

РЕГЕНЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ ВОЛОКНИСТО-ПРОНИЦАЕМОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА

О.В. Кокорев^{1,2} ✉, Г.Ц. Дамбаев², Е.С. Марченко¹, С.В. Гюнтер¹,
К.В. Зайцев³, М.А. Ковалёва¹, В.Э. Гюнтер¹

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства России,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Целью исследования *in vivo* было изучение возможности применения интракорпоральных конструкций с гепатоцитами, культивируемыми на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана (ВПМНТ). Мы стремились определить, превосходит ли применение гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ, простую инъекцию гепатоцитов с точки зрения восстановления функций печени и времени выживания на модели крыс с CCl₄-индуцированным гепатитом.

В исследовании было использовано 200 животных следующих экспериментальных групп: I группа – контрольная; II группа – животные с токсическим гепатитом; III группа – животные с токсическим гепатитом с последующей имплантацией бесклеточных ВПМНТ (фиктивная хирургия); IV группа – животные с токсическим гепатитом с последующей инфузией только гепатоцитов (20×10^6 клеток / мл); V группа – животные с токсическим гепатитом с последующей имплантацией гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ. На пяти животных с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) проведен анализ эволюции гепатоцитов *in vivo* в ВПМНТ. В анализе СЭМ гепатоциты продемонстрировали хорошую адгезию и пролиферацию в поровом пространстве ВПМНТ. Более того, зрелая ткань, содержащая как коллоидные, так и волокнистые компоненты, заполнила поры матрикса на 95% за 28 дней. Что касается восстановления функции печени, V группа показала значительное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке по сравнению с II группой. У животных IV группы также наблюдалось существенное снижение уровня АЛТ через 15 дней, который, однако, повысился через 30 дней и был аналогичным значениям этого показателя в II группе. Вероятно, этот факт был вызван только кратковременным эффектом инъекции гепатоцитов. Характер изменения сывороточного белка, лактата, альбумина, фибриногена и общего билирубина был аналогичен изменению динамики АЛТ. Продолжительность жизни животных оказалась значительно больше в V группе.

Полученные результаты показали возможные способности ВПМНТ в качестве матрикса для гепатоцитов с целью поддержки гепатоцеллюлярного метаболизма. В целом, проведенное исследование показывает, как «вспомогательная печень» путем имплантации культивированных гепатоцитов в ВПМНТ замещает функции поврежденной печени без необходимости замены всей печени.

Ключевые слова: биосовместимость, тканевая инженерия, скаффолд из волокнисто-проницаемого никелида титана, CCl₄-индуцированный цирроз, аллогенные гепатоциты, регенеративная терапия печени

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Кокорев О.В., Дамбаев Г.Ц., Марченко Е.С., Гюнтер С.В., Зайцев К.В., Ковалёва М.А., Гюнтер В.Э. Регенеративное действие тканеинженерных конструкций на основе волокнисто-проницаемого никелида титана // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 25–37.
doi 10.52581/1814-1471/81/03

REGENERATIVE EFFECT TISSUE ENGINEERING SCAFFOLD BASED ON FIBROUS PERMEABLE TINI-BASED ALLOY

O.V. Kokorev^{1,2} ✉, G.Ts. Dambayev², E.S. Marchenko¹, S.V. Gunther¹,
K.V. Zaitsev³, M.A. Kovalyova¹, V.E. Gunther¹

¹ National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology,
Federal Medical and Biological Agency of Russia,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The aim of this study was to explore the *in vivo* applicability of intracorporeal constructions with hepatocytes cultured in the fiber TiNi-based scaffold (FTNS). We also sought to determine whether application of hepatocytes cultured in the FTNS was superior to simple hepatocyte injection in terms of restoration of liver functions and survival time in a CCl₄-induced hepatitis rat model. In investigation 200 animals were assigned to explore the experimental groups as follows: Group I – control; Group II – animals with CCl₄-induced hepatitis; Group III – animals with toxic hepatitis followed by implantation of cell-free FTNS (sham-surgery); Group IV – animals with toxic hepatitis followed by infusion of hepatocytes only (20 × 10⁶ cells/ml); Group V – animals with toxic hepatitis followed by implantation of hepatocytes cultured in the FTNS. In terms of restoration of liver function, Group V showed a significant reduction of serum alanine aminotransferase level compared to Group II. Group IV also showed a significant decrease in ALT level at 15 days. However, the level of ALT increased at 30 days, and the level was similar with results of the Group II. This probably was caused by a short-term effect of hepatocyte injection only. The change patterns of serum protein, lactate, albumin, fibrinogen, and total bilirubin levels were similar to the results of ALT. The survival time of animals was significantly longer in Group V. These findings showed possible abilities of the FTNS as a scaffold to support the hepatocellular metabolism. Using 12 animals, image analysis of SEM data of *in vivo* hepatocyte evolution in the FTNS was carried out. In the SEM analysis, hepatocytes demonstrated good adhesion and proliferation in the pore space of the FTNS. Moreover, mature tissue comprising both colloidal and fibrous components filled the pore body by 95% in 28 days. Overall, this study sheds a light on how the implantable «auxiliary liver» by engrafting the cultured FTNS substitutes the missing hepatic function without the need to replace the whole liver.

Keywords: biocompatibility, cell tissue engineering, fiber TiNi-based alloy scaffold, CCl₄-induced cirrhosis, allogenic hepatocytes, regenerative liver therapy

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kokorev O.V., Dambayev G.Ts., Marchenko E.S., Gunther S.V., Zaitsev K.V., Kovalyova M.A., Gunther V.E. Regenerative effect tissue engineering scaffold based on fibrous permeable TiNi-based alloy. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):25-37. doi 10.52581/1814-1471/81/03

ВВЕДЕНИЕ

Одним из методов хирургического лечения заболеваний внутренних органов является частичное или полное замещение поврежденного органа посредством трансплантации оригиналов или аналогов этого органа. В качестве аналогов используют суспензии клеток соответствующих органов, изготовленные по известным технологиям. Клеточная трансплантация позволяет преодолеть острый дефицит донорских органов,

снизить опасность развития осложнений, сопутствующих хирургическим методам лечения, нивелировать токсические эффекты после применения лекарственных препаратов, а также предотвратить торможение регенераторного восстановительного процесса в пораженном органе [1–4]. Стоимость клеточных технологий ниже по сравнению с органными трансплантациями, они более безопасны и позволяют проводить трансплантацию в плановом порядке ожидания подходящего органа для трансплантации,

а также повторно. Используя клеточные технологии, можно обеспечить медицинской помощью большее число больных, в некоторых случаях они дают возможность отказаться от применения иммуносупрессивных препаратов; при этом криобанки позволяют сохранять клетки длительное время [5–8].

