

УДК 616 – 089. 843

Современные направления трансплантологии с использованием высокотехнологичных методик

© А.В. ЧЕРНЫХ, Ю.В. МАЛЕЕВ, А.Н. ШЕВЦОВ, А.В. ВОЛКОВ, А.С. СУНДЕЕВ, Н.А. МАЛЮКОВ

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

Предоставлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, обсуждаются основные и наиболее актуальные подходы к решению ряда накопившихся проблем трансплантологии в 21 веке, когда как никогда остро стоит проблема нехватки донорских органов и их отторжения при трансплантации. Одним из вариантов их решения является децеллюляризация донорского органа с последующей рецеллюляризацией бесклеточного матрикса (ВКМ) стволовыми клетками (СК) реципиента. Другое направление, которое в последнее время весьма активно развивается – это биопринтинг (3D биопечать). Для впервые встречающихся с данной инновацией сама суть создания органа на компьютере с помощью 3D моделирования кажется историей из научной фантастики, а ведь это – реальный пример того, насколько развита современная медицинская наука. Рассмотрены выше варианты дают возможность решить главный вопрос трансплантологии – отторжение пересаженного органа, ибо пациенты, перенесшие операцию трансплантации, вынуждены пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты, которые делают человека беззащитным перед инфекционными агентами и оппортунистической вирусной инфекцией. В статье представлены основные этапы уже достигнутого; философия и перспективы развития регенеративной медицины; сложности, с которыми приходится сталкиваться учёным в процессе поиска подходящих вариантов предупреждения развития иммунных реакций, а так же использования различных материалов. Децеллюляризация и биопринтинг позволяют создавать аутографты, решающий проблему иммунного отторжения пересаженного органа. Определена подробная характеристика каждого из представленных направлений развития, дана объективная оценка их эффективности и возможности применения на данный момент времени. Приведены примеры использования рассматриваемых методик, выделены преимущества и недостатки каждого из способов.

Ключевые слова: биопринтинг, внеклеточный матрикс, перфузионная децеллюляризация, регенеративная медицина, стволовые клетки, скаффолд, сфероид, 3D-принтеры, тканевая инженерия

Modern Trends in Transplantation Using High-Tech Methods

© A.V. CHERNYKH, YU.V. MALEEV, A.N. SHEVTSOV, A.V. VOLKOV, A.S. SUNDEEV, N.A. MALYUKOV

Voronezh state medical university by N.N. Burdenko, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Provides an overview of modern domestic and foreign literature, discuss the main and most relevant approaches to the solution of the accumulated problems of transplantation in the 21st century, when, as never before, the acute problem of shortage of donor organs and rejection during transplantation. One of the variants of their solution is the decellularization of the donor organ with subsequent decellularization acellular matrix (ECM) stem cells (SC) of the recipient. Another area, which in recent years very actively developing is bioprinting (3D the same results for bioprinting). For the first time encountered with this innovation, the very essence of creation on the computer using 3D modeling seems to be a history of science fiction, but this is a real example of how well-developed modern medical science. The above options give you the opportunity to solve the main question of transplantation – rejection of the transplanted organ, for patients undergoing surgery, transplantation, forced life to take immunosuppressive drugs that make a person defenseless against infectious agents and opportunistic viral infection. The article presents the main stages already achieved; the philosophy and development prospects of regenerative medicine; the difficulty faced by scientists in the search for suitable options to prevent the development of immune responses, as well as the use of different materials. The decellularization and bioprinting allow you to create the autograft that solves the problem of immune rejection of the transplanted organ. Defined a detailed description of each of the presented directions of development and provides an objective assessment of their effectiveness and possibility of application at this point in time. Examples of the use of the considered techniques, the advantages and disadvantages of each method.

Key words: bioprinting, extracellular matrix, perfusion decellularization, regenerative medicine, stem cells, scaffold, spheroid, 3D printers and tissue engineering

Несмотря на постоянный прогресс медицины, к эффективным методам лечения терминальных стадий при заболеваниях различных органов и систем человека относятся методы трансплантации пораженного органа [1, 3, 12]. В 21 веке как никогда остро перед человечеством стоят проблемы нехватки донорских органов и их отторжения [1, 12]. На текущий момент наиболее актуальными представляются два основных направления решения этих проблем: 1) использование децеллюляризованных внеклеточных матриксов (ВКМ) с последующим заселением их стволовыми клетками; 2) биопринтинг.

