

Электроспиннинг для дизайна материалов медицинского назначения

**Кретов Е.И., Заполоцкий Е.Н., Таркова А.Р., Прохорихин А.А.,
Бойков А.А., Малаев Д.У.**

*Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены достижения в области получения скаффолдов для тканевой инженерии методом электроспиннинга. При правильном подборе параметров электроспиннинга, таких как вязкость раствора, тип растворителя, напряжение, расстояние от иглы до коллектора и т.д., можно получить материалы с высокой степенью пористости и необходимым размером пор, подходящим для оптимальной инфильтрации клеток. Данные тканеподобные материалы можно получать как из синтетических и природных полимеров, так и их смесей. Исходя из свойств, присущих конкретной ткани – сосудистой, костной, сердечной и т.д., подбираются материалы для синтеза скаффолда, обеспечивающие необходимые механические характеристики, структуру, скорость деградации и биосовместимость. Многие исследователи функционализировали волокна путем добавления биологически активных веществ или наночастиц. В обзоре также рассмотрены особенности внеклеточного матрикса различных видов тканей и подходы, которые применяются для имитации ткани в каждом конкретном случае. Заселение скаффолдов клетками перед трансплантацией является наиболее распространенным подходом для повышения биосовместимости скаффолда с тканями реципиента.

Ключевые слова: тканевая инженерия, нановолокна, электроспиннинг, скаффолды, внеклеточный матрикс, имплантаты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-75-30009.

Для цитирования: Кретов Е.И., Заполоцкий Е.Н., Таркова А.Р., Прохорихин А.А., Бойков А.А., Малаев Д.У. Электроспиннинг для дизайна материалов медицинского назначения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 153–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-153-162>.

Electrospinning for the design of medical supplies

Kretov E.I., Zapolotsky E.N., Tarkova A.R., Prokhorikhin A.A., Boykov A.A., Malaev D.U.

*E. Meshalkin National Medical Research Center
15, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation*

ABSTRACT

In this review, various achievements in the field of development of tissue-engineered scaffolds with the electrospinning approach were observed. Through the appropriate selection of electrospinning parameters, such as solution viscosity, the type of solvent, voltage, the distance between a tip and a collector etc., scaffolds with a high degree of porosity and pore size applicable for optimal cell infiltration can be obtained. These tissue-like materials can be produced from both synthetic and natural polymers and their mixtures. Based on the characteristics specific for the desirable tissue – vascular, bone or cardiac – materials providing the required mechanical properties, architecture, degradation kinetics and biocompatibility are selected for scaffold synthesis. In different studies, electrospun fibers were modified by adding biologically active agents or nanoparticles. This article also describes the particularities of the extracellular matrix of different tissues and approaches used for specific tissue imitation.

✉ Бойков Андрей Александрович, e-mail: fimarik@gmail.com.

Repopulation of the matrices with autologous cells before transplantation is the most commonly used method to improve the biocompatibility of the scaffold and the recipient.

Key words: tissue engineering, nanofibers, electrospinning, scaffolds, extracellular matrix, implants.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was financially supported by the Russian Science Foundation grant No. 17-75-30009.

For citation: Kretov E.I., Zapolotsky E.N., Tarkova A.R., Prokhorikhin A.A., Boykov A.A., Malaev D.U. Electrospinning for the design of medical supplies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 153–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-153-162>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что некоторые органы и ткани организма человека способны саморегенерироваться. Для условий, когда саморегенерация ограничена, были разработаны подходы тканевой инженерии по созданию искусственных тканей для регенерации или замены органа [1–3]. Метод электроспиннинга – новое направление в данной области, позволяющее создать имплантируемый скаффолд (протез) с требуемыми физико-химическими характеристиками [4]. Получаемая пористая структура способствует активной миграции клеток в стенку протеза, формированию питающей кровеносной сети и внутреннего эндотелиального слоя. Электроспиннинговый скаффолд должен иметь структуру, схожую с внеклеточным матриксом замещаемой ткани, чтобы обеспечить условия для адгезии, роста и пролиферации клеток [5, 6]. Наряду с этим имплантируемый протез также должен обладать биосовместимостью, подходящим размером пор для инфильтрации клеток и механической целостностью [7, 8]. Как правило, такие протезы производят из биodeградируемых материалов, рассматривая их как временную поддерживающую конструкцию на период роста клеток и регенерации ткани, и учитывают, чтобы скорость деградации скаффолда совпадала со скоростью формирования новой ткани.

ПРОЦЕСС ЭЛЕКТРОСПИННИНГА. АППАРАТУРА, МАТЕРИАЛЫ

Основными элементами аппарата электроспиннинга являются игла, через которую подается раствор полимера, и коллектор, предназначенный для сбора поступающего полимера. Данные элементы объединены в одну электрическую цепь. По мере роста электрического напряжения, на конце иглы преодолеваются силы поверхностного натяжения раствора полимера, в результате чего образуется конус Тейлора – конусообразная капля полимера [9, 10]. Как только напряжение становится достаточным, с вершины ко-

нуса в направлении коллектора устремляется струя полимера, диаметр которой зависит от множества условий. В воздухе часть растворителя испаряется и струя расщепляется, в результате чего на коллекторе собирается чистый полимер в виде хаотично или направленно уложенных волокон размерами в нано- или микрометровом диапазоне. Получаемый материал имеет вид тонкой, волокнистой, пористой мягкой ткани или тонкого эластичного покрытия.

Конструктивно установки электроспиннинга схожи, различия вызваны лишь дизайном исполнения (горизонтальный, вертикальный и т.д.). Кроме того, установки «двойного» электроспиннинга могут снабжаться элементами, управляющими формированием нитей и тканевых материалов [11]. Интересна технология «коаксиального» электроспиннинга, позволяющая получать комбинированные (типа «провод с оплеткой») нити [12, 13].

На процесс электроспиннинга влияют как свойства раствора (вязкость, электропроводность, концентрация полимера, поверхностное натяжение), так и контролируемые переменные: скорость подачи раствора или расплава полимера, величина электрического напряжения, расстояние между иглой и коллектором, температура и влажность [14, 15].