Об эффективности клеточной трансплантации судят по приживлению трансплантата (количеству клеток, которые приживутся в поврежденной ткани), длительности сохранения функциональной активности клеток, регенеративному потенциалу поврежденного органа и т.д. На настоящий момент достичь высоких значений этих параметров не удается при инъекционном введении донорских клеток в связи с их незащищенностью от воздействия иммунной системы организма реципиента [1, 9, 10]. Также при направленной трансплантации клеток с помощью матриксов из биомедицинских материалов (имплантатов) в зону тканевого дефекта попадают большее количество клеток, чем при их внутрисосудистой инъекции. Соответственно, возрастает актуальность поиска таких альтернативных методов введения клеточного материала, при которых можно достичь высоких темпов регенерации ткани и (или) органа реципиента [1, 7, 11–14].

Наиболее распространенными и эффективными прототипами естественного внеклеточного матрикса – носителя клеток для тканевой инженерии являются пористые трехмерные имплантируемые скаффолды (матрицы) [15–17]. По существующим представлениям, в условиях контактного взаимодействия донорских клеток с биоматериалом повышается их выживаемость и резистентность к действию повреждающих факторов, кроме того, обеспечивается соответствующий клеточный метаболизм в искусственном микроокружении [18–20]. Основные характеристики внеклеточного матрикса зависят, прежде всего, от биоматериала, из которого он изготовлен [10, 21, 22].

Применение многочисленных имплантационных биоматериалов (натуральных, синтетических, керамических, децеллюляризованных тканей, композитов и др.) в качестве матриксов для трансплантируемых клеток может осложняться их механическими, химическими, токсическими, канцерогенными, антигенными и другими характеристиками [22–24]. Препятствием к применению в отечественной хирургической практике импортных внеклеточных матриксов является то обстоятельство, что многие из них не имеют разрешения для клинического использования в Российской Федерации.

Выгодной альтернативой известным аналогам внеклеточных матриксов являются носители клеток на основе отечественных сплавов из ни-

келида титана, которые биосовместимы с различными тканями и клетками организма [25, 26]. Их физико-химические, механические и технологические свойства пригодны для применения в качестве биосовместимых матриксов для клеточных суспензий и пролонгированного поддержания жизнедеятельности иммобилизованных в них клеток. Опыт применения пористых инкубаторов из никелида титана (патент РФ 2638819; опубл. 15.12.2017) выявил присущие ему недостатки. Методы получения ограничивают суммарный коэффициент пористости величиной порядка 70%, что, соответственно, ограничивает относительный объем вмещающей клеточной суспензии. Объемный массив пористого никелида титана не полностью пронизан (имеются закрытые поры до 3%). При этом волокнистые матриксы из никелида титана имеют коэффициент пористости более 90%, полностью пронизанную структуру и в зависимости от плотности волокон можно регулировать их механические свойства [27].

В этой связи исследование в эксперименте саногенетических механизмов, лежащих в основе коррекции нарушений, возникающих при CCl_4 -индуцированном гепатите тканеинженерными конструкциями из волокнисто-проницаемого матрикса из никелида титана на основе клеток – гепатоцитов, является актуальным.

Цель исследования: изучение *in vivo* возможности применения интракорпоральных конструкций с гепатоцитами, культивируемыми на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все исследовательские процедуры и условия содержания животных отвечали этическим правилам работы с лабораторными животными, в том числе Европейской директиве FELASA-2010. Планы всех исследований проходили экспертизу и утверждение комиссией по биоэтике НИ ТГУ (г. Томск).

Экспериментальная работа выполнена на 212 крысах стока Wistar обоего пола, массой тела 150–180 г, которые были получены из питомника Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (г. Томск).

Набор проницаемых волокнистых скаффолдов сферической формы (рис. 1) диаметром 10–12 мм и длиной 15–17 мм, пористостью $(91,1 \pm 2,4) \%$ был получен методом скатывания и прессования нетканого материала из нитей никелида титана. Проволока (диаметр 40 мкм) из никелида титана (НИИ медицинских материалов с памятью формы при ТГУ, г. Томск) была получена путем последовательного пропускания

через фильеры понижающего диаметра. Объем культуральной среды, впитываемой конструкцией, составлял $(1,67 \pm 0,13)$ мл. Эффект памяти формы никелида титана в данном эксперименте не использовался. Перед испытанием образцы ВПМНТ выдерживали при температуре 180°C в течение 60 мин в сухожарочном шкафу, охлаждали и помещали в полную культуральную среду.

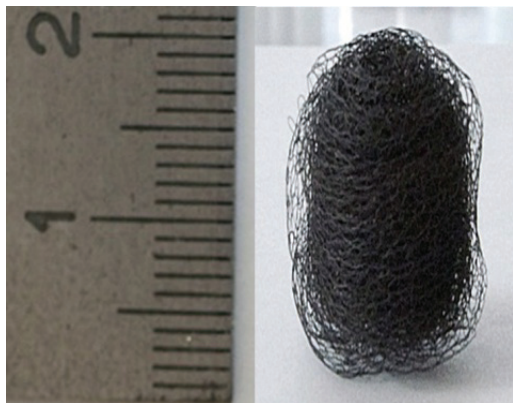


Рис. 1. Общий вид волокнисто-проницаемого внеклеточного матрикса из никелида титана

Fig. 1. General view of the fibrous-permeable extracellular matrix of titanium nickelide

Моделирование CCl_4 -индуцированной печеночной недостаточности проводили путем курсового внутрибрюшинного введения 50%-го масляного раствора хлористого углерода из расчета 0,45 мл на 100 г массы тела животного в течение 10 сут.

