

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЯЗВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

У.Ю. ЭРГАШЕВ,  
А.Т. МОМИНОВ,  
Б.Т. ГАФУРОВ,  
Н.М. МАЛИКОВ,  
Р.Р. МИНАВАРХУЖАЕВ

Кафедра общей хирургии №2 Ташкентская Медицинская Академия

### Аннотация

Представлен обзор мировой литературы, посвящённый роли коллагена в процессе заживления ран. Тканевая инженерия является одной из областей медицинской науки, главная задача которой состоит в воспроизведении биологических эквивалентов тканей и органов. Среди множества типов клеток, способных оказывать клинический эффект, особый интерес вызывают дермальные фибробласты, которые представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимного ряда и играют ключевую роль в процессах регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для достижения данной цели необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса и росткового фактора. В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел большой скачок. Особое внимание исследователи начали уделять технологии, которая позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Кожные заменители, полученные в результате применения технологии биопрототипирования могут быть задействованы в широком спектре медицинских вмешательств, но в первую очередь для замещения дефицита кожных покровов раневой поверхности.

**Ключевые слова:** Коллаген, «коллост», биоматериал, аллогенные фибробласты, фибробласты человека в виде заменителя кожи, репарация поврежденных тканей, хронические раны.

### Abstract

The work is devoted to a review of the options for the use of collagen and materials based on collagen in medicine and the pharmaceutical industry. Tissue engineering is a medical science dealing with reproduction of biological tissues and organs. This area of medicine opens avenues for creation of organs and tissues using biomaterials and nanostructures to sustain their development, maintenance and function repair in a living organism. Among the many types of cells that can have a clinical effect, of particular interest are dermal fibroblasts, which are a heterogeneous population of mesenchymal cells and play a key role in the regulation of cell interactions and maintaining skin homeostasis. Currently, there are more than 60 modern

cellular or tissue drugs for the treatment of wounds, which makes it difficult to choose an appropriate, safe and effective adjuvant therapy. Recent years have witnessed a major leap in 3D technology for reproduction of biological structures. Increasing attention is being paid towards controlled design and production of 2D–3D structures consisting of biological materials and viable cells, the procedure defined as bioproduction or bioprototyping. Skin substitutes obtained with the bioprototyping technology possess a wide range of medical applications, primarily to compensate for resident skin deficiency in wound healing.

**Keywords:** Collagen, "collost", biomaterial, allogeneic fibroblasts, human fibroblasts as a skin substitute, repair of damaged tissues, chronic wounds.

### Введение

Сам термин «тканевая инженерия» введен в научное сообщество в 1960 году ввиду широкого применения клеток ткани в сочетании с другими различными материалами. Под данным термином было принято понимать науку междисциплинарного характера, находящуюся на стыке биологии и инженерии, задачей которой является воссоздание живых тканей с целью замены или улучшения функционирования органов [1, 2]. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для решения данной проблемы необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса (ВКМ) и росткового фактора. Чтобы создать биологический суррогат, который бы прижился в организме при процессе регенерации кожи, используются клетки и ВКМ, а также клеточные структуры, которые можно было бы применить при процедуре клеточной терапии [3]. Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. В соединительной ткани содержится от 1 до 9 % коллагена. Коллаген относится к классу белков, именуемых склеропотеинами. Особенностью белков данного класса является их филогенетическое родство у разных видов животных и человека [4]. В молекуле коллагена каждая третья аминокислота является глицином. Также для коллагена характерны аминокислоты, не встречающиеся в других белках, такие как оксипролин и оксилизин, содержание которых составляет 23% всего аминокислотного состава молекулы коллагена [5]. В фармацевтической и медицинской промышленности коллаген нашел широкое применение. На его основе разработаны различные лекарственные формы (мягкие и жидкие), специальные пластыри и губки (губка гемостатическая коллагеновая, губка коллагеновая с метилурацилом, губка коллагеновая с сангвиритрином и др.), а также разнообразные средства для быстрой остановки кровотечений (средства местного гемостаза), изделия медицинского назначения для лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней и других дефектов мягких тканей различного генеза [6].

### Обзор современных ранозаживляющих технологий

В рамках технологии тканевой инженерии одними из первых материалов для возвращения клеток стали натуральные полимеры, такие как желатин или агар [7].

