtered cathodic vacuum arc, FCVA); ассистированное плазмой газофазное осаждение (plasma-assisted vapor deposition, PAVD); ассистированное плазмой химическое газофазное осаждение (plasma-assisted chemical vapor deposition, PACVD); стимулированное высокочастотной плазмой химическое газофазное осаждение (radio frequency plasma enhanced chemical vapor deposition, r.f.-PECVD); плазменно-иммерсионная ионная имплантация и осаждение (plasma immersion ion implantation and deposition, PIID); комбинированное физическое и химическое газофазное осаждение (hybrid physical-chemical vapor deposition, HPCVD) и другие технологические подходы [21, 87, 88].

В публикациях по проблеме представлено широкое разнообразие физико-механических и трибологических свойств аморфных DLC пленок (твердость, адгезионная прочность, коэффициент трения, скорость износа, смачиваемость и др.) в зависимости от толщины, соотношения  $sp^3/sp^2$ , содержания водорода, легирующих добавок и т.д. Свойства не всегда полностью контролируются, что обусловлено использованием разнообразных типов подложек и особенностями методов нанесения. На сегодняшний день классифицированы не менее 74 типов аморфных DLC пленок [88]. В последние 20 лет этим направлением активно занимаются во всем мире, включая:

- Лодзинский университет, Польша (University of Lodz, Poland);
- Институт органической электроники, электронно-лучевой и плазменной технологии им. Фраунгофера, Германия (Fraunhofer Institute for Organic Electronics, Electron Beam and Plasma Technology FEP, Germany);
- Институт технологий материалов и производства, Китай (Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, China).

По-видимому, разнообразие вариантов DLC покрытий привело к тому, что в проведенных клинических испытаниях DLC покрытий на стентах получены как позитивные [23, 24], так и неудовлетворительные результаты [25, 26].

Как следствие, стенты с DLC пленками мало заметны на рынке в сравнении с изделиями, несущими DES покрытия. Можно отметить линейку стентов BioDiamond® DLC (технология плазмоиндуцированного холодного напыления (plasma-induced cold deposition technique, PICDT), разработанная компанией PlasmaChem GmbH (Германия) и стенты марки Orsiro® (плазмохимическое осаждение из газовой фазы (технология PECVD), Biotronik, Германия) [82].

### ***Рынок стентов в Российской Федерации***

Крупных производителей стентов на рынке очень много, например, Cordis Corporation (США), Translumina GmbH (Германия), Johnson & Johnson (США). Наиболее заметными игроками на рынке коронарных стентов считаются транснациональные американские компании, в частности, Medtronic (имеет представи-

тельство в РФ, <https://www.medtronic.com/ru-ru/index.html>), Abbott Vascular (имеет представительство в РФ, <https://www.ru.abbott/products/vascular.html>), Boston Scientific Corporation (Marlborough, MA; частично поглощена компанией MAQUET в сегменте сердечнососудистой хирургии). Кроме того, активно развиваются китайские и индийские производители.

В РФ по состоянию на 2017 г. стенты производили всего 4 компании [89]:

- 1) ООО «Стентекс» (Москва, Сколково) – совместное предприятие Medtronic (51%) и «Ренова-холдинг рус» (49%)
- 2) ЗАО НПП «Мединж» (Пенза)
- 3) ООО «Ангиолайн» (Новосибирск)
- 4) ЗАО «Стентоник» (Тула)

Объем рынка коронарных стентов в России к 2020 г. должен был составить 500 тыс. штук/год. Позитивным является то обстоятельство, что в 2020 г. средневзвешенная стоимость коронарных стентов для коронарных артерий с лекарственными препаратами (DES) на госзакупках в РФ составила 25200 руб. против 39900 руб. в 2017 г. Таким образом, этот вид медицинских изделий за 4 года подешевел примерно на 36,7 %. Цены на голометаллические стенты для коронарных артерий в период 2017–2020 гг. уменьшились до чуть более 12 тыс. руб. за 1 штуку (на 26,7%).

Из негативных тенденций — к концу 2020 г. ООО «Стентекс» остались единственным поставщиком DES стентов на отечественном рынке. В июне 2022 г. стало известно о том, что ООО «Ангиолайн» остановила выпуск отечественных медицинских изделий для кардиохирургии. В компании объяснили прекращение производства «определенными разногласиями между акционерами» [90].

Минпромторг РФ обеспечивает особые условия госзакупок коронарных стентов для дальнейшего развития локализации иностранных производителей товаров для кардиохирургии и кардиоластики на территории России. В этом русле в октябре 2020 г. российско-индийская компания ООО «РК Групп» (г. Грозный) зарегистрировала в Росздравнадзоре два вида Put Niy коронарных стентов типа DES (с лекарственным веществом сиролimus), которые начали производиться в Чеченской Республике [91].

Минпромторг РФ продлил срок действия льгот для отечественных производителей коронарных стентов при работе с госзаказами (постановление Правительства №1469 от 4 декабря 2017 года) до 2022 г. Преференции касаются выпуска стентов для коронарных артерий как в непокрытом исполнении, так и в модификации, предусматривающей доставку лекарства. Кроме того, речь идет о катетерах для ангиопластики. Уточняется, что продукция иностранного происхождения должна сниматься с торгов при наличии хотя бы одного предложения от отечественных компаний. В связи с этим, есть незанятые сегменты рынка отечественных медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии. Разработка и продвижение новых покрытий для стентов и кардионасосов на основе оксинитридов титана и/или углерода позволит в будущем зарегистрировать отечественные из-

деля, конкурентоспособные с западными аналогами по своей технологичности, биомедицинским свойствам и цене.

## РЕЗЮМЕ

Уход с медицинского рынка РФ многих зарубежных компаний и развитие со стороны государства условий для импортозамещения создают благоприятную ситуацию для регистрации разработок и вывода на рынок скаффолдов и технологий на их основе в приложении к травматологии и ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии. СибГМУ имеет 20-летний опыт в данной сфере и портфель разработок на различных стадиях развития (НИР-НИОКР-ОТР, ОКР, доклинические испытания, клинические испытания, медицинское применение), которые при участии партнеров консорциума «Таргетная тераностика» могут быть доведены до медицинской практики в разрезе 2–10 лет.