Создание печеночной тканеинженерной конструкции. Клетки печени (КП) выделяли по методу P.O. Seglen с некоторыми модификациями [29] бесперфузионным методом. Методами световой микроскопии было установлено, что клеточная суспензия, приготовленная из резецированного участка печени, содержала около 95–98% гепатоцитов и в пределах 2–5% непаренхиматозных клеток, при этом жизнеспособность клеток составляла $(86 \pm 3)\%$.

Посадку (иммобилизацию) свежевыделенных клеток печени в конечной концентрации $20 \times 10^6/\text{мл}$ осуществляли на волокнисто-проницаемый матрикс из никелида титана.

Группы экспериментальных животных

Животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой:

I группа – интактные животные (контроль).

II группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 .

III группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с последующей имплантацией бесклеточных ВПМНТ (группа ложнопериоперированных животных).

IV группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с

последующей инфузией 1500 мкл гепатоцитов 20×10^6 клеток/мл.

V группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с последующей имплантацией гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ.

Жизнеспособность выделенных клеток печени перед имплантацией определяли по окраске трипановым синим.

Для имплантации клеток, иммобилизованных на внеклеточных матриксах из никелида титана, использовали клеточные суспензии гепатоцитов. Клеточная суспензия в полной культуральной среде засеивалась на специальную конструкцию из волокнисто-проницаемого никелида титана: волокнистый цилиндр (объем впитываемый конструкцией ~ 900 мкл) и культивировалась в течение 24 ч при температуре 37°C в 5%-й атмосфере CO_2 . Имплантацию готовых тканеинженерных конструкций проводили в брюшную полость под эфирным наркозом, конструкцию укладывали непосредственно на поверхность печени подопытного животного.

Морфологию клеток после трансплантации внеклеточных матриксов в брюшную полость исследовали методами электронной микроскопии каждые 7 сут в течение 28 дней.

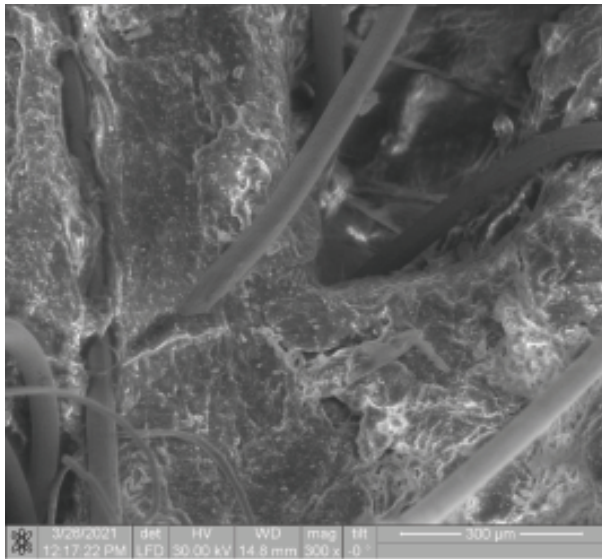
Биохимические показатели крови измеряли с помощью стандартного колориметрического метода согласно инструкциям производителя диагностических наборов (ООО «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург) при использовании полуавтоматического фотометра «Biochem SA» (HighTechnology, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета статистических компьютерных программ Statistica 10. Результаты выражены как среднее значение $\bar{X}$ и ошибка среднего m . Пределы погрешностей на рисунках представляют собой стандартные отклонения. Анализировали различия между экспериментальными группами согласно парному непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

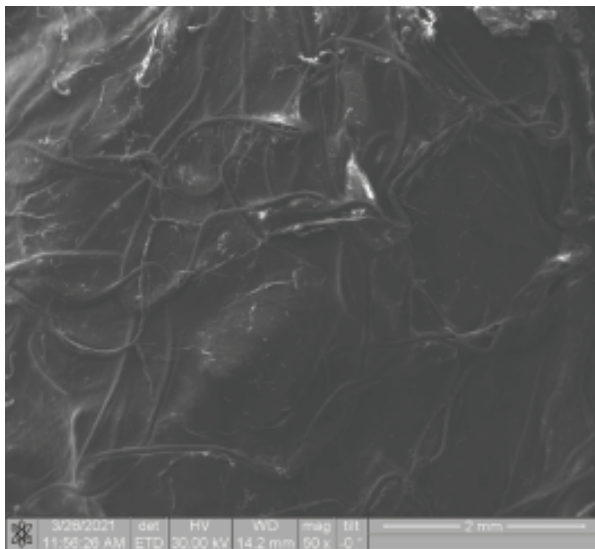
РЕЗУЛЬТАТЫ

Постимплантационную эволюцию гепатоцитов внутри ВПМНТ наблюдали с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Была показана хорошая адгезия гепатоцитов и разрастание ткани внутри порового пространства. На рис. 2, а видна множественная интеграция групп клеток внутри пор через 14 дней и на рис. 2, б отмечено практически полное зарастание волокнистой конструкции печеночной тканью после 21 сут.



a



b

Рис. 2. Развитие ткани на 14-й (а) и 21-й день (б) на ВПМНТ после имплантации. СЭМ-изображения

Fig. 2. Tissue development on the 14th (a) and 21st day (b) on fibrous-permeable titanium matrices after implantation. SEM images

Как известно из литературных данных, развитие CCl_4 -индуцированного гепатита сопровождается появлением очагов некроза, локализованных центролобулярно, дистрофии гепатоцитов и в дальнейшем всей печени [27]. В наших исследованиях эти изменения наблюдались в связи с увеличением ферментов трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ), алланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (рис. 3, а–в). Сыворотка крови, взятая через сутки после окончания введения тетра-хлорметана, показала существенное (в 2,2 раза) увеличение уровня фермента АСТ – с 124 до 273 Ед/л, что свидетельствовало о токсическом влиянии хлоруглерода на структуру печени.