Вязкость, электропроводность и поверхностное натяжение растворов полимеров зависят от концентрации и свойств используемого полимера и растворителя. Обычно вязкость растворов в процессах электроспиннинга находится в диапазоне 1–20 пуаз (Пз) и зависит от концентрации (обычно в пределах 10–30%) и молекулярной массы полимера [16, 17]. Оптимальные растворители должны иметь невысокую вязкость и температуру кипения (например, ДХМ, ТГФ, ДМФА, вода, метанол, гексафторизопропанол и т.д.); также используются смеси растворителей [18–20]. Поверхностное натяжение растворов определяется природой растворителя и полимера (обычно порядка 10²–10³ дин/см), хотя на практике данный фактор контролируется редко.

Основные контролируемые параметры – скорость подачи полимера (0,1–10 мл/ч), величина электрического напряжения (1–60 кВ), расстояние между иглой и коллектором (10–50 см), диаметр иглы (18–27 G), скорость вращения приемного коллектора (0–3 000 об./мин) – определяются экспериментально. В подавляющем большинстве случаев температуру и влажность воздуха в установке электроспиннинга учитывать не требуется.

Технология электроспиннинга пригодна для изготовления полимерных нитей, клубков и пленок из растворимых или расплавляемых полимеров и позволяет создавать волокнистые материалы с заданными пространственными характеристиками (диаметр, пространственная ориентация и сцепление волокон, пористость, наличие «каналов» для клеточной пролиферации). Благодаря этому создаются и изучаются материалы для клеточной и тканевой инженерии: различные скаффолды для нервной ткани, кожи, костной ткани и т.д.; перевязочные материалы, средства доставки лекарственных препаратов [21–23].

ИЗГОТОВЛЕНИЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ

Возможность комбинировать преимущества синтетических и природных полимеров с помощью электроспиннинга делает этот метод особенно привлекательным для дизайна сосудистых графтов, требующих высокую механическую прочность на разрыв и достаточную эластичность (модуль Юнга) [24]. Кроме того, включение в состав скаффолда природных полимеров с большим количеством сайтов для связывания клеток может способствовать образованию непрерывного монослоя эпителиальных клеток в просвете и пролиферации других типов клеток в матрице графта. Метод электроспиннинга обеспечивает точный контроль состава, размера и направленности волокон, что влияет на пористость материала, распределение пор по размерам и архитектуру скаффолдов [25]. Важно отметить, что направленные нановолокна могут использоваться для ориентации клеток в определенном направлении для обеспечения необходимой анизотропии, которая встречается в некоторых органах, включая кровеносные сосуды [26].

Группой авторов [27] были получены трубчатые каркасы из сополимера поли-L-лактида и поли-ε-капролактона диаметром 3 мм, которые были имплантированы кроликам в нижние поверхностные эпигастральные вены на 7 нед. Выявлено, что каркасы выдерживали хирургический процесс, сохраняли структурную целостность и проходимость в течение всего периода наблюдения. Кроме того, эндотелиальные клетки, полученные из коронарной артерии человека, ровно рас-

пределялись и хорошо распространялись по полости каркаса в течение 10 дней после нанесения.

Сосудистые трансплантаты, получаемые из раствора рекомбинантного человеческого тропоэластина и поликапролактона, в работе [28] были подобраны так, чтобы имитировать механические свойства внутренней грудной артерии человека (модуль упругости, податливость, проницаемость и давление на разрыв). Адгезия клеток и их пролиферация были исследованы с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Непокрытый клетками каркас был имплантирован кроликам и изъят через один месяц с последующим исследованием механических характеристик. В случае трансплантатов состава эластин/поликапролактон наблюдались повышенная сосудистая совместимость и эндотелизация при пониженном прикреплении тромбоцитов по сравнению с трансплантатами без эластина. Добавление тропоэластина существенно улучшало адгезию и пролиферацию клеток.

Непокрытые клетками трансплантаты из полиуретан-мочевины имплантировали в аорту крыс в срок до 24 нед [29]. Внутренняя часть трансплантатов была покрыта не тромбогенным сополимером 2-метакрилоилоксиэтил фосфорилхолина, что привело к пониженной адгезии тромбоцитов и улучшенной проходимости по сравнению с непокрытыми трансплантатами. Механические свойства трансплантатов были также совместимы с показателями нативных артерий. Многочисленные эксперименты *in vivo* с использованием композитных двуслойных трансплантатов из полиуретан-мочевины с нанесенными мышечными стволовыми клетками крыс при введении в их аорту [30, 31] показали более высокую проходимость для трансплантатов с нанесенными клетками по сравнению с трансплантатами без клеток.

Сосудистые трансплантаты из биоразлагаемого полиуретана имплантировали в брюшную аорту крысам в сроки – 7 дней, 1, 6 и 12 мес [32]. Проводилось сравнение с коммерчески доступными трансплантатами из ePTFE. Во всех случаях не наблюдалось отторжения имплантатов организмом или их деградации. При длительном сроке имплантации уровень проходимости имплантатов составил 100%. Имплантат, извлеченный через 12 мес, по-прежнему остался механически стабильным и полностью интегрировался в окружающие ткани.

Метод эмульсионного электроспиннинга был использован для изготовления гепарин-наполненных нановолокон поли (L-лактид-со-капролактон) (PLCL), используемых в качестве стенового покрытия. На модели кроликов было получено, что покрытый таким образом стент эффективно отделял область аневризмы от кровотока [33]. В другой работе

J. Wang и соавт. [34] для ускорения эндотелизации смешивали фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) с гепарином и загружали полученную смесь в сердцевину нановолокон PLCL. Выделение гепарина и VEGF из каркасов PLCL-Нер-VEGF продолжалось более 30 дней, что усиливало пролиферацию свинных подвздошных эндотелиальных клеток на стенке.

W. Feng и соавт. методом коаксиального электроспиннинга получили стенты, покрытые наполненными гепарином и розувастатином кальция нановолокнами PLCL [35]. Покрытый стент продемонстрировал повышенную антикоагулянтную способность, а эндотелиальные клетки хорошо пролиферировали на покрытом стенте благодаря длительному высвобождению розувастатина кальция и гепарина (более 45 дней) из коаксиальных нановолокон PLCL.

В другой похожей работе X. Chen и соавт. посредством эмульсионного электроспиннинга инкапсулировали в нановолокно PLCL гепарин и VEGF для создания сосудистых трансплантатов [36]. Гепарин и VEGF демонстрировали замедленное высвобождение в течение 29 дней, что придало исследуемому трансплантату хорошую способность к антикоагуляции и привело к росту эндотелия.