# ВКЛАД СИБГМУ В РАЗВИТИЕ НАПРАВЛЕНИЯ «СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ»

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России занимает ведущее место в развитии описываемых направлений и выступает как:

1) идеолог, инициатор, организатор и координатор консорциума в области разработки скаффолдов и материалов для биомедицины, их регистрации в Росздравнадзоре;

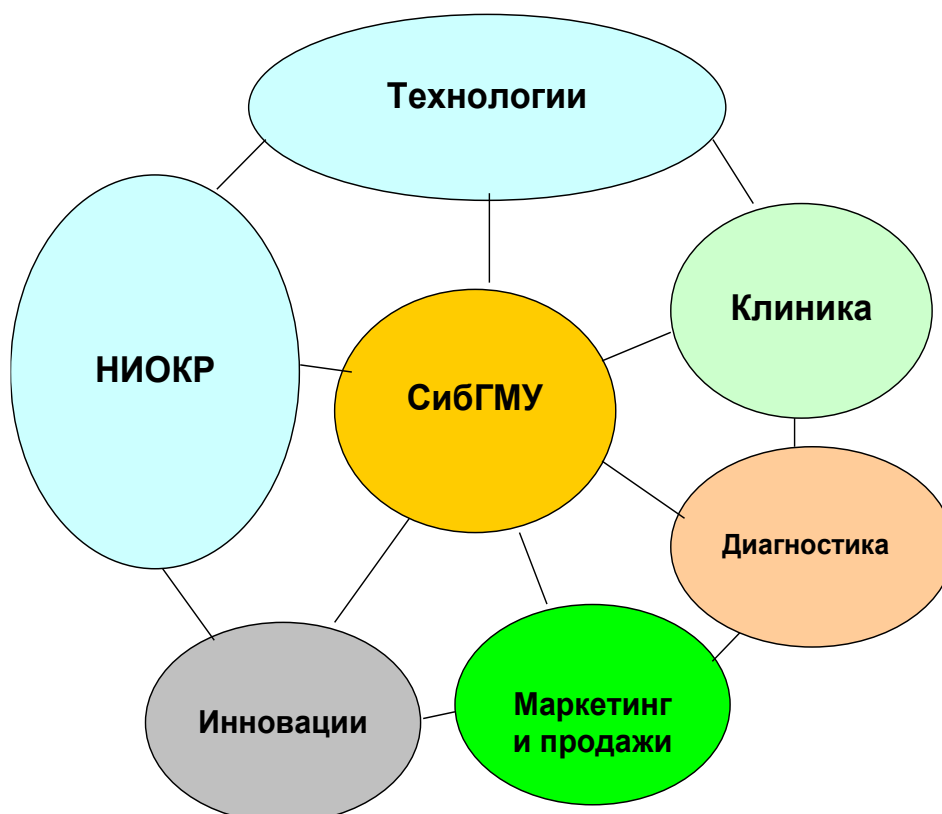
2) организует и проводит подготовку молодых специалистов, фундаментальные, прикладные, доклинические и клинические исследования разрабатываемых скаффолдов и их покрытий.

В рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» и программы развития ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России для реализации разработок стратегического проекта «Таргетная тераностика» создан научно-образовательный и производственный консорциум (Соглашение от 29.07.2021 № 88), включающий 12 партнеров. Организации – участники консорциума объединены по модульному принципу (рис. 5.1), который включает всех заинтересованных участников и работает в целях творческого объединения инфраструктуры, технологий и разработок, в конечном итоге, импортозамещающих и импортоопережающих скаффолдов и технологий на их основе.

Основные планы консорциума «Таргетная тераностика»:

- объединить предприятия разных форм собственности и различной ведомственной принадлежности с целью реализации направлений;
- оптимизировать и согласовать использование ресурсов организаций – участников и других организаций;
- разработать общую стратегию действий для выполнения проектов, разработки продукции и ее коммерциализации на всех стадиях выполнения;
- выполнить научно-технологических проекты для достижения отраслевого и академического лидерства, создания высокой концентрации передовых исследований и разработок.

Для реализации задач консорциума «Таргетная тераностика» в СибГМУ приказом ректора (см. п. 5.2) создана лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий под руководством профессора И.А. Хлусова, одного из ведущих российских специалистов в области новых материалов и скаффолдов для травматологии и ортопедии, регенеративной медицины и тканевой инженерии.



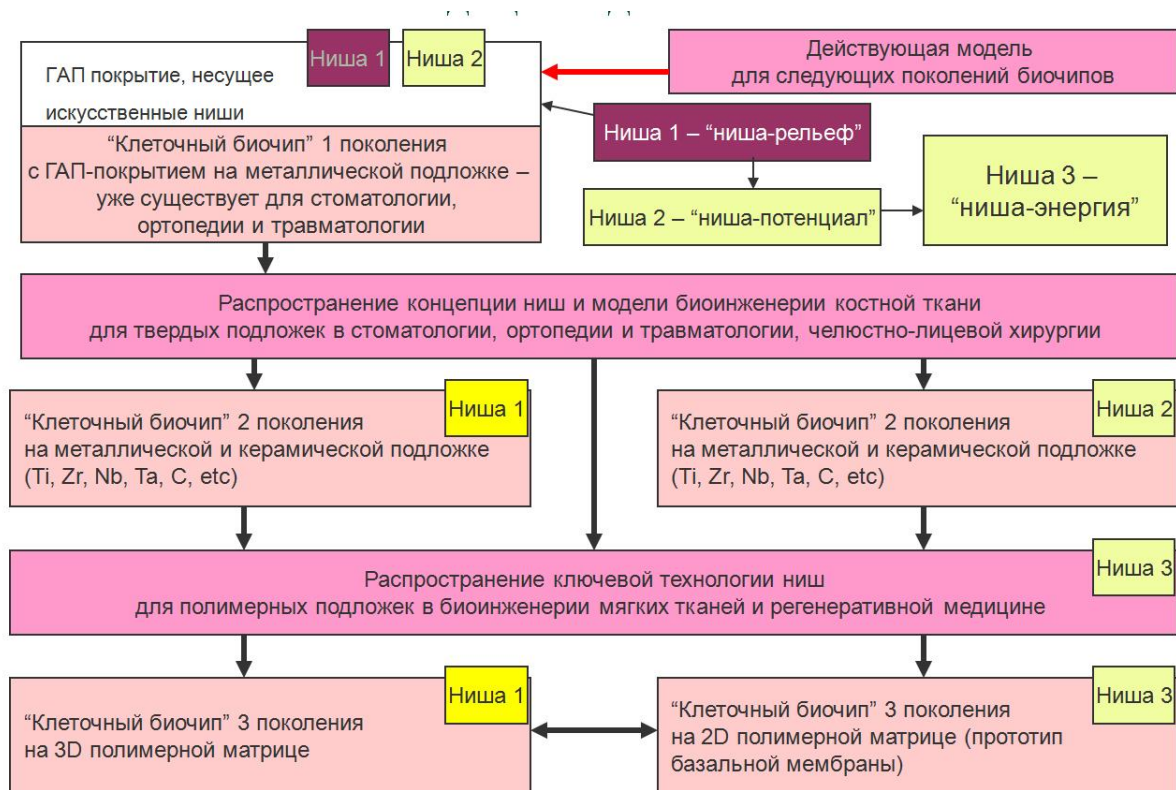
**Рис. 5.1** Блок-схема направлений взаимодействия в консорциуме «Таргетная тераностика» для реализации направлений развития