В группе, где клетки печени имплантировали инъекционно, происходило быстрое снижение концентрации АСТ на 15-е сут после инъекции, однако на 45-е сут было отмечено повышение содержания этого фермента, что свидетельствует о непродолжительном воздействии инъекционно вводимых клеток печени. У животных V группы активность АСТ постепенно снижалась в течение всего периода исследования, составив 131 Ед/л на 45-й терминальный день исследований, что сравнимо со значением этого показателя в контрольной группе (рис. 3, а).

Показатели биохимических анализов сыворотки крови, взятой через сутки после окончания введения тетрахлорметана, свидетельствовали о существенном (в 1,9 раза) повышении уровня фермента АЛТ – с 51 до 96 Ед/л, что говорит о разрушении клеток печени (цитоллизе), вызванном токсическим влиянием хлористого углерода. Проба Маклагана (белково-синтетическая функция печени) была также положительной, увеличение составило 2,4 раза – с 2,3 до 5,9 Ед (Н – S). В группе, где клетки печени вводились инъекционно, происходило быстрое снижение концентрации данного фермента на 15-е сут, но в дальнейшем (на 30-е и 45-е сут) наблюдалось повышение его концентрации до уровня CCl_4 -контроля. В те же сроки в V группе активность АЛТ неуклонно снижалась в течение всего периода исследования, достигнув 57 Ед/л к 45-м сут исследования (рис. 3, б).

Анализ крови, взятой через сутки после окончания введения хлористого углерода, показал существенное (в 1,8 раза) повышение уровня фермента ЩФ – с 158 до 285 Ед/л, указывающее на значительные повреждения энзиматического аппарата печени после введения тетрахлорметана (рис. 3, в). В группе, где клетки печени вводили инъекционно, на 15-е сут после инъекции наблюдалось резкое снижение концентрации данного фермента, хотя на 45-е сут было отмечено статистически значимое увеличение концентрации фермента по сравнению с таковым в V группе, что говорит о непродолжительном воздействии инъекционно вводимых клеток печени. Концентрация щелочной фосфатазы у животных V группы последовательно снижалась в течение всего периода исследования, уменьшившись до показателей здоровых интактных животных – 171 Ед/л на 45-е сут исследования (рис. 3, в).

Изучение динамики развития CCl_4 -индуцированной печеночной недостаточности позволило установить, что на 1-е сут концентрация общего белка сыворотки крови резко снизилась – с 75 до 47 г/л (в 1,6 раза) (рис. 3, г), при этом резко повысился уровень печеночных ферментов (рис. 3, а–в).

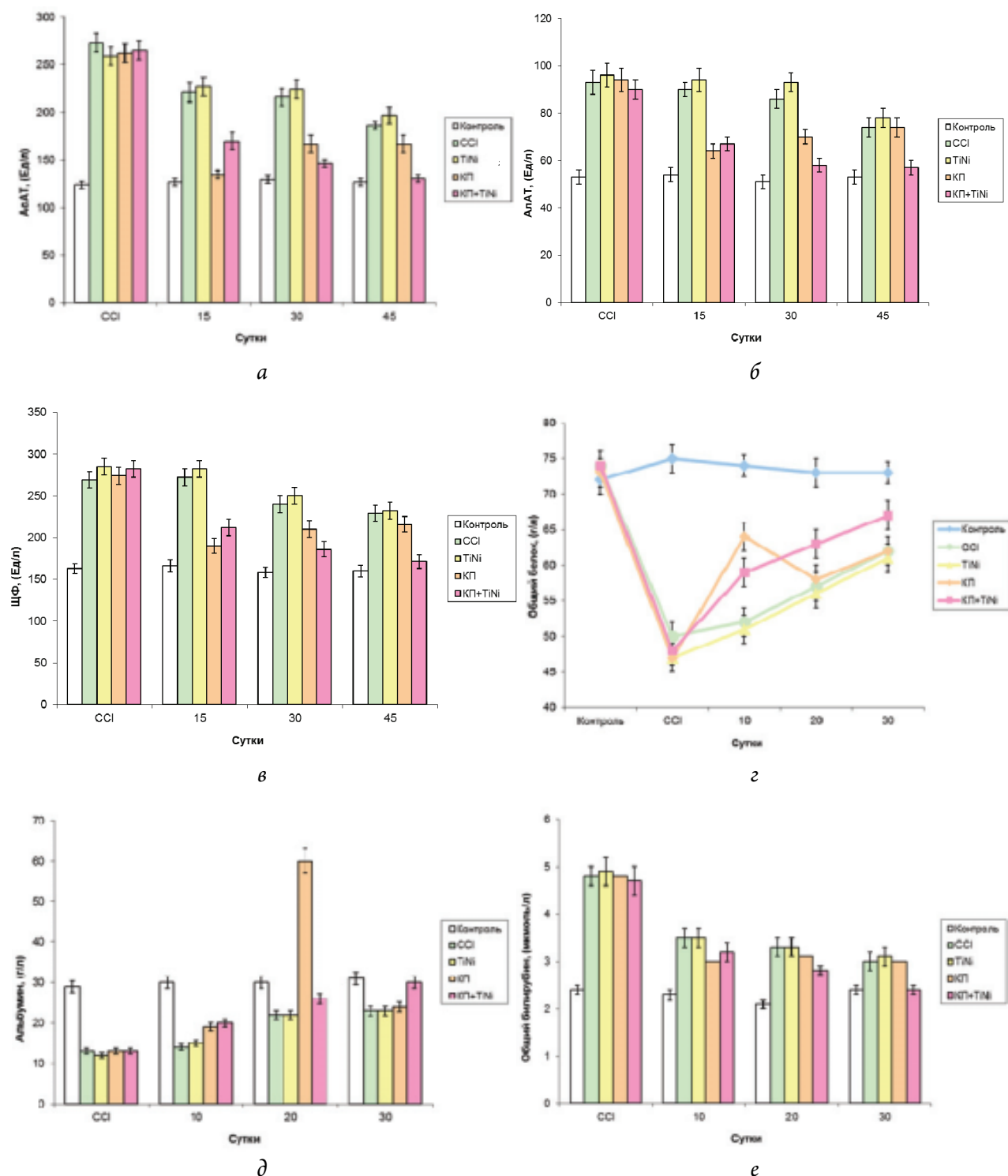


Рис. 3. Динамика изменения концентрации печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (AsAT) (а), аланинаминотрансферазы (ALAT) (б) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (в) концентрации общего белка (г), альбумина (д), общего билирубина (е) после трансплантации клеток печени (КП) на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана (TiNi) на фоне CCl₄-индуцированного гепатита. * – $p < 0,05$ по отношению к группам «CCl₄», «TiNi» и «КП»