Реконструкция органа с использованием децеллюляризации будет воспроизводить его функции, а также собственно орган. Он должен сохранять такую же форму, размер и формообразующие интерстициальных структур, что позволит возобновить («биологически реанимировать») сохранение клетками морфологии и структуры, сопоставимые с исходным, «родным» органом, а значит – и восполнить уже утраченные функциональные особенности органа [2, 12, 14].

На начальных этапах крайне популярным течением являлось использование полимерных клеточных каркасов, а на них производилось «засеивание» стволовых клеток, которые впоследствии дифференцировались в орган непосредственно *in vivo* [1, 7, 14]. Так же было предложено использовать рассасывающийся материал, чтобы по прошествии времени исключить влияние чужеродного агента в организме и избежать длительной иммуносупрессии (дорогостоящие фармацевтические препараты) для предупреждения отторжения ксенотрансплантата [4, 12, 15]. Но на этапах исследования возникла серьезная проблема создания правильной формы каркаса. Было доказано, что форма также создает требуемое микроокружение для прикрепления, размножения, дифференцировки, и в некоторых случаях – миграции через матрицу каркаса культивируемых клеток. Учёные выяснили, что оптимальный клеточный рост и развитие возникают, когда промежуточное строение микроокружения напоминает интерстициальные структуры естественных органов [12, 15]. Далее стало возможным производство мембран с использованием высушивания полимеров, но не удалось получить достаточно тонкие мембраны, минимальная толщина которых составила бы 2 мм. Впоследствии использование полимерных каркасов создало условия для формирования методов биопринтинга [2, 11]. Для создания органов наиболее выгодным является применение тканеспецифичных каркасов. В настоящее время ведется активный поиск биосовместимых материалов, обеспечивающих механическую стабильность на уровне целого органа, и не препятствующих дальнейшему росту клеток [2, 5, 8, 12]. Данный метод предполагает использование внеклеточных матриксов (ВКМ, ЕСМ) – сложного комплекса, состоящего из множества полисахаридов, протеинов,

гликопротеидов и протеогликанов [1, 3, 7, 14]. Адгезия клеток к ВКМ осуществляется с помощью интегринов, благодаря чему *in vivo* поддерживается тканевая архитектура [1, 4]. Взаимосвязь между молекулами ВКМ и специфическими клеточными рецепторами напрямую активирует внутриклеточные сигнальные пути. Изготавливают матрикс в процессе децеллюляризации, получая так называемый «децеллюляризованный орган» [4, 7, 14]. Термин «децеллюляризованный орган», используемый в терминологии, относится к органу, или части органа, из которого всё клеточное и тканевое содержимое было удалено, но сохранился комплекс сложных интерстициальных структур [1, 12, 14]. Органы состоят из различных специализированных тканевых структур паренхимы, обеспечивающих специфичную функцию органа [15, 16]. Большинство органов также имеют строму, состоящую из неспециализированной соединительной ткани, которая поддерживает ткань паренхимы [13]. Процесс децеллюляризации удаляет саму ткань паренхимы, оставив трехмерные структуры интерстициальной соединительной ткани, в основном состоящие из коллагена [3, 12]. Интерстициальные структуры имеют те же формы и размеры, как исходный родной орган, обеспечивая тем самым благоприятную основу, что позволяет клеткам присоединяться и расти на нем. Существуют реально апробированные примеры децеллюляризованных органов, преимущественно паренхиматозных – сердце, почки, печень, поджелудочная железа, селезенка, а также полые органы – мочевой пузырь, мочеточник и уретра, но, не ограничиваются только ими [4, 15, 16].

После проведенных исследований было установлено, что для процесса децеллюляризации подходят как здоровые органы, так и органы, пораженные каким-либо патологическим процессом, но с условием интактности соединительнотканых структур стромы от него [1, 4, 8, 13, 16]. Обладая в идеале крайне низкой иммуногенностью, орган, подвергающийся децеллюляризации, может быть как аутогенным, так и алло- и даже ксеногенного происхождения. Основным моментом является наиболее полное удаление всех клеточных и ядерных компонентов паренхиматозной ткани с получаемого донорского матрикса. Для этого децеллюляризация проводится в несколько логически последовательных этапов, которые, будучи объединены воедино, называются «протоколом децеллюляризации» [4, 14, 16]. Например, стандартным протоколом децеллюляризации является последовательность действий по «очистке» стромы. Для этого применяются комбинированные методы химического, механического и биологического воздействия [1, 3, 8, 16].