Для усиления решения междисциплинарных задач по разработке и продвижению медицинских изделий и технологий в медицинскую практику, в рамках реализации программы «Приоритет-2030» стратегического академического лидерства СибГМУ, направленного в ближайшие 10 лет на формирование научно-технологического и образовательного потенциала страны, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий привлекла в состав научно-образовательного консорциума ТТ в 2021–2022 гг. шесть учреждений:

- Сколтех (Москва);
- БФУ им. И. Канта (Калининград);
- ИФПМ СО РАН (Томск);
- ООО НПК "СИНТЕЛ" (Томск);
- ИСЭ СО РАН (Томск);
- ТУСУР (Томск) подписал заявку на вступление в консорциум ТТ в 2022 г.

Обоснование достижимости решения планов и возможности получения ожидаемых результатов:

- Наличие научно-технологического задела в заданной области, а также технологической, методологической и теоретической базы, позволяющей проводить научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы и разработки.
- Консорциум располагает достаточной материально-технической базой, необходимым оборудованием для проведения работ в заданной области.
- В коллективе исполнителей проекта в полном объеме представлены необходимые специалисты всех профилей (медицинское материаловедение; физика; химия; клеточная и молекулярная биология; клеточные биотехнологии; фармацевтика).
- Методология проводимых исследований в области скаффолд-технологий базируется на разработанной дорожной карте до 2030 года (рис. 5.2).



**Рис. 5.2** Принципиальная блок-схема (дорожная карта) дизайна скаффолдов при реализации направлений развития и разработок консорциума «Таргетная тераностика» до 2030 г.

Это позволит совершить прорыв в решении вопросов, задач и планов в области скаффолд-технологий при условии проведения реформ, которые должны быть инициированы и начаты сегодня, чтобы улучшить инновационный и социальный климат в стране. Применение изделий – имплантатов нового поколения для травматологии, ортопедии, хирургии, имплантологии и онкологии позволит решать значительную часть клинических задач и улучшить качество жизни населения, что даст положительный социальный и экономический эффект. Предлага-

емый стратегический проект даст практические результаты в разные сроки на протяжении следующих 3–5–10 лет.

### **Вклад стратегического проекта и консорциума «Таргетная тераностика» в образовательную политику СибГМУ**

В 2022 г. разработаны 4 программы дополнительного профессионального образования (ДПО) для подготовки и повышения квалификации (ДПП ПК) молодых специалистов для высокотехнологичных научно-производственных направлений, включая клеточные технологии, биотехнологии, медицинское материаловедение и тканевая биоинженерия:

- 1) «Основы клеточных технологий и биоинженерии тканей. Лекционный курс» (36 ч.)
- 2) «Эмбриология человека и основы вспомогательных репродуктивных технологий» (36 ч.)
- 3) «Общая цитология. Современные методы исследования в цитологии» (72 ч.)
- 4) «Техника культивирования растительных клеток» (36 ч.).

По состоянию на 30.09.2022 г. обучены 108 слушателей - студентов фармацевтического и медико-биологического факультетов как будущих сотрудников новых научных лабораторий, открытых и открывающихся в СибГМУ по программе «Приоритет-2030». В краткосрочной перспективе (1 год) планируется запуск еще двух ДПП ПК:

- 1) «Эмбриология человека и основы вспомогательных репродуктивных технологий» (72 ч., аккредитация по ЕНМО)
- 2) «Техника культивирования клеток человека и животных» (36 ч.).

### **Вклад стратегического проекта и консорциума «Таргетная тераностика» в области инноваций и коммерциализации разработок (технологий и продуктов) СибГМУ**

В лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий в рамках реализации задач консорциума создана интеллектуальная собственность (ИС) (авторы Хлусов И.А., Дзюман А.Н. База данных электронных микрофотографий стромальных клеток и остеогенных микротерриторий: Свидетельство о гос. рег. базы данных № 2022620309 от 08.02.2022). По лицензионному договору от 29.04.2022 №58 данная ИС приобретена ООО НПК «СИНТЕЛ» (Томск) членом консорциума «Таргетная тераностика», на правах неисключительной лицензии.

В рамках работы консорциума на кратко-, средне- и долгосрочную перспективу разработана перспективная панель медицинских изделий и технологий на их основе для онкологической хирургии, ортопедии и травматологии; соответствующие предложения направлены в профильные министерства (Минздрав РФ, Минпромторг РФ; Приложение, таблица). Идет активная работа по патентованию разработок и уточнению с профильными министерствами позиций производства и финансирования.

В долгосрочной (5-10 лет) перспективе с членами консорциума Институтом сильноточной электроники (ИСЭ) СО РАН (Томск) и ТПУ (Томск), на основе сов-

местных высокорейтинговых публикаций, планируется разработка медицинских изделий и инструментов (покрытия на коронарные стенты; покрытия на трущиеся части сердечных насосов) на основе скаффолд-технологий управления клеточными системами в приложении к реконструктивной хирургии при сердечно-сосудистой патологии.