Fig. 3. Dynamics of changes in the concentration of hepatic transaminases: aspartate aminotransferase (AsAT) (а), alanine aminotransferase (ALAT) (б) and alkaline phosphatase (AP) (в) concentration of total protein (г), albumin (д), total bilirubin (е) after transplantation of liver cells (LC) on a fibrous-permeable matrix of titanium nickelide (TiNi) against the background of CCl₄-induced hepatitis. * – $p < 0.05$ in relation to the groups "CCl₄", "TiNi" and "LC"

Оперативное вмешательство по имплантации ВПМНТ без клеток не вызвало значительных колебаний регистрируемых показателей у подопытных животных. Были отмечены лишь небольшие сдвиги исследуемых показателей, не приводящие к статистически значимым результатам. Введение клеток печени инъекционно приводило к статистически значимому увеличению содержания общего белка сыворотки до 64 г/л на 10-е сут исследования (рис. 3, з). Эти данные коррелируют с изменением уровня цитолитических ферментов, описанных выше. На 30-е сут наблюдалось резкое снижение концентрации общего белка сыворотки крови крыс V группы и постепенное возвращение к норме на 45-е сут эксперимента.

Уровень общего альбумина (рис. 3, д) резко (в 2,6 раза) снижался после курсового введения тетрахлорметана во всех группах с модельной печеночной недостаточностью. При этом в III группе животных (ложнооперированные) значения этого показателя не имели статистически значимых различий с таковыми во II группе. В группе животных с инъекцией клеток печени (IV группа) статистически значимое повышение значений этого показателя наблюдалось только на 10-е и 20-е сут к соответствующим контрольным (II и III) группам, а их снижение на 30-е сут по сравнению со значениями в опытной группе свидетельствует о кратковременности данного воздействия ($p \leq 0,05$ по сравнению со значениями в V группе животных). Повышение уровня альбумина стабильно прослеживалось в V группе на протяжении всего периода испытаний, достигая максимума к 30-м сут исследования – 30 г/л (рис. 3, д).

Подобная динамика наблюдалась и в изменении содержания общего билирубина. Имплантация внеклеточных матриц из никелида титана, заселенных аллогенными клетками печени, также позволила сгладить резкое повышение данного показателя после курсового введения тетрахлорметана, где значение этого показателя достигало величины 3,2 мкмоль/л. На 30-е сут удалось нормализовать показатель до 2,4 мкмоль/л в V группе, чего не наблюдалось в IV группе (с инъекционным введением клеток) (рис. 3, е).

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что имплантация тканеинженерных конструкций из никелида титана, заселенных клетками печени, крысам с модельной печеночной недостаточностью приводит к улучшению гепатоспецифических показателей крови и биохимических показателей. При анализе динамики изменений биохимических показателей было выявлено улучшение этих параметров и при инъекционном введении клеток печени в перитонеальную полость животных с

экспериментальным гепатитом, но эффект оказался кратковременным.

Сроки жизни животных, оставленных на дожитие, также подтвердили значимость применения тканеинженерных конструкций для коррекции печеночной недостаточности в эксперименте. Формирование гепатотоксической модели гепатита приводило к ранней гибели животных – от 79 до 118 сут после цикла введения CCl_4 (табл. 1).

Средняя продолжительность жизни в группе животных, получавших тетрахлорметан, составила (97 ± 7) сут. В группе ложнооперированных крыс (III группа) с имплантацией интактного ВПМНТ продолжительность жизни была статистически незначимо ниже, составив (87 ± 7) сут ($p > 0,05$).

В IV группе, где клетки печени вводились инъекционным способом, продолжительность жизни увеличилась в 1,5 раза по сравнению со значениями этого показателя во II группе, составив (148 ± 8) сут. Наиболее эффективно показала себя тканеинженерная конструкция на основе ВПМНТ с иммобилизованными на ней клетками печени продолжительность жизни оказалась максимальной – (238 ± 11) сут, что превысило в 2,5 раза значения во II группе и в 1,6 раза – в IV группе (таблица).

Продолжительность жизни животных с печеночной недостаточностью после проведения трансплантации клеток печени на ВПМНТ ($X \pm m$)

Lifespan of animals with liver failure after transplantation of liver cells on a fibrous-permeable matrix of titanium nikelide ($X \pm m$)

Группа животных	Количество животных	Срок жизни, сут	
		Длительность	Средний срок
II	5	79, 88, 95, 104, 118	97 ± 7
III	5	69, 72, 91, 93, 109	87 ± 7
IV	5	124, 141, 149, 156, 169	148 ± 8
V	5	207, 227, 235, 248, 272	$238 \pm 11^*$

* $p < 0,05$ при сравнении с II–IV группами.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что имплантация внеклеточных матриц, заселенных клетками печени животным с химически индуцированной печеночной недостаточностью, приводит к увеличению продолжительности их жизни.

Очевидно, обнаруженные различия в IV и V группах можно объяснить более быстрой элиминацией изолированных аллогенных клеток

печени в группе животных с инъекционным введением из-за быстрой их элиминации факторами иммунного отторжения. По всей видимости, типичная ситуация может возникнуть и в клинических условиях при введении изолированных клеток печени, поэтому для увеличения лечебного корригирующего эффекта клеток печени при печеночной недостаточности проводят дополнительные инфузии суспензии этих клеток больным [30] с целью пролонгированной индукции восстановительных процессов в печени реципиента.