В большинстве случаев, децеллюляризацию начинают с механической обработки органа. Так, могут применяться следующие методы: «магнитное перемешивание» с различной скоростью оборотов в минуту; прокатывание; использование самоуплотняющихся контейнеров (сжимающее воздействие и изменение

давления). Контейнер так же можно подвергать воздействию ультразвука, которое включает: акустические рога, пьезоэлектрические кристаллы или любой другой метод создания стабильных звуковых волн, например, с ультразвуковыми зондами [16].

Так же эффективным стал способ замораживания–оттаивания [1, 7]. Избежать повреждающего воздействия на матрикс низких температур позволило использование внеклеточных криопротекторов (например, раствора трегалозы), что так же повысило эффективность обработки и последующей рецеллюляризации [1, 7, 14].

Затем производится обработка химическими детергентами, представляющая собой погружение органа в раствор, агрессивно воздействующий на клеточный состав, но не повреждающий получаемый и используемый в дальнейшем матрикс [1, 7, 12, 14]. Эффект достигается путем чередования жидкостей, которые способны удалить клеточные мембраны, окружающие изолированный орган или часть органа. Концентрации неионогенных моющих средств могут быть изменены в зависимости от децеллюляризованного органа. Для деликатных тканей, например, кровеносных сосудов, следует понизить концентрацию моющего средства [13, 14]. Возможно так же последовательное использование нескольких детергентов. Представленный выше алгоритм действия направлен на максимальное повреждение мембран клеток, но остающиеся зоны клеточного детрита всё ещё представляют собой опасность в плане возникновения иммунных реакций и препятствуют последующему заселению матрикса [4, 16]. Поэтому далее используется биологическое воздействие на оставшиеся клетки и клеточные составляющие с использованием биологических агентов – ферментных растворов [4, 8, 14, 16].

Большое распространение получил комбинированный метод динамической децеллюляризации, включающий применение «ферментных моющих составов» (ФМС) [8]. Применение ФМС основано на растворении клеточных мембран и клеточных ядер ионным раствором моющего средства (например, дексихолата натрия), а также на разрушении ядерных материалов путем воздействия ферментативного раствора (например, ДНКазы I) [4, 14]. Каждый шаг применения ФМС («моющее средство», ферментативная стадия или стадия промывки) выполняется путем погружения ткани в обрабатывающий раствор и инкубации при перемешивании посредством центрифугирования [4, 12, 14].

Динамическая децеллюляризация производится в биореакторе, автоматически контролирующем все переменные, участвующие в процессе и ускоряющем всю процедуру для более быстрого и качественного получения внеклеточных каркасов. Матрикс, децеллюляризованные с помощью динамического подхода, характеризовались повышенным секущим модулем и увеличенной силой и напряжением для разрыва

при проверке на прочность. Данный результат позволяет предположить, что процедура децеллюляризации влияет на механические характеристики получаемого каркаса, особенно в его конечной стадии.

Следует учитывать, что к производству каждого децеллюляризованного органа требуется строго индивидуальный подход. Например, для производства матрикса головного мозга следует учитывать, что для этой цели необходимо преодолеть тканевый разрыв и обеспечить поддержку субстратов. Следует учитывать, что матрикс мозга имеет уникальный состав, поскольку он содержит относительно небольшое количество волокнистых белков – таких, как коллаген, ламинин и фибронектин и большие количества линейных полисахаридов (гликозаминогликаны) [1, 8, 17]. Соответствующие биоматериалы должны быть обработаны для имитации трехмерной инструктивной микросреды с конкретными биохимическими сигналами, а также для содействия миграции клеток, прикреплению и выживанию, чем можно повысить успех имплантатов [17].

Так же получение ВКМ в этом случае включает в себя электроспиннинг. Это процесс получения сверхтонких нитей, волокон и продукции из них под действием электростатических сил. Таким образом, для производства матрикса требуются нейроволокна, которые впоследствии сшиваются с помощью генипина. Но стоит отметить, что, в отличие от остальных органов, восстановление нервных волокон требует максимального взаимодействия с мозговой тканью, что отличает производство нервной ткани от остальных [1, 13, 15, 16].

В дальнейшем, после получения внеклеточного матрикса, может производиться консервирование одного до момента использования (лиофилизированные матриксы могут храниться длительное время без вреда для структуры). В аспекте сохранения тканей распространенным вариантом стала криопротекция – криоконсервация бесклеточных матриксов с использованием криопротекторов и ее высушивание с последующим восстановлением, что позволяет уменьшить разрушения от кристаллизации льда [1].