Похожим образом обогащенный тромбоцитами фактор роста (PRGF) в концентрации 20 мг/мл добавляли в PLCL с целью получения раствора для электроспиннинга, из которого готовили трубчатый трансплантат с диаметром волокон 4 нм. Данный подход способствовал быстрому проникновению клеток в трансплантат и росту эндотелия [37].

Группой авторов [38] было исследовано высвобождение меченного тритием паклитаксела (3H-PTX) из матриц, предназначенных для покрытия сосудистых стентов и полученных методом электроспиннинга из растворов поликапролактона (PCL) с паклитакселом (PTX) и человеческим сывороточным альбумином (HSA) в гексафтороизопропаноле (HFIP). Было показано, что 3D-матрицы могут полностью высвободить PTX практически без потери веса. Примерно 27% PTX было высвобождено в первый день, еще 8% – в течение следующих 26 дней. С учетом токсичности PTX и скорости его диффузии через артериальную стенку ожидается, что минимальная цитостатическая доза препарата в стенке артерии будет поддерживаться в течение не менее 3 мес.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ И ЛЕЧЕНИЯ РАН

Высокая пористость, малые размеры пор и большая площадь поверхности электроспиннинговых покровных материалов делают их подходящими для использования в раневых повязках, где они обе-

спечивают эффективную защиту от бактериальной инфекции поврежденной поверхности кожи и возможность дренажа раневых жидкостей и газов через повязку. Электроспиннинговые покрытия могут также работать как платформы для доставки биологически активных веществ, таких как противомикробные средства для борьбы с инфекциями и средства для улучшения заживления ран [39, 40].

Основная составляющая внеклеточного матрикса кожи – волокна коллагена, обеспечивающие механическую и структурную целостность кожи, имеют диаметр в диапазоне 50–500 нм [41, 42]. Соответственно, любой материал для регенерации кожи также должен иметь диаметр волокон в нанометровом диапазоне. Из числа природных полимеров с этой целью часто применяются коллаген, фиброин, желатин и хитозан/хитин. Так, группой авторов [43] методом электроспиннинга были получены нановолокна коллагена диаметром в диапазоне 100–1 200 нм. Механические свойства коллагеновой матрицы были сравнимы с таковыми для коммерчески доступных материалов для регенерации поврежденных тканей. В экспериментах на крысах полученные матрицы проявили высокую эффективность при лечении ран на ранних стадиях.

Фиброин, выделяемый из коконов шелкопряда, отличается отличной биосовместимостью, высокой прочностью, медленной деградацией и минимальной воспалительной реакцией [44]. Однако образующийся при электроспиннинге материал имеет малый размер пор, что препятствует должной инфильтрации клеток. Группа исследователей получала волокна из смеси фиброина шелка и полиэтиленоксида с одновременным нанесением кристаллов NaCl в процессе электроспиннинга [45]. Наблюдалась хорошая адгезия и инфильтрация 3Т3 фибробластов на матрице. В экспериментах на крысах по лечению ран данный скаффолд закрывал раны быстрее и деградировал более эффективно, чем коммерчески доступный регенеративный материал MatriDerm.

Синтетические полимеры (полигликолид, полилактид, полоксамер, поликапролактон, полистирол, поливинилпирролидон и др.) также находят применение для регенерации кожи. Группой авторов [46] было проведено сравнительное исследование волокон, полученных из поликапролактона, смеси хитозан/полиэтиленоксид и желатина при электроспиннинге их растворов в уксусной кислоте. В тестах *in vitro* материал состава хитозан/полиэтиленоксид характеризовался низкой адгезией и пролиферацией клеток, в то время как в ходе исследования *in vivo* на крысах оказал наибольшее влияние на процесс лечения, эффективно блокируя стягивание раны и усиливая ее эпителизацию. Скаффолд из поликапро-

лактона также плохо показал себя в экспериментах *in vitro*, однако отлично действовал как физический барьер против стягивания раны. В случае использования желатина наблюдались наилучшие результаты *in vitro*, при этом поведение *in vivo* было сравнимо с контрольной группой (регенерация раны без применения скаффолда).

Методом электроспиннинга раствора полиуретана получали нановолокна со средним диаметром 250–300 нм [47]. Исследование по лечению ран с помощью полиуретановой мембраны проводилось на морских свинках, контрольная группа получала лечение коммерческим продуктом Tegaderm. Наблюдалась хорошая, однородная адгезия нановолокнистой мембраны на поверхности раны без накопления жидкости. Одновременно не было выявлено ее токсического воздействия или проницаемости для экзогенных микроорганизмов.

M.R. El-Aassar и соавт. [48] разработали электроспиннинговые композитные покрытия для нанесения на рану, содержащие поливиниловый спирт (PVA)/плуроник F127 (Plur)/полиэтиленмин (PEI) и наночастицы диоксида титана (TiO₂ NP). В этом исследовании наночастицы TiO₂ использовались в качестве противомикробного агента. Антибактериальные тесты показали, что изготовленные нановолокна PVA-Plur-PEI/TiO₂ проявляют лучшую бактерицидную активность, чем нановолокна PVA-Plur-PEI.

F. Lv и соавт. [49] сообщили об электроспиннинговом каркасе из поликапролактона (PCL)/желатина, содержащем биокерамические частицы на основе силиката (Nagelschmidite, NAGEL, Ca₇P₂Si₂O₁₆) и предназначенном для заживления ран. С помощью процесса совместного электроспиннинга биокерамические частицы NAGEL были равномерно распределены в волокнах PCL/желатина, и при разрушении каркаса кремнийсодержащие ионы (силикаты) постепенно высвобождались из волокна. Клеточные тесты (на примерах эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVCEs) и кератиноцитов человека (HaCaTs)) показали, что каркасы могут значительно способствовать адгезии, пролиферации и миграции клеток. Участки раны, восстановленные данными каркасами, продемонстрировали желаемые результаты заживления в аспектах ангиогенеза, отложения коллагена, реэпителизации и ингибирования реакции воспаления.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ, СУХОЖИЛИЙ И СВЯЗОК

Ключевыми моментами при использовании скаффолдов, полученных методом электроспиннинга для регенерации костной ткани, являются наличие системы связанных между собой пор, должные меха-

нические свойства, контролируемая скорость деградации и размер волокон, соответствующий строению внеклеточного матрикса кости [50]. Внеклеточный матрикс кости представляет собой нанокомпозит, состоящий из волокон коллагена, неорганических нанокристаллитов и факторов роста [51].