Необходимость и перспективность данного направления заключается в том, что ключевые проблемы стентирования (повторное сужение просвета сосудов и/или тромбообразование при использовании различных типов стентов) так и не нашли своего окончательного решения. В РФ в области рынка стентов доля импорта достигала по разным оценкам 98 % (по данным Минпромторга России и профильных комитетов Совета Федераций). Производимые в настоящее время отечественные стенты относятся либо к изделиям с преобладающей долей (более 51%) участия западного капитала, либо к изделиям первого поколения (металлические без покрытия), которые неконкурентоспособны на фоне растущего спроса на стенты с покрытиями.

Необходимо быстрое развитие производственной базы стентов нового поколения на территории РФ, которые по качеству, клинической эффективности и себестоимости будут иметь конкурентные преимущества по сравнению с импортными аналогами.

Развиваемый нами метод магнетронного распыления позволяет получать тонкие пленки разного химического состава (TiON или алмазоподобное углеродное покрытие) до 0,05-2 мкм толщиной с высокой износ- и коррозионной стойкостью в агрессивных биологических средах, прочностью, низким коэффициентом трения, стойкостью к окислению и коррозии. В этом плане консорциум развивает технологии и инфраструктуру производства, разработку российского материала с новым покрытием на основе оксинитридов титана. Планируется, что материалы покрытия будут иметь явные технологические, потребительские и ценовые конкурентные преимущества по сравнению с существующим аналогом:

1) 17,4% внутренней поверхности стента TITANOX (французский аналог, представленный на рынке) не закрыты защитным покрытием на основе оксинитридов титана (<http://www.hexacath.com/>). Развитие проекта позволит снизить данный недостаток до 7 %.

2) Большее закрытие металлической поверхности стента позволит уменьшить риск образования тромбов и повторного сужения просвета кровеносных сосудов.

3) Стоимость отечественного стента с покрытием прогнозируется ниже зарубежного аналога на 50-100%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ (на основе комплексного изучения открытых научно-технических источников) современного состояния исследований и разработок в мировой и отечественной науке по теме «Скаффолд-технологии для управления клеточными системами в приложении к реконструктивной и регенеративной медицине» показал динамичное развитие науки и технологий в данном направлении, которое реализуется в виде большого количества дошедших до клинической практики медицинских материалов, изделий и инструментов.

Для аналитического исследования были выбраны области медицины (травматология и ортопедия, онкология, сердечно-сосудистая патология), в которых заболевания занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения в Российской Федерации и других странах мира.

Тематики, рассмотренные в монографии:

1) системы доставки лекарств на основе скаффолд-технологий для управления клеточными системами при биоинженерии костной ткани в приложении к травматолого-ортопедической патологии, в том числе, при онкологических заболеваниях;

2) скаффолд-технологии управления клеточными системами в приложении к реконструктивной хирургии при сердечно-сосудистой патологии.

Данные направления в значительной степени используют хирургические методы лечения, которые невозможны без современных имплантатов, инструментов и технологий на их основе. Однако, проведенный анализ показал, что до 90 % имплантатов, инструментария и технологий в РФ являются импортными, что в современных условиях создает угрозу национальной безопасности страны в области здоровьесбережения населения.

Поэтому развитие исследований и разработок в данных направлениях является приоритетным для лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий СибГМУ.

Развитие междисциплинарных наукоемких скаффолд-технологий определено усилит решение задач стратегического проекта и консорциума «Таргетная тераностика», СибГМУ, Томской области и РФ в целом в разрезе концепции «от идеи до производства и клиники» по основным направлениям развития:

1) совершенствование системы практико-ориентированного образования студентов;

2) повышение квалификации и переподготовки специалистов;

3) увеличение числа производств наукоемких отечественных разработок для травматологии и ортопедии, онкоортопедии, тканевой инженерии и регенеративной медицины;

4) увеличение номенклатуры новых медицинских изделий, инструментов, фармацевтических субстанций и препаратов, обеспечение их доклинических и клинических испытаний и последующей регистрации;

5) увеличение в Томской области объемов высокотехнологичной, квалифицированной травматолого-ортопедической помощи населению в области эндопротезирования, остеосинтеза и замещения дефектов, обусловленных заболеваниями, а также минно-взрывными поражениями костей.

В этом плане перспективным представляется создание в СибГМУ научно-образовательного, производственного и клинического центра фармацевтических и биомедицинских технологий. Стержнем центра может стать новое подразделение – клиническое отделение травматологии и ортопедии СибГМУ, так как оно позволит интенсифицировать решение основных задач стратегического развития СибГМУ в данном направлении, а также увеличить объем травматолого-ортопедической помощи населению и привлечь дополнительное финансирование, в том числе на НИОКР.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Биомедицина-2040. Горизонты науки глазами ученых / под ред. М.С. Липецкой. – Санкт-Петербург : Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад», 2017. – 95 с.
2. Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года: [подготовлен в декабре 2013 г.] / Минобрнауки России. – Москва, 2013. – ДМ-П8-5. – 72 с.
3. Стратегия научно-технического развития Российской Федерации : указ Президента РФ от 01.12.2016 № 642. – Москва, 2016. – 24 с.
4. О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие науки и технологий» на 2013–2020 годы : постановление Правительства РФ от 30.03.2017 № 363. – Москва, 2017. – 162 с.
5. Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) : распоряжение Правительства РФ от 31.12.2020 № 3684-р. – Москва, 2020. – 127 с.
6. Федеральный закон Российской Федерации №180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах" : [принят Государственной думой 8 июня 2016 г. ; одобрен Советом Федерации 15 июня 2016 г.] : официальный текст по состоянию на 23 июня 2016 г. – Москва, 2016. – 127 с.
7. Здравоохранение в России. 2021 : стат. сб. / Росстат. – Москва, 2021. – 171 с.
8. Крепкие кости. Сильный мужчина: факты и статистика // International Osteoporosis Foundation. – 2019. – URL: [https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2014\\_RealMen\\_FactSheet\\_Russian.pdf](https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2014_RealMen_FactSheet_Russian.pdf).
9. Риггс, Б.Л. Остеопороз : пер. с англ. / Б.Л. Риггс, Л.Д. Мелтон. – Москва ; Санкт-Петербург : БИНОМ ; Невский диалект, 2000. – 232 с.
10. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine / eds. B.D. Ratner, A.S. Hoffman [et al.]. – 2nd ed. – San Diego: Elsevier Science Publishing Co., 2004. – 864 p.
11. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery / T. Garg, O. Singh, S. Arora, R. Murthy // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. – 2012. – Vol. 29, No 1. – P. 1-63. – doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v29.i1.10.
12. Periprosthetic joint infection / B.H. Kapadia, R.A. Berg, J.A. Daley [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, No 10016. – P. 386-394. – doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0/
13. Experience with periprosthetic infection after limb salvage surgery for patients with osteosarcoma / T. Lin, Q. Jin, X. Mo [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2021. – Vol. 16, No 1. – P. 93. – doi: 10.1186/s13018-021-02243-6.
14. Arciola, C.R. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion / C.R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro // Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – Vol. 16, No 7. – P. 397-409. – doi: 10.1038/s41579-018-0019-y.