Для получения нового органа матрикс засеивается стволовыми клетками реципиента, что получило название «рецеллюляризация». Введение клеток – таких, как местные сидящие и циркулирующие стволовые и прогениторные клетки, может играть ключевую роль в регенерации [14, 15].

Стволовые клетки (СК) представляют собой большой интерес для тканевой инженерии благодаря их способности к самообновлению и дифференцировке. Источником мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) чаще всего служит красный костный мозг. Теоретически, при использовании эмбриональных стволовых или индуцированных полипотентных клеток в идеале возможно получение "восстановленного" органа или ткани, не отличаю-

щихся от натуральных. Обычно используются методы засеивания клеток в матрикс путем статичного, динамичного или биореакторного засеивания; в результате чего клетки могут проникать лишь на несколько мм от поверхности, в дальнейшем приживаясь и активно мигрируя. В клинической трансплантологии матриксы обычно заселяются клетками в биореакторе и погружаются в организм пациента в течение нескольких часов [8, 13].

Несмотря на то, что биореактор может решить вопрос адресного засеивания клетками, последние будут оставаться вдоль магистрального сосуда по ходу толщины матрикса из-за недостатка внутриматричных каналов [1, 16]. Хорошие результаты дает метод ретроградной перфузии, в результате чего природный биологический каркас сохраняет свою многокомпонентную сложную структуру, белковый состав и механическую целостность. Рецеллюляризация оценивается МТТ-тестом. Помимо этого существует широкий спектр методов, доступных для изображения и оценки количества клеток, которые были бы жизнеспособны, а так же могли пролиферировать – таких, как потоковая цитометрия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная микроскопия и др. Часто используется колориметрический анализ [1, 4, 8, 12]. Однако, засеивание клетками натуральных трехмерных матриксов представляет дополнительную проблему, сопряженную с количеством ММСК, требующихся для рецеллюляризации.

Для получения положительного результата должно быть взаимодействие между натуральными или искусственным матриксом и аутологичными стволовыми клетками в биореакторе [4, 14, 16].

Второй рассматриваемый метод – трехмерная биопечать или 3D биопринтинг. Это технология биопроизводства, основанная на принципах синтетической анатомии: от частного к общему через воссоздание органной структуры, согласно известным законам физиологии и биологии развития, однако без строгого соблюдения природной формы. Она включает использование твердых или мягких подложек для обеспечения тканевой целостности. При ней подготовленный на компьютере графический дизайн органа в стандартном формате обмена данными 3D графики печатается посредством трехмерной послойной печати специальными «биочернилами» (сфероидами) и в результате образуется полностью функциональная копия живого органа [6, 18]. Таким образом, уже исходя из данного определения возникает основное отличие от первого метода. Это отсутствие необходимости в донорском органе, и соответственно во внеклеточном матриксе. На данный момент для биопринтинга актуальны следующие вопросы: 1. Биологический материал который используется для печати (клетки), 2. Методика печати – метода расположения биочернил в пространстве. 3. Использование подложек. 4 Проектирование органа

или компьютерное моделирование. 5. Последующая фабрикация напечатанной ткани/органа.

В современном биопринтинге предпочтительны возможности получения аутологичных клеток. Одной из проблем является количество клеток, необходимых для забора у донора. Поэтому сейчас рассматривается несколько источников клеточного материала: iPSC – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; MSC – мезенхимальные стволовые клетки; ADSC – стволовые клетки из жировой ткани. Стоит отметить, что последние являются наиболее предпочтительным материалом, так как могут быть получены в большом количестве, способны к дифференцировке не только в клетки мезенхимального происхождения, но и в нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты, эндокринные панкреатические и эндотелиальные клетки [18]. На данный момент в биопринтинге используются два подхода к подложкам: одни авторы используют именно их, другие же – используют клеточные сфероиды. Подложка (скаффолд) – резорбируемый (биodeградируемый) полимерный «скелет», который служит пространственной и субстратной основой для печати новой ткани. Для достижения цели реконструкции тканей скаффолды должны соответствовать некоторым специфическим требованиям. Высокая пористость и адекватный размер пор являются необходимым условием для обеспечения клеточного заселения и диффузии сквозь толщу имплантата как клеток, так и нутриентов (питательных жидкостей). Для изготовления скаффолдов наиболее часто используются полимеры молочной кислоты. Однако материалы для изготовления могут быть как природного происхождения (в том числе полимеров альгината, желатина, коллагена, хитозана, фибрина, гиалуроновой кислоты, часто выделенного из животных тканей), так и из синтетических молекул (например, полиэтиленгликоля) [17, 18].