Исследовалась возможность получения скаффолдов для регенерации костной ткани из поликапролактона [52]. Нановолокнистая матрица из поликапролактона, получаемая в процессе электроспиннинга из хлороформного раствора, состояла из хаотично ориентированных волокон с диаметрами, варьирующимися в диапазоне 100 нм – 5 мкм.

Скаффолды с нанесенными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга крыс культивировались с остеогенными добавками в биореакторе в течение 4 нед с последующей имплантацией в их сальник. После изъятия скаффолды сохранили первоначальный размер и форму, были жесткими и внешне выглядели как кость. По всему объему матрицы наблюдалось формирование клеток и внеклеточного матрикса с образованием ткани, подобной костной.

Гидроксиапатит (НА), как основная минеральная составляющая костного матрикса, находит широкое применение в медицине при воссоздании костной ткани [53], однако его применение ограничено присущей ему высокой хрупкостью. Одним из решений данной проблемы является получение композитных материалов с полимерами [54–56]. Так, нановолокнистая сеть из коллагена и гидроксиапатита (содержание НА порядка 20%) была получена при электроспиннинге раствора их нанокомпозита [57]. Биосовместимость нановолокон была исследована с помощью остеобластических клеток мышей. Клетки были жизнеспособны и показали хорошие параметры роста как в случае нановолокон коллагена, так и в случае нанокомпозита.

Скаффолды из волокон фиброина шелка, содержащие человеческий рекомбинантный морфогенетический белок кости (BMP-2) и (или) наночастицы гидроксиапатита, полученные методом электроспиннинга, использовались для формирования костной ткани *in vitro* из человеческих мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [58]. BMP-2 перенес процесс электроспиннинга в водной среде и сохранил биоактивность. Клетки культивировались на скаффолдах в течение 31 дня в остеогенной среде. Скаффолд поддерживал процессы роста и остеогенной дифференцировки клеток. Совместное нанесение на волокна BMP-2 и гидроксиапатита продемонстрировало в результате самый высокий уровень осаждения кальция и повышение уровней транскрипции BMP-2 по сравнению с другими системами. Тем не менее BMP-2 имеет недостатки, связанные с быстрым

ферментативным гидролизом, нежелательным разрастанием костной ткани, иммунными реакциями и высокой стоимостью [59]. Недавно в качестве альтернативных биологически активных молекул большое внимание привлекли пептиды, полученные из BMP-2 [60], оказывающие положительное влияние на остеогенную дифференцировку стволовых клеток и образование костной ткани в дефектах [61].

Так, К. Ye и соавт. [62] разработали наноразмерные 3D-каркасы из нано-гидроксиапатита/PLLA/желатина (nHA/PLA/GEL) с иммобилизованными на них производными BMP-2 пептидов, способных к замедленному высвобождению. Исследования *in vitro* показали, что каркасы nHA/PLA/GEL-PEP стимулировали активность щелочной фосфатазы костных мезенхимальных стволовых клеток (BMSCs) и экспрессию генов, связанную с остеогенной дифференцировкой. Кроме того, на модели *in vivo* этот каркас способствовал образованию костной ткани в дефектах черепной кости крысы. Отсюда утверждается, что данный каркас обладает большим потенциалом для восстановления костных дефектов [62].

Нативные связки и сухожилия имеют широкий диапазон механических свойств. Поэтому для успешного создания тканей, замещающих данные поврежденные структуры, решающую роль играют механические свойства скаффолда [63]. Разработаны гибридные нано-микроволокнистые скаффолды методом электроспиннинга раствора полилактид-ко-гликолида на уже готовый скаффолд, сплетенный из волокон того же полимера [64]. Стромальные клетки костного мозга свиней наносились на гибридные скаффолды, в качестве контрольной группы использовались сплетенные скаффолды без нановолокон, на которые были нанесены клетки, суспендированные в фибриновом геле. Такие показатели, как адгезия клеток, пролиферация и экспрессия коллагена I типа и декорина, были выше для группы с гибридными скаффолдами. Ограничением для использования таких нано-микроволокнистых скаффолдов являются их механические свойства, которые не соответствуют характерным для нативных сухожилий и связок.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ

Тканевая инженерия и клеточная терапия сейчас рассматриваются как альтернативные терапевтические подходы для стимулирования регенерации инфарктной ткани. Сердечные скаффолды могут заменять или поддерживать функцию сердечной мышцы с возможностью обеспечения клеточной и лекарственной терапии после инфаркта миокарда [65, 66].

Для получения сердечных скаффолдов используют как синтетические, так и природные полимеры.

В работе [67] описано получение методом электроспиннинга матриц разного состава: поли-L-лактид; 75% полилактид-ко-гликолид (лактид/гликолид = 10/90) смешанный с 25% поли-L-лактида; 85% полилактид-ко-гликолид (лактид/гликолид = 75/25) смешанный с 15% сополимера полиэтиленгликоля с поли-D,L-лактидом. При культивировании кардиомиоцитов на полученных матрицах было выявлено, что кардиомиоциты были чувствительны к составу материалов с предпочтением к относительно гидрофобным поверхностям. Плотность кардиомиоцитов на гидрофильных и быстро разлагающихся поверхностях была ниже. Матрицы из поли-L-лактида показали лучшие параметры по адгезии клеток.

В работе [68] описано получение композитных волокон, ядро которых состоит из полиглицерин себаката, а внешняя часть из фибриногена. Волокна имели средний диаметр $1\ 076 \pm 212$ нм. Показано, что полученные волокна имели модуль Юнга, сравнимый с таковым для нативной сердечной мышцы. Неонатальные кардиомиоциты, которые культивировались на этих скаффолдах, продемонстрировали нормальную экспрессию специфичных белков.