ОБСУЖДЕНИЕ

При повреждении различными химическими агентами (тетрахлорметан и др.) функциональных компонентов органов (печень, легкие и т.д.) в норме происходит активизация звена стволовых клеток, которые восстанавливают утратившие свои функции структурные единицы (элементы) органов. Но в ряде причин (старение, большие дозы повреждающих агентов, хронически действующие факторы и т.д.) действие стволовых клеток не в состоянии обеспечить физиологическую защиту поврежденных клеток. В случае инъекционного введения функционально активных (аллогенных) клеток достигается частичная и кратковременная коррекция функциональной несостоятельности органов и тканей при их поражении (заместительная терапия), при этом трансплантированные клетки берут на себя функцию поврежденных клеток, восстанавливая органную недостаточность. В то же время аллогенные клетки подвергаются быстрой деструкции со стороны прямого контакта с факторами иммунитета хозяина и быстро утрачивают свою функциональную способность. Биосовместимый волокнисто-проницаемый матрикс из никелида титана позволяет трансплантированным адгезивным клеткам прикрепиться к нему и строить структурное тканевое подобие органа, продлевая функционирование трансплантированных клеток. Пролонгированное воздействие такого рода тканеинженерных конструкций приводит к эффективному терапевтическому результату, выражающемуся в увеличении продолжительности жизни экспериментальных животных.

Таким образом, проведенное нами исследование жизнеспособности клеток печени в структуре длительно имплантируемых волокнисто-проницаемых матриксов из никелида титана по-

казало их пригодность для создания структурно-функциональных печеночных единиц. Жизнеспособность клеточных популяций в матриксе из никелида титана обеспечивается не только их высоким насыщением волокнисто-проницаемой конструкции, но и созданием благоприятных условий (сквозная проницаемость способствует доставке кислорода и питательных веществ) для формирования устойчивых тканеподобных ассоциатов и их длительного автономного функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что изготовление интракорпоральных тканеинженерных конструкций типа «вспомогательная печень» на основе отечественных волокнисто-проницаемых внеклеточных матриксов из никелида титана может найти широкое применение для лечения печеночной недостаточности, так как предполагаемая тканеинженерная конструкция:

- исключает необходимость применения сложных перфузионных систем и проведения сложных полостных операций;

- создает с помощью трансплантируемого трехмерного волокнисто-проницаемого матрикса из никелида титана культуральные условия для прикрепления и размножения клеток печени, а также формирования тканеподобной структуры;

- создает с помощью полностью проницаемой структуры адекватные условия для диффузии оксигенированной межтканевой жидкости и прорастания тканей и сосудов в матрикс, что пролонгирует и оптимизирует условия жизнеобеспечения иммобилизованных клеток печени;

- предполагает использование как аутологичных, снижающих степень активации иммунной системы, так и аллогенных клеток печени, что позволит трансплантируемой тканеинженерной конструкции без использования иммуносупрессоров оказывать длительное биорегуляторное органоспецифическое воздействие на печень и организм.

Эффективность применения имплантируемых тканеинженерных конструкций типа «вспомогательная печень» на основе отечественного материала, разрешенного в медицине, и сравнительно низкая себестоимость его использования также должны способствовать внедрению нового метода лечения печеночной недостаточности в клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) // Вестник РАМН. 2013. № 4. С. 44–51.

2. Конопля А.И., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А. и др. Иммунометаболические нарушения при экспериментальном остром токсическом поражении печени: коррекция ксеногенными и аллогенными гепатоцитами // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 2. С. 91–98.
3. Плеханов А.Н., Товаришинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1, № 4 (110). С. 156–161.
4. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Борисевич И.В., Меркулов В.А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации // Цитология. 2018. Т. 60, № 4. С. 231–240.
5. Гулай Ю.С., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. Тканевая инженерия печени (современное состояние проблемы по данным зарубежных источников) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16, № 2. С. 103–113.
6. Арсентьева Н.И., Макарова М.А., Арсентьева М.Л. Разработка клеточных биотехнологий и опыт их применения при патологиях в эксперименте // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2015. № 3 (103). С. 79–84.
7. Шагидулин М.Ю. Разработка и экспериментальное исследование клеточно-инженерных конструкций печени для лечения печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 268 с.
8. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 4. С. 123–132.
9. Kundu J. Approaches to cell delivery: substrates and scaffolds for cell therapy // Dev. Ophthalmol. 2014. Vol. 53. P. 143–154.
10. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 2. С. 78–89.
11. Kasuya J. Microporous membrane-based liver tissue engineering for the reconstruction of three-dimensional functional liver tissues in vitro // Biomaterial. 2012. Vol. 2(4). P. 290–295.
12. Грицай Д.В., Лебединский А.С., Оченашко О.В. и др. Трансплантация криоконсервированных клеток фетальной печени, заселенных на макропористые альгинат-желатиновые матрицы, крысам с печеночной недостаточностью // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, №3. С. 50–57.
13. Layek B. Cell Penetrating Peptide Conjugated Chitosan for Enhanced Delivery of Nucleic Acid // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 4, No. 16 (12). P. 28912–28930.
14. Скалецкая Г.Н. Экспериментальная модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 127 с.
15. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани. Цитология. 2014. Т. 56, № 8. С. 543–548.
16. Gao Q, Zhu X, Lü Y. et al. Strategies to choose Scaffold materials for Tissue Engineering // Chinese Journal of Biotechnology. 2016. Vol. 32 (2). P. 172–184.
17. Агапова О.И. Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206.
18. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Харламова А.Н. Технология микроинкапсуляции при трансплантации тироцитов и паратироцитов без иммуносупрессивной терапии // Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук. 2011. № 2. С. 42–48.
19. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И. Сравнительный анализ материалов, применяемых для иммуноизоляции клеток при трансплантации // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 3. С. 100–116.
20. Nagwa El-Badri, Ghoneim M. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetes Mellitus: Progress and Challenges // Journal of Nucleic Acids. 2013. Vol. 2013. P. 1–6.
21. Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17(2). С. 127–130.
22. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. М.: Техносфера, 2007. 304 с.
23. Онищенко Н.А., Гулай Ю.С., Шагидулин М.Ю. и др. Разработка имплантируемых клеточно- и тканеинженерных конструкций вспомогательной печени для лечения печеночной недостаточности // Гены и клетки. 2015. Т. X, № 1. С. 6–17.
24. Терещенко В.П., Ларионов П.М., Кирилова И.А. и др. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, №1. – С. 72–81.
25. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. Медицинские материалы с памятью формы. Томск: Изд-во МИЦ, 2011. Т. 1. 534 с.

26. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Кокорев О.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. Медицинские материалы с памятью формы. Томск: Изд-во МИЦ. 2012. Т. 11. 398 с.
27. Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Кокорев О.В. и др. Проницаемый инкубатор из никелида титана: патент РФ № 2638819, МПК A61L 27/56 (200601) № 2016127151; заявл. 5.06.2016; опубл. 15.12.2017, Бюл. 35.
28. Hang H.A. et al. Simple isolation and cryopreservation method for adult human hepatocytes // Int. J. Artif. Organs. 2009. Vol. 10, № 32. P. 720–727.
29. Антюфеева А.А., Луцки М.В. Создание экспериментальных моделей патологических состояний // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 2. С. 110–111.
30. Petrenko Y.A. Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells // J. Mater. Sci: Mater Med. 2011. Vol. 22. P. 1529–1540.

REFERENCES

1. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Korrekciya hronicheskoy pechenochnoy nedostatochnosti pri transplantatsii kletok pecheni v vide suspenzii i kletочно-inzhenernykh konstruktsiy (eksperimental'noye issledovaniye) [Correction of chronic liver failure by transplantation of liver cells suspension and cell-engineering designs (experimental investigation)]. *Vestnik RAMN – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;4: 44–51 (In Russ.).
2. Konoplya A.I., Litvinova Ye.S., Bystrova N.A. et al. Immunometabolicheskiye narusheniya pri eksperimental'nom ostrom toksicheskom porazhenii pecheni: korrektsiya ksenogennymi i allogennymi gepatotsitami [Immune and metabolic disturbances in experimental acute toxic hepatitis: correction by xenogenic and allogenic hepatocytes]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(2):91–98 (In Russ.).
3. Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu pechenochnoy nedostatochnosti (obzor literatury) [Current approach to diagnosis and treatment for liver failure (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):156–161 (In Russ.).
4. Melnikova Ye.V., Merkulova O.V., Borisevich I.V., Merkulov V.A. Ot kletочnykh tekhnologiy k biomeditsinskim kletочnym produktam: opyt ispol'zovaniya preparatov na osnove zhiznesposobnykh kletok cheloveka v Rossiyskoy Federatsii [From cellular technologies to biomedical cell products: practice in the use of drugs based on viable human cells in the Russian Federation]. *Citologiya – Cytology*. 2018;60(4):231–240 (In Russ.).
5. Gulay Yu.S., Krashenninnikov M.Ye., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. Tkanevaya inzheneriya pecheni (sovremennoye sostoyaniye problemy po dannym zarubezhnykh istochnikov) [Tissue engineering of the liver (current state of the problem according to foreign sources)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16(2):103–113 (In Russ.).
6. Arsentyeva N.I., Makarova M.A., Arsentyeva M.L. Razrabotka kletочnykh biotekhnologiy i opyt ih primeneniya pri patologiyah v eksperimente [Development of cell technologies and our experience of using them at the pathologies in experiment]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;3(103):79–84 (In Russ.).
7. Shagidulin M.Yu. Razrabotka i eksperimental'noye issledovaniye kletочно-inzhenernykh konstruktsiy pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti: Dis. d-ra med. nauk [Development and experimental study of cell-engineered structures of the liver for the treatment of liver failure. Diss. Dr. med. Sci.]. Moscow, 2015. 268 p. (in Russ.).
8. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.Ye., Reznik A.O. Biobanki – neotsenimyye resursy transplantatsii. Istoriya, sovremennoye sostoyaniye, perspektivy [Biobanks are an essential tool for transplantation. history, current state, perspectives]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):123–132 (In Russ.).
9. Kundu J. Approaches to cell delivery: substrates and scaffolds for cell therapy. *Dev. Ophthalmol.* 2014;53: 143–154.
10. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Vliyaniye prirody matriksa na funktsional'nuyu effektivnost' biomeditsinskogo kletочного produkta dlya regeneratsii povrezhdennoy pecheni (eksperimental'naya model' ostroy pechenochnoy nedostatochnosti) [Influence of matrix nature on the functional efficiency of a biomedical cell product for the regeneration of damaged liver (experimental model of acute liver failure)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(2):78–89 (In Russ.).
11. Kasuya J. Microporous membrane-based liver tissue engineering for the reconstruction of three-dimensional functional liver tissues *in vitro*. *Biomaterial*. 2012; 2(4):290–295.
12. Grizay D.V., Lebedinsky A.S., Ochenashko O.V. et al. Transplantatsiya kriokonservirovannykh kletok fetalnoy pecheni, zaselennykh na makroporistyye alginate-zhelatinovyye matricy, krysam s pechenochnoy nedostatochnost'yu [Transplantation of cryopreserved fetal liver cells seeded into macroporous alginate-gelatin scaffolds in