Другой метод – использование «клеточных сфероидов». Техника получения сфероидов заключается в помещении клеточной суспензии в молд (агарозную заготовку с углублениями), где, благодаря неадгезивной поверхности молда образуются сферы содержащие 10 – 20 тысяч клеток. Этот метод позволяет достичь высокой плотности клеточной структуры. После печати сфероиды сливаются между собой [21, 23].

Проектирование органа

При проектировании органов учитываются несколько уровней организации: макроорганизации, микроорганизации и наноорганизации создаваемой области. Макроуровень включает анатомические параметры органа. Микроархитектура включает с себя структуру ткани, например, размер пор, их форму, проницаемость, пространственное распределение клеток и соединение между порами, тогда как наноархитектура органа учитывает поверхностные модификации на клетках, биомолекулярное взаимодействие для клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки. Благодаря методам лучевой диагностики воз-

можно получение трехмерной модели органа, которая впоследствии может использоваться непосредственно для биопечати и в процессах компьютерного моделирования и автоматического производства, а также математического моделирования. Если нативный орган поврежден, следует использовать для печати смоделированный орган [6, 8, 21, 22].

Методики печати

А) Струйная биопечать наиболее распространена. Принтеры с помощью акустических или термальных процессов осуществляют выброс капель «биочернил» на созданный субстрат, который придает и поддерживает форму напечатанного органа. Она дешева, широкодоступна, однако, низкая разрешающая способность, частая закупорка сопла клетками, угроза тепловых и механических воздействий являются недостатками данного вида печати.

Б) Микроэкструзионная биопечать. Принтеры, пользуясь автоматической экструзией сферидов, посредством движения головки экструзора или столиком, двигающихся по двум осям, наслаивают слои материала друг на друга, с последующим образованием целого органа или ткани. Используются механические и пневматические методы подачи «биочернил». Метод отличается высокой плотностью наложения клеток, но имеет очень низкую скорость печати.

В) Лазер–опосредованная биопечать (Laser-assisted bioprinting, LAB). Принтер состоит из двух подложек, расположенных одна над другой на небольшом расстоянии. На верхней одной из них нанесен лазер–поглощающий материал (золото), поверх которого расположен гидрогель с клетками. Под ним расположен принимающий субстрат (подложка 2). При попадании сфокусированного луча на участок, поглощающий материал, образуется пузырь высокого давления, который вдавливают клетки на субстрат. LAB отличается высокой разрешающей способностью, может ра-

ботать с жидкостями различной плотности, но имеет и недостатки: очень низкая скорость печати, а также риск попадания металла в конечный продукт печати [13, 18, 23].

Проблемы последующей фабрикации

Трудности при биопечати органов являются общими для тканевой инженерии. Самая основная – проблема обеспечения васкуляризации. Хотя в некоторых исследованиях была продемонстрирована возможность создания необходимого для питания биопечатных органов сосудистого дерева, проблема все равно остается. Она заключается в необходимости идеального подбора материала и клеток, а также других компонентов печатной системы. Так же время, достаточное для роста и созревания перфузируемой васкулярной сети через всю тканевую конструкцию может быть более продолжительным, чем, собственно, период жизнеспособности самих клеток. Выходом из данной проблемы является использование биореакторов. Они смогут обеспечить жизнеспособность тканей в течении времени, необходимого для постпечатной интеграции тканей, их ремоделирования и созревания. Так же биореакторы способны поддерживать необходимые параметры среды: температуру, концентрацию питательных веществ, pH [6, 13, 23]. Альтернативным подходом решения данной проблемы является способ печати ткани *in vivo*, при котором клетки и материалы будут печататься прямо на ткани и органы пациента [23].

Рассмотренные выше методы являются наиболее перспективными для будущего развития регенеративной медицины, трансплантологии и, безусловно, требуют дальнейшего совершенствования [6, 8].