15. Chelidonic Acid and Its Derivatives from *Saussurea Controversa*: Isolation, Structural Elucidation and Influence on the Osteogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells In Vitro / E. Avdeeva, E. Shults, T. Rybalova [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, No 5. – P. 189. – doi: 10.3390/biom9050189.
16. Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo / E. Avdeeva, E. Porokhova, I. Khlusov [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – Vol. 14, No 6. – P. 579. – doi: 10.3390/ph14060579.
17. Чазова, И.Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // *Вестник Росздравнадзора*. – 2015. – № 5. – С. 7–10.
18. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. e56–e528. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
19. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. e2–e220. – doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
20. The quest for blood-compatible materials: Recent advances and future technologies / M. Hedayati, M.J. Neufeld, M.M. Reynolds, M.J. Kipper // *Materials Science and Engineering: R: Reports*. – 2019. – Vol. 138. – P. 118–152. – doi: 10.1016/j.mser.2019.06.002.
21. Roy, R.K. Biomedical Applications of Diamond-Like Carbon Coatings: A Review / R.K. Roy, K.-R. Lee // *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.* – 2007. – Vol. 83. – P. 72–84. – doi: 10.1002/jbm.b.30768
22. Polymer and Carbon-Based Coatings for Biomedical Applications / S.J. Owonubi, L.Z. Linganiso, T.E. Motaung [et al.] // *Photoenergy and Thin Film Materials* / ed. X.-Y. Yang. – Beverly : Scrivener Publishing LLC, 2019. – P. 499–536. – doi: 10.1002/9781119580546.ch12.
23. Success, safety, and efficacy of implantation of diamond-like carbon-coated stents / A. Salahas, A. Vrahatis, I. Karabinos [et al.] // *Angiology*. – 2007. – Vol. 58, No 2. – P. 203–210. – doi: 10.1177/0003319707300360.
24. Carbon-coated stents in patients with acute coronary syndromes / J. Wöhrle, T. Nusser, S. Langenwalder [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, No 6. – P. e1–e6. – doi: 10.1002/clc.20295.
25. Comparison of diamond like carbon coated stents versus uncoated stainless steel stent in coronary artery disease / F. Airolidi, A. Colombo, D. Tavano [et al.] // *Am. J. Cradiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 474–477. – doi: 10.1016/j.amjcard.2003.10.048.
26. Randomized comparative study of diamond-like carbon coated stainless steel stent versus uncoated stent implantation in patients with coronary artery disease / G.C. Meireles, L.M. de Abreu, A.A. Forte [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2007. – Vol. 88, No 4. – P. 390–395. – doi: 10.1590/S0066-782X2007000400004.
27. *Handbook of Antimicrobial Coatings* / eds. A. Tiwari, A. Chaturvedi. – Elsevier, 2018. – 596 p.

28. Santos, M. Plasma-synthesised carbon-based coatings for cardiovascular applications / M. Santos, M.M. Bilek, S.G. Wise // *Biosurface and Biotribology*. – 2015. – Vol. 1, No 3. – P. 146–160. – doi: 10.1016/j.bsb.2015.08.001.
29. Biomechanical regulation of vascular smooth muscle cell functions: from in vitro to in vivo understanding / J. Qiu, Y. Zheng, J. Hu [et al.] // *J. R. Soc. Interface*. – 2014. – Vol. 11. – No 20130852. – doi: 10.1098/rsif.2013.0852.
30. Smooth muscle cells differentiated from mesenchymal stem cells are regulated by microRNAs and suitable for vascular tissue grafts / W. Gu, X. Hong, A. Le Bras [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 293, No 21. – P. 8089-8102. – doi: 10.1074/jbc.RA118.001739.
31. Efficient Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Endothelial Cells in Vitro / C. Wang, Y. Li, M. Yang [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 55, No 2. – P. 257-265. – doi: 10.1016/j.ejvs.2017.10.012.
32. Endothelial cell growth on silicon modified hydrogenated amorphous carbon thin films / A.A. Ogwu, T.I. Okpalugo, N. Ali [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2008. – Vol. 85, No 1. – P. 105-113. – doi: 10.1002/jbm.b.30922.
33. Polishing and coating carbon fiber-reinforced carbon composites with a carbon-titanium layer enhances adhesion and growth of osteoblast-like MG63 cells and vascular smooth muscle cells in vitro / L. Bacáková, V. Starý, O. Kofronová, V. Lisá // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2001. – Vol. 54, No 4. – P. 567–578. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(20010315\)54:4<567::AID-JBM140>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-4636(20010315)54:4<567::AID-JBM140>3.0.CO;2-Y).
34. Клеточно-молекулярные вопросы гемо- и биосовместимости алмазоподобных углеродных пленок. Краткий критический обзор / А.Е. Полухина, В.В. Малащенко, А.С. Гренадёр [и др.] // *Цитология*. – 2021. – Т. 63, № 3. – С. 221–236. – doi: 10.31857/S0041377121030093.
35. Akuzawa, N. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: a case report and review of the literature / N. Akuzawa, M. Kurabayashi // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol. 18, No 1. – P. 195. – doi: 10.1186/s12872-018-0929-7.
36. Hauert, R. A review of modified DLC coatings for biological applications / R. Hauert // *Diamond Relat. Mater.* – 2003. – Vol. 12. – P. 583–589. – doi: 10.1016/S0925-9635(03)00081-5.
37. Developing transparent copper-doped diamond-like carbon films for marine anti-fouling applications / Y. Liu, P. Guo, X. He [et al.] // *Diamond and Related Materials*. – 2016. – Vol. 69. – P. 144–151. – doi:10.1016/j.diamond.2016.08.012.
38. Reduction of bacterial adhesion on dental composite resins by silicon-oxygen thin film coatings / P. Mandracci, F. Mussano, P. Ceruti [et al.] // *Biomed. Mater.* – 2015. – Vol. 10, No 1. – No 015017. – doi: 10.1088/1748-6041/10/1/015017.
39. Bacterial repellence from polyethylene terephthalate surface modified by acetylene plasma immersion ion implantation-deposition / N. Huang, C.J. Pan, S.C.H. Kwok [et al.] // *Surface & Coatings Technology*. – 2004. – Vol. 186. – P. 299-304.
40. Multifunctional Silicon-Carbon Nanohybrids Simultaneously Featuring Bright Fluorescence, High Antibacterial and Wound Healing Activity / G. Hu, B. Song, A. Jiang