- rats with liver failure]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(3):50-57 (In Russ.).
13. Layek B. Cell Penetrating Peptide Conjugated Chitosan for Enhanced Delivery of Nucleic Acid. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;4;16 (12); 28912-28930.
 14. Skaletskaya G.N. Eksperimental'naya model' tkaneinzhenernoy konstrukcii podzheludochnoy zhelezy. Dis. ... kand. med. nauk [Experimental model of the tissue-engineering structure of the pancreas: Diss. ... Cand. Med. sci.]. Moscow, 2017. 127 p. (in Russ.).
 15. Ivanov A.N., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Vozmozhnosti i perspektivy ispol'zovaniya scaffold-tekhnologii dlya regeneratsii kostnoy tkani [The possibilities and perspectives of using Scaffold technologies for bone tissue regeneration]. *Citologiya – Cytology*. 2014;56(8):543-548 (In Russ.).
 16. Gao Q., Zhu X., Lü Y. et al. Strategies to choose Scaffold materials for Tissue Engineering. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2016; Feb; 32(2):172-184.
 17. Agapova O.I. Bioinzhenernyye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlya regenerativnoy meditsiny i tkanevoy inzhenerii (obzor) [Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for Regenerative Medicine and Tissue Engineering (review)]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine – Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(2):190-206 (In Russ.).
 18. Khryshchanovich V.Ya., Tretiyak S.I., Kharlamova A.N. Tekhnologiya mikroinkapsulyatsii pri transplantatsii tirotsitov i paratirotsitov bez immunosuppressivnoy terapii [Microencapsulation technology for transplantation of thyrocytes and parathyrocytes without immunosuppressive therapy]. *Vesti Natsyonal'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk – Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series*. 2011;2:42-48 (In Russ.).
 19. Khryshchanovich V.Ya., Tretiyak S.I. Sravnitel'nyi analiz materialov, primenyayemykh dlya immunoizolyatsii kletok pri transplantatsii [Comparative analysis of materials used for cell immunoisolation during transplantation]. *Novosti khirurgii*. 2012;20(3):100-116 (In Russ.).
 20. Nagwa El-Badri., Ghoneim M. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetes Mellitus: Progress and Challenges. *Journal of Nucleic Acids*. 2013;2013:1-6.
 21. Sevastyanov V.I. Kletочно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине [Cell engineering constructions in Tissue Engineering and Regenerative Medicine]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17(2):127-130 (In Russ.).
 22. Khench L., Dzhons D. Biomaterialy, iskusstvennyye organy i inzhiniring tkaney [Biomaterials, artificial organs and tissue engineering]. Moscow. Tekhnosfera Publ., 2007. 304 p. (In Russ.).
 23. Onishchenko N.A., Gulay Yu.S., Shagidulin M.Yu. et al. Razrabotka implantiruyemykh kletочно- i tkaneinzhenernykh konstruktsiy vspomogatel'noy pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti [Development of implantable cell- and tissue-engineering design of auxiliary liver for the treatment of liver failure]. *Genes & Cells*. 2015;X(1):6-17 (In Russ.).
 24. Tereshchenko V.P., Larionov P.M., Kirilova I.A. et al. Materialy i metody tkanevoy inzhenerii kostnoy tkani [Materials and methods of bone tissue engineering]. *Khirurgiya pozvonochnika – Journal of Spine Surgery*. 2016;13(1):72-81 (In Russ.).
 25. Gunther V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. Medicinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 tomah. Meditsinskiye materialy s pamyat'yu formy. T. 1. [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Shape memory medical materials. Vol. 1]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 534 p. (In Russ.).
 26. Dambayev G.T.S., Gunther V.E., Kokorev O.V. et al. Meditsinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 tomah. Meditsinskiye materialy s pamyat'yu formy. T. 11. [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Shape memory medical materials. Vol. 1]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 398 p. (In Russ.).
 27. Gunther V.E., Dambayev G.T.S., Kokorev O.V. et al. Pronicaemyi incubator iz nikelida titana. Patent RF No. 2638819, MPK A61L 27/56 (200601) No. 2016127151. Date of Publ. 15.12.2017. Bul. 35. (In Russ.).
 28. Hang H.A. et al. Simple isolation and cryopreservation method for adult human hepatocytes. *Int. J. Artif. Organs*. 2009; 10 (32): 720–727
 29. Antyufeyeva A.A., Lushchik M.V. Sozdaniye eksperimentalnykh modeley patologicheskikh sostoyaniy [The creation of experimental models of pathological conditions]. *Mezhdunarodnyi studencheskiy nauchnyi vestnik – International Student Scientific Bulletin*. 2015;2:110-111 (In Russ.).
 30. Petrenko Y.A. Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells. *J. Mater. Sci: Mater Med*. 2011; 22: 1529–1540.

Сведения об авторах

Кокорев Олег Викторович ✉ – д-р мед. наук, вед. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, лаборатории медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36); доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Марченко Екатерина Сергеевна – канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, зав. кафедрой прочности и проектирования ФТФ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

e-mail: 89138641814@mail.ru

Гюнтер Сергей Викторович – канд. техн. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>

e-mail: guntersv@inbox.ru

Зайцев Константин Васильевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией медицинских биотехнологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России» (Россия, 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 2а).

<https://orcid.org/0000-0001-6504-5232>

e-mail: zaitsev-kv@mail.ru

Ковалёва Марина Андреевна – научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6081-1751>

e-mail: marina.kovalyova.16@gmail.com

Гюнтер Виктор Эдуардович – заслуженный деятель науки РФ, д-р техн. наук, профессор кафедры физики металлов физического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Information about authors

Oleg V. Kokorev, Dr. Med. sci., leading researcher, the Laboratory of Superelastic Interfaces, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia); Associate Professor, the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of CLD, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Ekaterina S. Marchenko, Cand. Phys.-Math. sci., head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces; head of the Department of Strength and Design of the FPT, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>
e-mail: 89138641814@mail.ru

Sergey V. Gunther, Cand. Tech. sci., senior researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>
e-mail: guntersv@inbox.ru

Konstantin V. Zaitsev, Cand. Med. sci., head of the Laboratory of Medical Biotechnology, Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, the Federal Medical and Biological Agency of Russia (2a, Roza Luxembourg st., Tomsk, 634009, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6504-5232>
e-mail: zaitsev-kv@mail.ru

Marina A. Kovalyova, Researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6081-1751>
e-mail: marina.kovalyova.16@gmail.com

Victor E. Gunther, Honored Scientist of the Russia, Dr. Techn. sci., Professor, the Department of Physics of Metals, Physical Faculty, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Поступила в редакцию 11.11.2021; одобрена после рецензирования 16.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 11.11.2021; approved after reviewing 16.01.2022; accepted for publication 25.02.2022