Ряд скаффолдов с направленными и хаотично ориентированными волокнами был получен методом электроспиннинга из смеси полиглицерин себакат/желатин с различными соотношениями компонентов [69]. На адгезию, пролиферацию и дифференцировку фибробластов и кардиомиоцитов влияли химический состав и жесткость скаффолда, а на выравнивание и организацию клеток – направленное или хаотичное расположение волокон. Скаффолды с направленными волокнами, содержащие 33% полиглицерин себаката, позволили добиться оптимальных синхронных сокращений кардиомиоцитов при значительно улучшенной организации клеток в заданных направлениях.

Некоторые проводящие и биосовместимые полимеры, такие как полианилин и полипиррол, использовались для изготовления проводящих сердечных скаффолдов. В частности, был изготовлен скаффолд из направленных проводящих волокон полианилина и сополимера полимолочной и полигликолевой кислот [70]. Культивированные на волокнах клетки образовывали кластеры, причем все кардиомиоциты в пределах кластера сокращались синхронно, что подразумевает полностью развитую межклеточную связь.

Другим подходом для улучшения физических и биологических свойств скаффолда является покрытие его поверхности нановолокнами. В некоторых случаях скаффолды, покрытые электроспиннинговыми нановолокнами, после удаления клеток с поверхности

скаффолда проявляли лучшие механические свойства и кинетику деградации по сравнению со скаффолдом до модификации [71]. Так, например, группа исследователей провела эксперимент по получению гибридных створок сердечного клапана состава биоматрица/полимер [72]. Створки сердечного клапана свиньи были очищены от клеток и методом электроспиннинга покрыты смесью факторов роста из фибробластов/хитозана/поли-4-гидроксипропирилата. Далее створки клапана были засеяны мезенхимальными стволовыми клетками крыс и культивированы в течение 14 дней. В результате гибридный скаффолд продемонстрировал хорошее заселение клетками и значительный прирост их массы, образование 4-гидроксипролина и коллагена, а также имел механические свойства, сравнимые со свойствами нативного клапана.

В недавней работе [73] методом электроспиннинга был разработан волокнистый каркас клапана из поликарбонат-полиуретана, имитирующий по форме нативный клапан сердца. По замыслу авторов, бесклеточный, медленно разрушающийся эластомерный клапанный имплантат должен постепенно заселяться эндогенными клетками с образованием новой клапанной ткани внутри сердца. Ортопедические имплантации в виде легочного клапана у овец демонстрировали устойчивую функциональность до 12 мес, в то время как полимерный имплантат постепенно заменялся слоистым коллагеном и эластичной матрицей по мере клеточной резорбции полимера.

Что касается медицинских биостойких имплантов, то для материалов, получаемых методом электроспиннинга, область применения пока не определена. К имплантам, особенно к искусственным клапанам сердца, предъявляются повышенные эксплуатационные требования: долговечные эластичность, износостойкость, биостабильность, не говоря уже о гемосовместимости и стойкости к кальцификации. На сегодняшний день биологические искусственные клапаны сердца с подвижными элементами из животного обработанного перикарда демонстрируют наибольшие успехи в практике, хотя и в этом случае сложно достичь длительного срока безотказной службы клапана (обычно не более 10 лет) [74]. Биомиметические искусственные клапаны сердца с подвижной основой из искусственных материалов (полимеров типа PTFE, полиуретанов и проч.) рассматриваются в настоящий момент как перспективные, но нуждающиеся в более глубоком изучении, нежели уже известные механические или биологические [74]. Поэтому технологию электроспиннинга следует рассматривать больше как вспомогательную при производстве комбинированных биостойких материалов. Например, микроволокна электроспиннин-

га можно использовать как армирующий компонент при создании соответствующего композита (протеза клапана, сосуда, графта) с импрегнированной полимерной матрицей, или модифицировать поверхностный слой изделия нановолокнами для лучшей эпителизации там, где это требуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задачей тканевой инженерии является восстановление функций поврежденной ткани. Метод электроспиннинга позволяет получать полимерные скаффолды для нужд данного направления. Путем варьирования параметров электроспиннинга можно получать материалы с необходимым диаметром волокон, размером пор и пористостью. Кроме того, электроспиннинг позволяет получать волокна из различных полимеров, как синтетического, так и природного происхождения. Данная технология дает возможность комбинировать преимущества синтетических и природных полимеров для получения биосовместимых скаффолдов с механическими свойствами, соответствующими нативным тканям. Подбор условий и материалов для электроспиннинга осуществляется в зависимости от свойств внеклеточного матрикса замещаемой ткани. Однако к настоящему моменту количество исследований *in vivo* для тканеинженерных материалов, полученных методом электроспиннинга, еще недостаточно, чтобы говорить об универсальности применения этой технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan B.P., Leong K.W. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur. Spine J.* 2008; 17 (Suppl. 4): 467–479. DOI: 10.1007/s00586-008-0745-3.
2. Rustad K.C., Sorkin M., Levi B., Longaker M.T., Gurtner G.C. Strategies for organ level tissue engineering. *Organogenesis.* 2010; 6 (3): 151–157. DOI: 10.4161/org.6.3.12139.
3. Idaszek J., Kijenska E., Lojkowski M., Swieszkowski W. How important are scaffolds and their surface properties in regenerative medicine. *Appl. Surf. Sci.* 2016; 388 (Pt B): 762–774. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.03.038.
4. Попова И.В., Степанова А.О., Сергеевичев Д.С., Акулов А.Е., Захарова И.С., Покушалов Е.А., Лактионов П.П., Карпенко А.А. Сравнительное исследование трех типов протезов, изготовленных методом электроспиннинга в эксперименте *in vitro* и *in vivo*. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015; 19 (4): 63–71. DOI: 10.21688/1681-3472-2015-4-63-71.
5. O'Brien F.J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Mater. Today.* 2011; 14 (3): 88–95. DOI: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.
6. Dhandayuthapani B., Yoshida Y., Maekawa T., Sakthi Kumar D. Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review. *Int. J. Polym. Sci.* 2011; 2011. Article 290602. DOI: 10.1155/2011/290602.