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

References

Список литературы

1. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Лейбович Б.Е. Применение внеклеточных криопротекторов для получения органных матриц. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016; 19: 1: 56: 68 – 73.
2. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Лейбович Б.Е. К вопросу о получении внеклеточных матричных каркасов методом перфузионной децеллюляризации. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016; 10: 3: 149 – 156.
3. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Лейбович Б.Е. К вопросу о перспективах развития тканевой инженерии (обзор литературы). Оренбургский медицинский вестник. 2016; 4: 4: 68 – 77.
4. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Волков А.В., Воронин М., Путилин С.Г., Раскина Е.А. Сравнительный анализ методов регенеративной медицины (обзор литературы). Молодежный инновационный вестник. Материалы XIII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. 2017; 6: 2: 45 – 46.
5. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Волков А.В., Сундеев А.С., Путилин С.Г., Раскина Е.А. Децеллюляризации маточных тканей, ионные тензиды как перспективное направление развития современных текстильных технологий. Молодежный инновационный вестник. Материалы XIII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. 2017; 6: 2: 34 – 35.
6. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Волков А.В., Сундеев А.С., Путилин С.Г., Раскина Е.А., Воронин М.А. К

1. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Leibovich B.E. Primenenie vnekletochnykh krioprotektorov dlia polucheniia organnykh matriksov [Application of extracellular cryoprotectants for the preparation of organ matrices] Questions of reconstructive and plastic surgery. 2016; 19: 1: 56: 68 – 73. (in Russ.)
2. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Leibovich B.E. K voprosu o poluchenii vnekletochnykh matrichnykh karkasov metodom perfuzionnoy decellulizatsii. [To the question of obtaining extracellular matrix scaffolds by the method of perfusion decellularization] Bulletin of new medical technologies. Electronic publication. 2016; 10: 3: 149 – 156. (in Russ.)
3. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Leibovich B.E. K voprosu o perspektivakh razvitiia tkanevoi inzhenerii (obzor literatury). [On the issue of the prospects for the development of tissue engineering (literature review)] Orenburg medical bulletin. 2016; 4: 4: 68 – 77. (in Russ.)
4. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Volkov A.V., Voronin M., Putilin S.G., Raskina E.A. Sravnitel'nyi analiz metodov regenerativnoi meditsiny (obzor literatury). [Comparative analysis of regenerative medicine methods (literature review)] Youth Innovative Herald. Proceedings of the 13th All-Russian Burdenka Student Scientific Conference. 2017; 6: 2: 45 – 46. (in Russ.)
5. Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Volkov A.V., Sundeev A.S., Putilin S.G., Raskina E.A. Detsellulizatsii matochnykh tkanei, ionnye tenzidy kak perspektivnoe napravlenie razvitiia sovremennykh tekstil'nykh tekhnologii. [Decellularization