Сейчас потенциальными биологическими материалами для регенерации кожи могут служить «гидрогели» (альгинат, метилцеллюлоза, агароза, желатин, фибрин, коллаген, плуроник, тропоэластин, матригель, фиброин шелка и др.). Их гидрофильная функция обеспечивает концентрирование воды в коже. Так, коллаген часто используется в качестве основы для клеточной культуры, однако он может использоваться, подобно гиалуриновой кислоте и для лечения раневых поверхностей. Также последние исследования показали возможность использования в тканевой инженерии минорных белков, изъятых из натуральной костной ткани (например, фибронектин и остеокальцин) [8].

В дополнение к биоматериалам в тканевой инженерии могут быть использованы в том числе и некоторые синтетические материалы. Эти технологии внедряются с целью повышения способности организма к регенерации путем подсаживания синтетического материала к материалам клетки для формирования «неокожи». Синтетические полимеры имеют ряд преимуществ. Во-первых, их состав полностью известен и предсказуем. Во-вторых, они создаются с учетом минимизации иммунной реакции. Биоматериал «Коллост» имплантировали начиная со 2-й фазы раневого процесса. «Коллост» – биопластический материал на основе нативного нереконструированного бычьего коллагена с полностью сохраненной структурой. Для закрытия плоскостных ран и язвенных дефектов применяли биоматериал «Коллост» в виде мембран. На обработанную ультразвуком рану накладывали мембрану, предварительно вымоченную в теплом (38 °C) стерильном физиологическом растворе в течение 15 мин. При локализации раневого дефекта на подошвенной поверхности мембрану фиксировали 3–4 лигатурами Tisorb 00. По завершении манипуляции накладывали гелевую повязку (Hydrosorb, Гелепран) [9]. «Коллост» способствует ускорению процессов очищения ран от девитализированных тканей и микробной контаминации ран, а также предупреждает вторичное инфицирование. Использование УЗК и биопластического материала «Коллост» значительно улучшает цитологическую картину ран, влияющую на ускорение репаративных процессов и сроков эпителизации. [10]. Фибробласты – одни из основных секреторных клеток организма, участвующие в формировании внеклеточного матрикса, репарации повреждений кожи, стимуляции роста кератиноцитов и сосудов. В соответствии со своим расположением в тканях и выполняемыми функциями фибробласты способны продуцировать проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тенасцин [11].

Одним из главных прорывов в области тканевой инженерии стало создание современных тонких тканей, которые уже были не раз успешно трансплантированы реципиентам с острой недостаточностью последних. Однако, воссоздание более толстых тканей (например, мышцы или печеночной ткани) может осложняться ограничением диффузии кислорода внутри созданных массивов клеток, из-за чего исследователям приходится прибегать к имитации сосудистой сети внутри искусственной ткани, что уже осложняет саму технологию. В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел значительный скачок. Большое внимание исследователи начали уделять технологии, которая

позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Такой процесс называется биопроизводством или биопрототипированием. Главной целью дальнейшего развития данной технологии является совершенствование 3D-принтера и системы наблюдения, а также контроля производства органов и тканей с помощью чернилоподобной жидкости, называемой «биочернилами» [12,13]. Сам аппарат для биологического моделирования состоит из трех регулировочных приводов углового перемещения и медицинского шприца, выпускающего биочернила. В качестве исходной информации для биопрототипирования органов или тканей выступает цифровая трехмерная модель, для проектирования которой могут быть использованы данные, полученные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Такая цифровая модель способствует более точному соответствию структуре суррогатного материала [14]. Однако, несмотря на все преимущества, которыми стала обладать тканевая инженерия с приходом 3D-биомоделирования, все же оставался ряд нерешенных вопросов, которые еще предстояло решить исследователям. Одной из таких трудностей было воссоздание точной иерархии внутри самой новой ткани. Так, изобретение лазерно-опосредованной биопечати оказалось решением данной проблемы, поскольку данная технология позволяет печатать высококачественные соединения, объединяя различные линии клеточных структур. В рамках эксперимента кожа, воссозданная с помощью данной технологии, была подсажена некоторым животным, и новый покров подтвердил способность имитировать поведение натуральных клеточных структур. В результате данного исследования лазерно-опосредованная биопечать показала себя как один из лучших способов генерирования искусственной кожи [15, 16].

Трансплантация культивированных аллогенных фибробластов улучшает клинические показатели течения раневого процесса, достоверно сокращая сроки заживления ран по сравнению с традиционными методами лечения в среднем на 7-8 дней, что значительно сокращает сроки лечения, летальность, а также затраты на пострадавших. Для современного уровня оказания помощи тяжелообольным наиболее приемлемым является трансплантация культивированных *in vitro* аллогенных фибробластов. Дермальные фибробласты представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального ряда и играют ключевую роль в процессах регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи [17,18]. Соединительнотканый каркас сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, мышц и других органов содержат фибробласты, выполняющие специализированные функции. Показаны различия в экспрессии генов между фибробластами дермы и дериватов кожи. Фибробласты, полученные из различных анатомических участков имеют тканеспецифические цитофизиологические отличия [19].