7. Hutmacher D.W. Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues – state of the art and future perspectives. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2001; 12 (1): 107–124. DOI: 10.1163/156856201744489.
8. Lanza R., Langer R., Vacanti J.P. Principles of tissue engineering. New York: Academic Press; 2011.
9. Bhattacharyya P., Rutledge G. Electrospinning and polymer nanofibers: Process fundamentals. In: Comprehensive biomaterials: Vol. 1: Metallic, ceramic and polymeric biomaterials. P. Ducheyne (ed.). Netherlands: Elsevier; 2011: 497–512. DOI: 10.1016/B978-0-08-100691-7.00165-8.
10. Reneker D.H., Yarin A.L. Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer.* 2008; 49 (10): 2387–2425. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.02.002.
11. Arras M.M., Grasl C., Bergmeister H., Schima H. Electrospinning of aligned fibers with adjustable orientation using auxiliary electrodes. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2012; 13 (3): 035008. DOI: 10.1088/1468-6996/13/3/035008.
12. Díaz J.E., Fernández-Nieves A., Barrero A., Márquez M., Loscertales I.G. Fabrication of structured micro and nanofibers by coaxial electrospinning. *Journal of Physics: Conference Series.* 2008; 127 (1): 012008. DOI: 10.1088/1742-6596/127/1/012008.
13. Qin X. Coaxial electrospinning of nanofibers. In: Electrospun nanofibers. M. Afshari (ed.). Woodhead Publishing; 2017: 41–71. DOI: 10.1016/B978-0-08-100907-9.00003-9.
14. Suwantong O. Biomedical applications of electrospun polycaprolactone fiber mats. *Polym. Adv. Technol.* 2016; 27: 1264–1273. DOI: 10.1002/pat.3876.
15. Peng S., Jin G., Li L., Li K., Srinivasan M., Ramakrishna S., Chen J. Multi-functional electrospun nanofibres for advances in tissue regeneration, energy conversion & storage, and water treatment. *Chem. Soc. Rev.* 2016; 45 (5): 1225–1241. DOI: 10.1039/c5cs00777a.
16. Pham Q.P., Sharma U., Mikos A.G. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: a review. *Tissue Eng.* 2006; 12 (5): 1197–1211. DOI: 10.1089/ten.2006.12.1197.
17. Ramakrishna S. An introduction to electrospinning and nanofibers. Singapore: World Scientific Publishing; 2005. DOI: 10.1142/9789812567611_0003.
18. Pillay V., Dott C., Choonara Y.E., Tyagi C., Tomar L., Kumar P., du Toit L.C., Ndesendo V.M.K. A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. *J. Nanomater.* 2013; 2013. Article 789289. DOI: 10.1155/2013/789289.
19. Subbiah T., Bhat G.S., Tock R.W., Parameswaran S., Ramkumar S.S. Electrospinning of nanofibers. *J. Appl. Polym. Sci.* 2005; 96 (2): 557–569. DOI: 10.1002/app.21481.
20. Megelski S., Stephens J.S., Chase D.B., Rabolt J.F. Micro and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules.* 2002; 35 (22): 8456–8466. DOI: 10.1021/ma020444a.
21. Baptista A.C., Ferreira I., Borges J.P. Electrospun fibers in composite materials for medical applications. *J. Composites Biodegradable Polymer.* 2013; 1 (1): 56–65. DOI: 10.12974/2311-8717.2013.01.01.7.
22. Liao S., Chan C.K., Ramakrishna S. Electrospun nanofibers: Work for medicine? *Front Mater. Sci. China.* 2010; 4 (1): 29–33. DOI: 10.1007/s11706-010-0009-0.
23. Manea L.R., Hristian L., Leon A.L., Popa A. Recent advances of basic materials to obtain electrospun polymeric nanofibers for medical applications. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 2016; 145: 032006. DOI: 10.1088/1757-899X/145/3/032006.
24. L’Heureux N., Dusserre N., Marini A., Garrido S., de la Fuente L., McAllister T. Technology insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts – from research to clinical practice. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4 (7): 389–395. DOI: 10.1038/ncpcardio0930.
25. Rayatpisheh S., Heath D.E., Shakouri A., Rujitanaroj P.-O., Chew S.Y., Chan-Park M.B. Combining cell sheet technology and electrospun scaffolding for engineered tubular, aligned, and contractile blood vessels. *Biomaterials.* 2014; 35 (9): 2713–2719. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.035.
26. Li Y., Huang G., Zhang X., Wang L., Du Y., Lu T.J., Xu F. Engineering cell alignment *in vitro*. *Biotechnol. Adv.* 2014; 32 (2): 347–365. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.11.007.
27. He W., Ma Z., Teo W.E., Dong Y.X., Robless P.A., Lim T.C., Ramakrishna S., Tubular nanofiber scaffolds for tissue engineered small-diameter vascular grafts. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 90 (1): 205–216. DOI: 10.1002/jbm.a.32081.
28. Wise S.G., Byrom M.J., Waterhouse A., Bannon P.G., Weiss A.S., Ng M.K. A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties. *Acta Biomater.* 2011; 7 (1): 295–303. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.07.022.
29. Soletti L., Nieponice A., Hong Y., Ye S., Stankus J.J., Wagner W.R., Vorp D.A. *In vivo* performance of a phospholipid-coated bioerodable elastomeric graft for small-diameter vascular applications. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2011; 96 (2): 436–448. DOI: 10.1002/jbm.a.32997.
30. Nieponice A., Soletti L., Guan J., Hong Y., Gharaibeh B., Maul T.M., Huard J., Wagner W.R., Vorp D.A. *In vivo* assessment of a tissue-engineered vascular graft combining a biodegradable elastomeric scaffold and muscle-derived stem cells in a rat model. *Tissue Eng. Part A.* 2010; 16 (4): 1215–1223. DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0427.
31. He W., Nieponice A., Soletti L., Hong Y., Gharaibeh B., Crisan M., Usas A., Peault B., Huard J., Wagner W.R., Vorp D.A. Pericyte-based human tissue engineered vascular grafts. *Biomaterials.* 2010; 31: 8235–8244. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.034.
32. Bergmeister H., Seyidova N., Schreiber C., Strobl M., Grasl C., Walter I., Messner B., Baudis S., Fröhlich S., Marchetti-Deschmann M., Griesser M., di Franco M., Krssak M., Liska R., Schima H. Biodegradable, thermoplastic polyurethane grafts for small diameter vascular replacements. *Acta Biomater.* 2015; 11: 104–113. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.09.003.
33. Wu C., An Q., Li D., Jing W., He L., Chen H., Yu L., Wei Z., Mo X. A novel heparin loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. *Mater. Lett.* 2014; 116: 39–42. DOI: 10.1016/j.matlet.2013.10.018.
34. Wang J., An Q., Li D., Wu T., Chen W., Sun B., El-Hamshary H., Al-Deyab S.S., Zhu W., Mo X. Heparin and vascular endothelial growth factor loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) nanofiber covered stent-graft for aneurysm treatment. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2015; 11: 1947–1960. DOI: 10.1166/jbn.2015.2138.