- [et al.] // Small. – 2019. – Vol. 15, No 9. – No e1803200. – doi: 10.1002/smll.201803200.
41. Diamond like carbon coatings doped by Si fabricated by a multitarget DC-RF magnetron sputtering method - Mechanical properties, chemical analysis and biological evaluation / D. Bociaga, A. Sobczyk-Guzenda, W. Szymanski [et al.] // Vacuum. – 2017. – doi: 10.1016/j.vacuum.2017.06.027.
42. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т. 72, № 2. – С. 5–13.
43. Dougherty, S.H. Implant infections // Handbook of Biomaterials Evaluation / ed. A.F. von Recum. – New York ; Toronto ; London : Macmillan Publ., 1986. – P. 276–289.
44. Impact of single-room contact precautions on hospital-acquisition and transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*: a prospective multicentre cohort study in haematological and oncological wards / L.M. Biehl, P. Higgins, T. Wille [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2019. – Vol. 25, No 8. – P. 1013–1020. – doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.029.
45. Combinatorial delivery of bioactive molecules by a nanoparticle-decorated and functionalized biodegradable scaffold / E.M. Czekanska, J. Geng, M. Glinka [et al.] // J. Mater. Chem. B. – 2018. – Vol. 6, No 27. – P. 4437–4445. – doi: 10.1039/c8tb00474a.
46. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious / R. Virmani, G. Guagliumi, A. Farb [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, No 6. – P. 701–705. – doi:10.1161/01.cir.0000116202.41966.d4.
47. Newby, A.C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia / A.C. Newby, A.B. Zaltsman // J. Pathol. – 2000. – Vol. 190, No 3. – P. 300–309. – doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I
48. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting / M. Schillinger, S. Sabeti, P. Dick [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2745–2749. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341.
49. Prospective multi-center registry to evaluate efficacy and safety of the newly developed diamond-like carbon-coated cobalt-chromium coronary stent system / K. Ando, K. Ishii, E. Tada [et al.] // Cardiovasc. Interv. Ther. – 2017. – Vol. 32, No 3. – P. 225–232. – doi: 10.1007/s12928-016-0407-z.
50. Conrad, J.C. Confined Flow: Consequences and Implications for Bacteria and Biofilms / J.C. Conrad, R. Poling-Skutvik // Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. – 2018. – Vol. 9. – P. 175–200. – doi: 10.1146/annurev-chembioeng-060817-084006.
51. Surgical Tools and Medical Devices / eds. W. Ahmed, M.J. Jackson. – 2nd ed. – Switzerland : Springer, 2016. – 691 p.
52. Scratch resistance and tribological properties of SiO<sub>x</sub> incorporated diamond-like carbon films deposited by r.f. plasma assisted chemical vapor deposition /

- N. Kumar, S.A. Barve, S.S. Chopade [et al.] // Tribology International. – 2015. – Vol. 84. – P. 124–131.
53. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития / Московская биржа [и др.]. – 2014. – 70 с. – URL: [https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020\\_Russia\\_Biotechnology\\_Market\\_fin.pdf](https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf) (дата обращения 30.09.2022).
54. Дорожная карта “Хэлснет” // Национальная технологическая инициатива. – URL: <http://www.nti2035.ru/markets/healthnet> (дата обращения 30.09.2022).
55. Cell Expansion Global Market - Forecast to 2022 : Report ID: 4198508 ; october 2016. – 2016. – 368 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4198508/cell-expansion-global-market-forecast-to-2022.html>
56. The Global Market for Stem Cells : Report ID: 2274672. – 179 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/2274672/the-global-market-for-stem-cells.html>
57. Global Stem Cell Technologies and Applications Market 2017-2027 : Report ID: 4890877, march 2017. – 2017. – 261 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4890877/global-stem-cell-technologies-and-applications-market-2017-2027.html>
58. Global Autologous Cell Therapy Market 2017-2021 : Report ID: 4941084. – 92 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4941084/global-autologous-cell-therapy-market-2017-2021.html>
59. Biomaterials Market by Type of Materials & Application - Global Forecast to 2021: Report ID: 4604339. – 263 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4604339/biomaterials-market-by-type-of-materials-and-application-global-forecast-to-2021.html>
60. Global Biomaterials Market (By Type, By Application, By Region, By Country): Opportunities and Forecasts (2016-2021) – (By Value; By Material Type – Polymer, Ceramic, Metal; By Application - Orthopaedic, Cardiovascular, Plastic Surgery, Wound Care); By Region-North America, Europe, APAC, ROW; By Country – US, UK, Germany, Italy, Japan, China, India; Key Players – Strategy, Financial Performance : Report ID: 3891920 ; may 2016. – 2016. – 235 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/3891920/global-biomaterials-market-by-type-by-application-by-region-opportunities-and-forecasts-2016-2021-by-material-type-polymer-ceramic-metal-by-application-orthopaedic-cardiovascular-plastic-surgery-wound-care-by-region-north-america-euro.html>
61. Implantable Biomaterials Global Market - Forecast to 2022 : Report ID: 4538977 ; december 2016 – 2016. – 497 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4538977/implantable-biomaterials-global-market-forecast-to-2022.html>
62. Global Bioactive Materials Market 2016-2020 : Report ID: 4251796. – 69 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/product/4251796/global-bioactive-materials-market-2016-2020.html>
63. Orthopedic Biomaterials - Global Market Outlook (2015-2022) : Report ID: 3812706 ; April 2016. – 2016. – 142 p. – URL: <https://www.reportbuyer.com/>