- вопросу о перспективах развития технологии 3Dбиопринтинга (обзор литературы). Молодежный инновационный вестник. Материалы XIII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. 2017; 6: 2: 6 – 8.
7. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Пульвер А.Ю., Волков А.В., Сундеев А.С., Путилин С.Г., Раскина Е.А., Воронин М.А. Вопрос о влиянии криопротекторов на качество получаемых органных матриц. Молодежный инновационный вестник. Материалы XIII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. 2017; 6: 2: 174 – 176.
 8. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Волков А.В., Сундеев А.С., Шевцова В.И. Перспективы развития регенераторной медицины. Молодежный инновационный вестник. Материалы XII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. 2016; 5: 1: 28 – 31.
 9. Сотниченко А.С., Губарева Е. А., Гилевич И. В., Куведва Е.В., Крашенинников С. В., Григорьев Т. Е., Хвалин С.Н., Маккиарини П. Децеллюляризованный матрикс сердца крысы как основа для создания тканеинженерного сердца. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; 8: 3: 86 – 94.
 10. Pulver A. Yu., Shevtsov, A.N., Leibovich B.E. Artyuhov I. Maleev Yu.V., Peregudov A. Production of organ extracellular matrix using a freeze-thaw cycle employing extracellular cryoprotectants. Cryo-Letters. 2014; 35: 5: 400 – 406.
 11. Mehesz N., Nagy A., Mehesz, Brown J., Hajdu Z., Beaver Z., JVL da Silva, R.P. Visconti R.R. Markwald and V. Mironov. Scalable robotic biofabrication of tissue spheroids. Biofabrication. 2011; 3: 2.
 12. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. Expert opinion on biological therapy. 2005; 5: 879.
 13. Badyalak S.F. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. Biomaterials. 2007; 28: 3587 – 3593.
 14. Badyalak S.F. Taylor D., Uygun K. Whole – organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three – dimensional matrix scaffolds Annu. Rev. Biomed 2011; 13: 27 – 53.
 15. Daley W.P., Peters S.B., Larsen M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. J Cell Sci. 2008; 121: 255 – 264.
 16. Baiguera S., Gaudio C. D., Kuevda E., Gonfiotti A., Bianco A., Macchiarini P. Dynamic decellularization and cross-linking of rat tracheal matrix Biomaterials. 2014; 35: 24: 6344–6350.
 17. Baiguera S., Gaudio C. D., Kuevda E., Gonfiotti A., Bianco A., Macchiarini P. Electrospun gelatin scaffolds incorporating rat decellularized brain extracellular matrix for neural tissue. Biomaterials. 2014; 35: 4: 1205–1214.
 18. Mironov V. Organ printing: tissue spheroids as building blocks. Biomaterials. 2009; 30: 2164 – 2174.
 19. Ko H.F., Sfeir C., Kumta P., Philos T. Novel synthesis strategies for natural polymer and composite biomaterials as potential scaffolds for tissue engineering. A Math Phys Eng Sci. 2010; 368: 1917: 1981–1997.
 20. Mehrban N., Zhen Teoh G., Birchall M. A. 3D bioprinting for tissue engineering: Stem cells in hydrogels. International journal of bioprinting. 2016; 2: 1: 6 – 19.
 21. Koudan E., Bulanova E., Pereira F., Parfenov V.A., Kasyanov V.A., Hesuan Y.D., Mironov V.A. Patterning of tissue spheroids biofabricated from human fibroblasts on the surface of electrospun polyurethane matrix using 3D bioprinter. International journal of bioprinting. 2016; 2: 1: 42 – 52.
 22. Rezende R., Selischev S., Kasyanov V., da Silva J.V.L. Mironov V. The bio-fabrication of organs: the implementation of the technology of organ printing. Part I: from computer-aided design to formation of spheroids Medical equipment. 2013; 3: 1: 6 – 9.
 23. Atala A., Murphy V. S. 3D bioprinting of tissues and organs. Nature biotechnology. 2014; 8: 32: 773 – 785.
 - of uterine fabrics by ionic detergents as a perspective direction of development of modern textile engineering technologies] Youth Innovative Herald. Proceedings of the 13th All-Russian Burdenka Student Scientific Conference. 2017; 6: 2: 34 – 35. (in Russ.)
 6. Chernykh A.V., Maleev Iu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Volkov A.V., Sundeev A.S., Putilin S.G., Raskina E.A., Voronin M.A. K voprosu o perspektivakh razvitiia tekhnologii 3Dbioprintinga (obzor literatury). [On the issue of the prospects for the development of 3D bioprinting technologies (literature review)] Youth Innovative Herald/ Proceedings of the 13th All-Russian Burdenka Student Scientific Conference. 2017; 6: 2: 6 – 8. (in Russ.)
 7. Chernykh A.V., Maleev Iu.V., Shevtsov A.N., Pul'ver A.Iu., Volkov A.V., Sundeev A.S., Putilin S.G., Raskina E.A., Voronin M.A. Vopros o vliianii krioprotektorov na kachestvo poluchaemykh organnykh matriksov. [On the question of the influence of cryoprotectors on quality of obtained organ matrixes] Youth Innovative Herald. Proceedings of the 13th All-Russian Burdenka Student Scientific Conference. 2017; 6: 2: 174 – 176. (in Russ.)
 8. Chernykh A.V., Maleev Iu.V., Shevtsov A.N., Volkov A.V., Sundeev A.S., Shevtsova V.I. Perspektivy razvitiia regeneratornoj meditsiny. [Prospects for the development of regenerative medicine] Youth Innovative Herald. Proceedings of the XII All-Russian Burdenka Student Scientific Conference. 2016; 5: 1: 28 – 31. (in Russ.)
 9. Sotnichenko A.S., Gubareva E. A., Gilevich I. V., Kuevda E.V., Krasheninnikov S. V., Grigor'ev T. E., Khvalin S.N., Makkiarini P. Detselluliarizirovannyi matriks serdtsa krysy kak osnova dlia sozdaniia tkaneinzhenernogo serdtsa. [The decellularized matrix of rat heart as a basis for creating a tissue-engineering heart] Cellular transplantology and tissue engineering. 2013; 8: 3: 86 – 94. (in Russ.)
 10. Pulver A. Yu., Shevtsov, A.N., Leibovich B.E. Artyuhov I. Maleev Yu.V., Peregudov A. Production of organ extracellular matrix using a freeze-thaw cycle employing extracellular cryoprotectants. Cryo-Letters. 2014; 35: 5: 400 – 406.
 11. Mehesz N., Nagy A., Mehesz, Brown J., Hajdu Z., Beaver Z., JVL da Silva, R.P. Visconti R.R. Markwald and V. Mironov. Scalable robotic biofabrication of tissue spheroids. Biofabrication. 2011; 3: 2.
 12. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. Expert opinion on biological therapy. 2005; 5: 879.
 13. Badyalak S.F. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. Biomaterials. 2007; 28: 3587 – 3593.
 14. Badyalak S.F. Taylor D., Uygun K. Whole – organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three – dimensional matrix scaffolds Annu. Rev. Biomed 2011; 13: 27 – 53.
 15. Daley W.P., Peters S.B., Larsen M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. J Cell Sci. 2008; 121: 255 – 264.
 16. Baiguera S., Gaudio C. D., Kuevda E., Gonfiotti A., Bianco A., Macchiarini P. Dynamic decellularization and cross-linking of rat tracheal matrix Biomaterials. 2014; 35: 24: 6344–6350.
 17. Baiguera S., Gaudio C. D., Kuevda E., Gonfiotti A., Bianco A., Macchiarini P. Electrospun gelatin scaffolds incorporating rat decellularized brain extracellular matrix for neural tissue. Biomaterials. 2014; 35: 4: 1205–1214.
 18. Mironov V. Organ printing: tissue spheroids as building blocks. Biomaterials. 2009; 30: 2164 – 2174.
 19. Ko H.F., Sfeir C., Kumta P., Philos T. Novel synthesis strategies for natural polymer and composite biomaterials as potential scaffolds for tissue engineering. A Math Phys Eng Sci. 2010; 368: 1917: 1981–1997.
 20. Mehrban N., Zhen Teoh G., Birchall M. A. 3D bioprinting for tissue engineering: Stem cells in hydrogels. International journal of bioprinting. 2016; 2: 1: 6 – 19.
 21. Koudan E., Bulanova E., Pereira F., Parfenov V.A., Kasyanov V.A., Hesuan Y.D., Mironov V.A. Patterning of tissue spheroids biofabricated from human fibroblasts on the surface of electrospun polyurethane matrix using 3D bioprinter. International journal of bioprinting. 2016; 2: 1: 42 – 52.
 22. Rezende R., Selischev S., Kasyanov V., da Silva J.V.L. Mironov V. The bio-fabrication of organs: the implementation of the technology of organ printing. Part I: from computer-aided design to formation of spheroids Medical equipment. 2013; 3: 1: 6 – 9.
 23. Atala A., Murphy V.S. 3D bioprinting of tissues and organs. Nature biotechnology. 2014; 8: 32: 773 – 785.