35. Feng W., Liu P., Yin H., Gu Z., Wu Y., Zhu W., Liu Y., Zheng H., Mo X. Heparin and rosuvastatin calcium loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) nanofiber covered stent-graft for aneurysm treatment. *New J. Chem.* 2017; 41: 9014–9023. DOI: 10.1039/c7nj01214d.
36. Chen X., Wang J., An Q., Li D., Liu P., Zhu W., Mo X. Electrospun poly(l-lactic acid-co-ε-caprolactone) fibers loaded with heparin and vascular endothelial growth factor to improve blood compatibility and endothelial progenitor cell proliferation. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2015; 128: 106–114. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.02.023.
37. Yin A., Bowlin G.L., Luo R., Zhang X., Wang Y., Mo X. Electrospun silk fibroin/poly(l-lactide-ε-caplacton) graft with platelet-rich growth factor for inducing smooth muscle cell growth and infiltration. *Regen. Biomater.* 2016; 3: 239–245. DOI: 10.1093/rb/rbw026.
38. Kuznetsov K.A., Stepanova A.O., Kvon R.I., Douglas T.E.L., Kuznetsov N.A., Chernonosova V.S., Zaporozhchenko I.A., Kharkova M.V., Romanova I.V., Karpenko A.A., Laktionov P.P. Electrospun produced 3D matrices for covering of vascular stents: paclitaxel release depending on fiber structure and composition of the external environment. *Materials.* 2018; 115: 2176. DOI: 10.3390/ma11112176.
39. Sadri M., Arab-Sorkhi S., Vatani H., Bagheri-Pebdeni A. New wound dressing polymeric nanofiber containing green tea extract prepared by electrospinning. *Method. Fibers Polym.* 2015; 16 (8): 1742–1750. DOI: 10.1007/s12221-015-5297-7.
40. Gizaw M., Thompson J., Faglie A., Lee S.-Yu., Neuenschwander P., Chou S.-F. Electrospun fibers as a dressing material for drug and biological agent delivery in wound healing applications. *Bioengineering.* 2018; 5 (1): e9. DOI: 10.3390/bioengineering5010009.
41. Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2010; 2 (5): 510–525. DOI: 10.1002/wnan.100.
42. Sell S.A., Wolfe P.S., Garg K., McCool J.M., Rodriguez I.A., Bowlin G.L. The use of natural polymers in tissue engineering: a focus on electrospun extracellular matrix analogues. *Polym.* 2010; 2 (4): 522–553. DOI: 10.3390/polym2040522.
43. Rho K.S., Jeong L., Lee G., Seo B.M., Park Y.J., Hong S.D., Roh S., Cho J.J., Park W.H., Min B.M. Electrospinning of collagen nanofibers: effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. *Biomaterials.* 2006; 27 (8): 1452–1461. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.08.004.
44. Vepari C., Kaplan D.L. Silk as a biomaterial. *Prog. Polym. Sci.* 2007; 32: 991–1007. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013.
45. Lee O.J., Ju H.W., Kim J.H., Lee J.M., Ki C.S., Kim J.H., Moon B.M., Park H.J., Sheikh F.A., Park C.H. Development of artificial dermis using 3D electrospun silk fibroin nanofiber matrix. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2014; 10 (7): 1294–1303. DOI: 10.1166/jbn.2014.1818.
46. Gomes S.R., Rodrigues G., Martins G.G., Roberto M.A., Ma-fra M., Henriques C.M., Silva J.C. *In vitro* and *in vivo* evaluation of electrospun nanofibers of PCL, chitosan and gelatin: a comparative study. *Mater. Sci. Eng. C.* 2015; 46: 348–358. DOI: 10.1016/j.msec.2014.10.051.
47. Khil M.S., Cha D.I., Kim H.Y., Kim I.S., Bhattara N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B. Appl. Biomater.* 2003; 67 (2): 675–679. DOI: 10.1002/jbm.b.10058.
48. El-Aassar M.R., El Fawal G.F., El-Deeb N.M., Hassan H.S., Mo X. Electrospun polyvinyl alcohol/ pluronic F127 blended nanofibers containing titanium dioxide for antibacterial wound dressing. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2016; 178: 1488–1502. DOI: 10.1007/s12010-015-1962-y.
49. Lv F., Wang J., Xu P., Han Y., Ma H., Xu H., Chen S., Chang J., Ke Q., Liu M. A conducive bioceramic/polymer composite biomaterial for diabetic wound healing. *Acta Biomater.* 2017; 60: 128–143. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.07.020.
50. Bose S., Roy M., Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* 2012; 30 (10): 546–554. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.
51. Jang J.H., Castano O., Kim H.W. Electrospun materials as potential platforms for bone tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61 (12): 1065–1083. DOI: 10.1016/j.addr.2009.07.008.
52. Shin M., Yoshimoto H., Vacanti J.P. *In vivo* bone tissue engineering using mesenchymal stem cells on a novel electrospun nanofibrous scaffold. *Tissue Eng.* 2004; 10 (1–2): 33–41. DOI: 10.1089/107632704322791673.
53. Hench L.L. Bioceramics: From concept to clinic. *J. Am. Ceram. Soc.* 1991; 74 (7): 1485–1510. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1991.tb07132.x.
54. Bonfield W. Composites for bone replacement. *J. Biomed. Eng.* 1988; 10 (6): 522–526. DOI: 10.1016/0141-5425(88)90110-0.
55. Ural E., Kesenci K., Fambri L., Migliaresi C., Piskin E. Poly(D,L-lactide/e-caprolactone)/hydroxyapatite composites as bone filler: Preparation and characterization. *Biomaterials.* 2000; 21: 2147–2154. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00098-3.
56. Kikuchi M., Koyama Y., Yamada T., Imamura Y., Okada T., Noriaki S., Akita K., Takakuda K., Junzo T. Development of guided bone regeneration membrane composed of b-tricalcium phosphate and poly(L-lactide-co-glycolide-co-ε-caprolactone) composites. *Biomaterials.* 2004; 25 (28): 5979–5986. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.02.001.
57. Song J.H., Kim H.E., Kim H.W. Electrospun fibrous web of collagen-apatite precipitated nanocomposite for bone regeneration. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2008; 19 (8): 2925–2932. DOI: 10.1007/s10856-008-3420-7.
58. Li C., Vepari C., Jin H.-J., Kim H.J., Kaplan D.L. Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006; 27 (16): 3115–3124. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.022.
59. Shimer A.L., Öner F.C., Vaccaro A.R. Spinal reconstruction and bone morphogenetic proteins: Open questions. *Injury.* 2009; 40: S32–38. DOI: 10.1016/s0020-1383(09)70009-9.
60. Suzuki Y., Tanihara M., Suzuki K., Saitou A., Sufan W., Nishimura Y. Alginate hydrogel linked with synthetic oligopeptide derived from BMP-2 allows ectopic osteoinduction *in vivo*. *J. Biomed. Mater. Res. Part B. Appl. Biomater.* 2015; 50: 405–409. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(20000605)50:3<405::aid-jbm15>3.0.co;2-z.
61. Weng L., Boda S.K., Wang H., Teusink M.J., Shuler F.D., Xie J. Novel 3D hybrid nanofiber aerogels coupled with BMP-2