- product/3812706/orthopedic-biomaterials-global-market-outlook-2015-2022.html
64. The Future of Orthopedic Implants, Analysis and Forecasts to 2016 – Joint Reconstruction and Spinal Implants Creating Growth Opportunities / GBI Research. – 2010. – URL: <http://marketpublishers.com/lists/7749/news.html>
65. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association / C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, No 8. – P. e153–e639. – doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
66. Сосудистое и внутриорганное стентирование : руководство / под ред. Л.С. Кокова [и др.]. – Москва : Издательский дом “ГРААЛЬ”, 2003. – 384 с.
67. Новые неорганические покрытия для коронарных стентов / О.Н. Лазаренко, Т.А. Алексеева, С.П. Ошкадеров [и др.] // *Український Медичний Часопис*. – 2004. – № 4. – С. 109–113.
68. Coronary stents: A materials perspective / G. Mani, M.D. Feldman, D. Patel, C.M. Agrawal // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1689–1710.
69. Karjalainen, P.P. Titanium and nitride oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population / P.P. Karjalainen, A. Ylitalo, J.K. Airaksinen // *J. Invasive Cardiol*. – 2006. – Vol. 18, No 10. – P. 462–468.
70. Nepola, J.V. External fixation // *Rockwood and Green’s fractures in Adults* / eds. P. Tornetta [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers, 1996. – Vol. 1. – P. 229–304.
71. Anti-corrosion characteristics of nitride-coated AISI 316L stainless steel coronary stents / C.L. Liu, P.K. Chu, G.Q. Lin, M. Qi // *Surf. Coat. Technol*. – 2006. – Vol. 201, No 6. – P. 2802–2806.
72. Dynamometrische einschätzung der fixationsfestigkeit von bioimplantaten in kaninchenwirbeln / A.V. Karlov, V.D. Usikov, I.A. Khlusov, A.V. Khohlov // *Bio-medizinische Technik*. – 2000. – Band 45. – Ergänzungsband 1. – P. 125–126.
73. Thull, R. Naturwissenschaften aspekte von werkstoffen in der medizin // *Naturwissenschaften*. – 1994. – Vol. 81. – P. 481–488.
74. Kovacs, P. Chemical and electrochemical aspects of the biocompatibility of titanium and its alloys / P. Kovacs, G.A. Davidson // *Medical Applications of Titanium and its Alloys: The Material and Biological Issues*. – ASTM STP 1272/ ed. S.A. Brown and J.E. Lemons. – Am. Society for Testing and Materials, 1996. – P. 163–178.
75. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease / D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim [et al.] // *New Engl. J. Med*. – 1994. – Vol. 331. – P. 496–501.
76. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / M.C. Morice, P.W. Serruys, J.E. Sousa [et al.] ; RAVEL Study Group // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346, No 23. – P. 1773–1780. – doi: 10.1056/NEJMoa012843.

77. Gamici, G. What is an optimal stent? Biological requirements of drug eluting stents // *Kardiovaskulare Medizin*. – 2008. – № 11. – P. 22–25.
78. Аналитическая служба ReVin : [сайт]. – URL: <http://www.revindata.ru> Yahia, L.H. Bioperformance of shape memory alloys / L.H. Yahia, J. Ryhanen // *Shape memory implants* – New York: Springer, 2000. – P. 3–23.
79. In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents: reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity / K. Gutensohn, C. Beythien, J. Bau [et al.] // *Thromb. Res.* – 2000. – Vol. 99. – P. 577–585.
80. Klien, C.L. Increased adhesion and activation of polymorphonuclear neutrophil granulocytes to endothelial cells under heavy metal exposure in vitro / C.L. Klien, H. Kohler, C.J. Kirkpatrick // *Pathobiology*. – 1994. – Vol. 62. – P. 90–98.
81. Загоруйко, Е.Ю. Современные технологии нанесения покрытий на коронарные стенты, высвобождающие лекарственные вещества (обзор) / Е.Ю. Загоруйко, А.А. Теслев, Е.В. Флисюк // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – № 1. – С. 70–77.
82. Эффекты применения биосовместимого покрытия экстракорпорального контура «Bioline» у кардиохирургических пациентов / И.В. Пономаренко, В.М. Шипулин, О.Н. Огуркова, Т.Е. Суслова // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2013. – № 2. – С. 51–56.
83. Carmeda AB [website]. – URL: <http://www.carmeda.se>
84. Su, L.C. Dual drug-eluting stents coated with multilayers of hydrophobic heparin and sirolimus / L.C. Su, Y.H. Chen, M.C. Chen // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2013. – Vol. 5, No 24. – P. 12944–12953. – doi: 10.1021/am403615q.
85. The impact of different biocompatible coated cardiopulmonary bypass circuits on inflammatory response and oxidative stress / N. Sohn, J. Marcoux, T. Mysyk [et al.] // *Perfusion*. – 2009. – Vol. 24, No 4. – P. 231–237. – doi: 10.1177/0267659109351218.
86. Wen, F. The Studies of Diamond-Like Carbon Films as Biomaterials: Review / F. Wen, J. Liu, J. Xue // *Colloid and Surface Science*. – 2017. – Vol. 2, No 3. – P. 81–95. – doi: 10.11648/j.css.20170203.11.
87. Properties and Classification of Diamond-Like Carbon Films / N. Ohtake, M. Hiratsuka, K. Kanda [et al.] // *Materials (Basel)*. – 2021. – Vol. 14, No 2. – P. E315. – doi: 10.3390/ma14020315.
88. Коронарные стенты в России // ZDRAV.EXPERT : Медтех-портал. – 2023. – URL: [https://zdrav.expert/index.php/Статья:Коронарные\\_стенты\\_в\\_России](https://zdrav.expert/index.php/Статья:Коронарные_стенты_в_России) (дата обращения 30.09.2022).
89. Ангиолайн (Angioline) // ZDRAV.EXPERT: Медтех-портал. – URL: [https://zdrav.expert/index.php/Компания:Ангиолайн\\_\(Angioline\)](https://zdrav.expert/index.php/Компания:Ангиолайн_(Angioline)) (дата обращения 30.09.2022).
90. Put Niy (коронарные стенты) // ZDRAV.EXPERT : Медтех-портал. – URL: [https://zdrav.expert/index.php/Продукт:Put\\_Niy\\_\(коронарные\\_стенты\)](https://zdrav.expert/index.php/Продукт:Put_Niy_(коронарные_стенты)) (дата обращения 30.09.2022).



### ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА В МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ **Изделия медицинского назначения и лекарственные средства на основе технологии (микро)капсулирования для стимуляции костеобразования**

Технологии (микро)капсулирования, в том числе, лекарственных и биологических молекул, являются одним из ведущих мировых фармацевтических трендов. В период 2000-2020 гг. в базе Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) опубликованы не менее 26901 статьи с приростом числа публикаций с 778 в 2000 году до 2133 в 2020 году.

Аналогично, научно-практический интерес к костнопластическому материалу в период 2000-2020 гг. выражается в базе Pubmed в виде 10256 публикаций с приростом с 247 до 751 статей в год.

Хелидоновая кислота ( $C_7H_4O_6$ ; 2,6-дикарбокси-4-пирон; 4-оксо-1,4-пиран-2,6-дикарбоновая кислота; 4-оксо-4Н-пиран-2,6-дикарбоновая кислот; Джерва кислота; Джерваиновая кислота и Джервазиновая кислота) и ее дериваты (прежде всего, хелидонат кальция) являются "малыми" молекулами (М.в.=184,1) с широким спектром биологической активности. Выделены из растений, получены полусинтетическим и синтетическим способами из отечественного сырья; в настоящее время не являются лекарственными средствами. Учеными СибГМУ впервые в мире доказана специфическая остеогенная активность перорального назначения хелидоната кальция при экспериментальном остеомиелите [1], а также *in vitro* и *in vivo* на уровне мезенхимных стволовых клеток [2].

#### **Перспективы развития направления**

В рамках реализации программы "Приоритет-2030" в СибГМУ сформирован научно-производственный консорциум "Таргетная тераностика" из организаций, обладающих сильными компетенциями для развития данного направления:

- СибГМУ (Томск) – фармацевтика, биоинженерия и клеточные технологии; регистрация и мелкосерийное производство лекарственных средств;
- Сколковский институт науки и технологий (Москва) – один из мировых лидеров технологий микрокапсулирования;
- Балтийский федеральный университет им. И. Канта (Калининград) – клеточные технологии и биотехнологии;
- ООО «Научно-производственная компания "СИНТЕЛ"» (Томск) – регистрация, производство и реализация медицинских изделий для ортопедии и травматологии, дентальной имплантологии, онкохирургии.

#### **Литература**

1. Avdeeva E. Y., Skorokhodova M. G., Sukhodolo I. V., Porokhova E. D., Slizovsky G. V., Mushtovatova L. S., Reshetov Y. E., Ivanov S. D., Belousov M. V. The Efficiency of *Saussurea controversa* and *Fillipendula ulmaria* Extracts on the Background of Antibiotic Therapy of Osteomyelitis

in Experiment // Exp. Clin. Pharmacol. 2019;82:41-46. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-28-35

2. Avdeeva E., Porokhova E., Khlusov I., Rybalova T., Shults E., Litvinova L., Shupletsova V., Khasiakhmatova O., Sukhodolo I., Belousov M. Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo // Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(6):579. DOI: 10.3390/ph14060579

**Перспективная панель разработок консорциума по теме в разрезе краткосрочной (до 2-3 лет), среднесрочной (до 5 лет) и долгосрочной (до 10 лет) перспектив**

Название	Текущее состояние	Форма регистрации	Предполагаемое назначение	Срок	Потребности
Костнопластический материал на основе микрокапсул карбоната кальция с полимерной оболочкой	Получен прототип	Изделие медицинского назначения (ИМН)	Заполнение дефектов костей после травматологических (в том числе, боевая травма), ортопедических (заболевания кости) и онкологических (остеосаркома) операций	Краткосрочная перспектива	Субсидии для расширения размерной линейки изделий, доклинических и клинических испытаний. Помощь с регистрацией. Развитие производства и рынка сбыта
	Получен прототип	Изделие медицинского назначения (ИМН)	Заполнение дефектов костей после травматологических (в том числе, боевая травма), ортопедических (заболевания кости) и онкологических (остеосаркома) хирургических операций с дополнительной стимуляцией остеогенеза	Среднесрочная перспектива	Субсидии для доклинических и клинических испытаний. Помощь с регистрацией. Развитие производства и рынка сбыта

<b>Микрокапсулированная форма доставки и пролонгированного высвобождения хелидоната кальция:</b>  1) для подкожных/внутримышечных инъекций  2) для внутриклеточной доставки в патологический очаг	Получен прототип	Лекарственное средство	Лечение заболеваний костной ткани (остеопороз; остеомалация; остеомиелит)	Долгосрочная перспектива	Субсидии для НИОКР, доклинических и клинических испытаний. Помощь с регистрацией. Развитие производства и рынка сбыта
	Получен биологически-активный комплекс	Биологически активная добавка к пище	Коррекция патологических изменений состояния костной ткани (остеопороз; остеомалация; остеомиелит) при пероральном приеме	Краткосрочная перспектива	Субсидии (льготные кредиты) для развития производства и рынка сбыта.
<b>Хелидоновая кислота и ее кальциевый дериват</b>	Выделены чистые субстанции	Лекарственное средство	Лечение заболеваний костной ткани (остеопороз; остеомалация; остеомиелит)	Долгосрочная перспектива	Субсидии для НИР, доклинических и клинических испытаний. Помощь с регистрацией. Развитие производства и рынка сбыта

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белоусов Михаил Валерьевич** – профессор, д-р фарм. наук, руководитель стратегического проекта «Таргетная тераностика», заведующий кафедрой фармацевтического анализа Сибирского государственного медицинского университета.

**Хлусов Игорь Альбертович** – профессор, д-р мед. наук, руководитель лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий, профессор кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

**Полухина Анастасия Евгеньевна** – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета.

Научное издание

**Михаил Валерьевич Белоусов  
Игорь Альбертович Хлусов  
Анастасия Евгеньевна Полухина**

**СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИИ  
ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ СИСТЕМАМИ  
В ПРИЛОЖЕНИИ К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ  
И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

Аналитический доклад

Электронное издание  
Гарнитура «Arial». Уч.-изд. листов 3,2

Редактор Е.М. Харитонова  
Обложка Е.М. Поломошнова

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760  
E-mail: [izdatelstvo@ssmu.ru](mailto:izdatelstvo@ssmu.ru)