Информация об авторах

1. Черных А.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
2. Малеев Ю.В. – д.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
3. Шевцов А.Н. – к.м.н., ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
4. Волков А.В. – студент 5 курса лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
5. Сундеев А.С. – студент 5 курса лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
6. Малюков Н.А. – студент 3 курса педиатрического факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Information about the Authors

1. A.V. Chernykh – MD, Professor, Head of the Department of Operative Surgery with topographic anatomy Voronezh State Medical University. N.N. Burdenko
2. Y.V. Maleev – MD, Associate Professor of Surgical Surgery with topographic anatomy Voronezh State Medical University N.N. Burdenko
3. A.N. Shevtsov – assistant of the Department of Operative Surgery with topographic anatomy Voronezh State Medical University N.N. Burdenko
4. A.V. Volkov – a student of the Faculty of Medicine, 5th year, studying at the Voronezh State Medical University N.N. Burdenko
5. A.S. Sundeyev – a student of the Faculty of Medicine, 5th year, studying at the Voronezh State Medical University N.N. Burdenko
6. N.A. Malyukov - student of the pediatric faculty, 3 courses, studying at the Voronezh State Medical University N.N. Burdenko

Цитировать:

Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н., Волков А.В., Сундеев А.С., Малюков Н.А. Современные направления трансплантологии с использованием высокотехнологичных методик. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 2: 96-102. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-96-102.

To cite this article:

Chernykh A.V., Maleev Yu.V., Shevtsov A.N., Volkov A.V., Sundeev A.S., Malyukov N.A. Modern Trends in Transplantation Using High-Tech Methods. Vestnik of experimental and clinical surgery 2017; 10: 2: 96-102. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-96-102.