- peptides for cranial bone regeneration. *Adv. Healthc. Mater.* 2018; 7: 1701415. DOI: 10.1002/adhm.201701415.
62. Ye K., Liu D., Kuang H., Cai J., Chen W., Sun B., Xia L., Fang B., Morsi Y., Mo X. Three-dimensional electrospun nanofibrous scaffolds displaying bone morphogenetic protein-2-derived peptides for the promotion of osteogenic differentiation of stem cells and bone regeneration. *J. Colloid Interface Sci.* 2019; 534: 625–636. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.09.071.
63. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (2): 649–698. DOI: 10.1152/physrev.00031.2003.
64. Sahoo S., Ouyang H., Goh J.C.-H., Tay T.E., Toh S.L. Characterization of a novel polymeric scaffold for potential application in tendon/ligament tissue engineering. *Tissue Eng.* 2006; 12 (1): 91–99. DOI: 10.1089/ten.2006.12.91.
65. Jawad H., Ali N., Lyon A., Chen Q., Harding S., Boccaccini A. Myocardial tissue engineering: a review. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007; 1 (5): 327–342. DOI: 10.1002/term.46.
66. Pavo N., Charwat S., Nyolczas N., Jakab A., Murlasits Z., Bergler-Klein J., Nikfardjam M., Benedek I., Benedek T., Pavo I.J., Gersh B.J., Huber K., Maurer G., Gyöngyösi M. Cell therapy for human ischemic heart diseases: critical review and summary of the clinical experiences. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014; 75: 12–24. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.06.016.
67. Zong X., Bien H., Chung C.-Y., Yin L., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., Entcheva E. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. *Biomaterials.* 2005; 26 (26): 5330–5338. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.01.052.
68. Ravichandran R., Venugopal J.R., Sundarajan S., Mukherjee S., Sridhar R., Ramakrishna S. Expression of cardiac proteins in neonatal cardiomyocytes on PGS/fibrinogen core/shell substrate for Cardiac tissue engineering. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (4): 1461–1468. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.045.
69. Kharaziha M., Nikkhah M., Shin S., Annabi N., Masoumi N., Gaharwar A.K., Camci-Unal G., Khademhosseini A. PGS: Gelatin nanofibrous scaffolds with tunable mechanical and structural properties for engineering cardiac tissues. *Biomaterials.* 2013; 34: 6355–6366. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.045.
70. Hsiao C., Bai M., Chang Y., Chung M., Lee T., Wu C., Maiti B., Liao Z.-X., Li R.-K., Sung H.-W. Electrical coupling of isolated cardiomyocyte clusters grown on aligned conductive nanofibrous meshes for their synchronized beating. *Biomaterials.* 2013; 34: 1063–1072. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.065.
71. Jana S., Tefft B., Spoon D., Simari R. Scaffolds for tissue engineering of cardiac valves. *Acta Biomater.* 2014; 10 (7): 2877–2893. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.014.
72. Hong H., Dong N., Shi J., Chen S., Guo C., Hu P., Qi H. Fabrication of a novel hybrid heart valve leaflet for tissue engineering: an *in vitro* study. *Artif. Organs.* 2009; 33: 554–558. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00742.x.
73. Kluin J., Talacua H., Smits A.I.P.M., Emmert M.Y., Bruggmans M.C.P., Fioretti E.S., Dijkman P.E., Söntjens S.H.M., Duijvelshoff R., Dekker S., Janssen-van den Broek M.W.J.T., Lintas V., Vink A., Hoerstrup S.P., Janssen H.M., Dankers P.Y.W., Baaijens F.P.T., Bouten C.V.C. *In situ* heart valve tissue engineering using a bioresorbable elastomeric implant – from material design to 12 months follow-up in sheep. *Biomaterials.* 2017 May; 125: 101–117. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.02.007.
74. Bezuidenhout D., Williams D. F., Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials.* 2015; 36: 6–25. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.09.013.

Вклад авторов

Кретов Е.И. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Заполоцкий Е.Н. – разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи. Таркова А.Р. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Прохорихин А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Бойков А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных. Малаев Д.У. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Сведения об авторах

Кретов Евгений Иванович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, Центр интервенционной кардиологии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7109-9074.

Заполоцкий Евгений Николаевич, канд. хим. наук, мл. науч. сотрудник, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7792-1500.

Таркова Александра Романовна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4291-6047.

Прохорихин Алексей Андреевич, аспирант, Центр интервенционной кардиологии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3247-8290.

Бойков Андрей Александрович, аспирант, Центр интервенционной кардиологии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3129-5572.

Малаев Дастан Урматович, аспирант, Центр интервенционной кардиологии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-6032-788X.

(✉) **Бойков Андрей Александрович**, e-mail: fimarik@gmail.com.

Поступила в редакцию 05.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019