Исследования клеточных структур ран демонстрируют положительную динамику течения репаративных процессов у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом при местном введении сорбента — препарата Бэта-Вета. Это проявилось в улучшении процессов ангиогенеза, развитии грануляционной ткани и эпителизации раневых поверхностей. Сформирована экспериментальная модель аллоксанового

диабета для изучения лечебных репаративных эффектов воздействия препарата Бэта-Beta при его местном применении в условиях гнойнонекротических ран мягких тканей крыс [20].

Также существует альтернативный способ пересадки печатных моделей тканей. Таким является биопечать *in vivo*, при которой клеточные структуры печатаются непосредственно на поверхность или внутри тела реципиента. Данная методика уже активно применялась в ряде экспериментальных исследований, например внутри раневой или ожоговой поверхностей, а также в местах повреждения черепной коробки у мышей. Если добиться более высокой скорости работы и разрешения 3D-биопринтера, данная методика может быть применена сразу после получения травмы и даже стать обыденной частью медицинских операций по восстановлению раневой или ожоговой поверхностей. Таким образом, интересным и перспективным направлением в рамках данного подхода является внедрение биопринтеров в хирургические инструменты [21]. Лечение хронических ран – это непрерывно развивающееся направление. Проблемы избыточных механических сил, инфицирования, воспаления, уменьшенной выработки факторов роста и, конечно же, недостаток коллагена будут влиять на результаты лечения. Многочисленные исследования показали, что препараты коллагена являются биоактиваторами и способствуют собственной регенерации тканей, интегрируясь в окружающие естественные ткани. Главными преимуществами их являются регулирование биохимической среды раны, стимуляция хемотаксиса и ангиогенеза. Они обладают свойствами тонкого слоя естественной кожи, но лишены недостатков, присущих чужеродным клеточным элементам, способствующим отторжению кожного трансплантата [22].

Проблема лечения длительно незаживающих ран является одной из наиболее актуальных в медицине в связи с большим разнообразием возможных причин их возникновения, трудностями подбора лечения. В статье представлены результаты исследования возможных причин нарушения заживления ран, среди которых одной из наиболее значимых является нарушение синтетической функции фибробластов. При этом происходит изменение спектра экспрессируемых цитокинов и факторов роста, включая повышение экспрессии провоспалительных цитокинов. Указанные факторы приводят к невозможности формирования полноценного внеклеточного матрикса, а значит, невозможности миграции фибробластов, нарушению клеточной дифференцировки и заживления раны. Таким образом, длительно незаживающие раны характеризуются стереотипными изменениями вне зависимости от их этиологии и локализации [23].

В настоящее время быстро развивающимся направлением медицины является регенеративная медицина, где применяются клеточные технологии с использованием культивируемых клеток человека. Предлагаемый инновационный метод лечения представляет собой полное закрытие язвы после имплантации клеточного продукта. В результате частота и длительность диспансеризации значительно снижаются, улучшается качество жизни и социальная активность пациента. Не менее сотни пациентов, которые получили такое лечение за период с 2000 по 2015 годы в процессе клинических исследований, не имели повторных обращений. Применение этого метода

чрезвычайно важно и для той части пациентов, у которых имеющаяся открытая язва небольшой площади не позволяет выполнить хирургическую операцию по основному заболеванию. По некоторым данным в г. Санкт-Петербурге не менее 2 000 пациентов в год нуждаются в лечении трофических язв [24].

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что коллагенсодержащие повязки могут эффективно использоваться в комплексной терапии пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Эффект Промограна основан на его способности снижать активность раневых протеолитических ферментов, препятствуя тем самым лизису белковых структур, в первую очередь коллагена. Результаты исследований доказали, что применяемые тканевые эквиваленты имеют длительный срок хранения и относительно просты в использовании, что выдвигает их в ряд передовых технологий современной медицинской науки. Новым шагом на пути к эффективному решению социально-значимой проблемы закрытия обширных раневых дефектов может явиться дальнейшее изучение процессов прямого межклеточного взаимодействия и выбор белков коннексинов как индикаторов состояния процесса заживления и мишени для патогенетического воздействия. С учетом выше изложенных данных, лечение хронических и других язв, как осложнений сахарного диабета остается нерешенным и требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

1. Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Насырова Л.К. Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):130–136. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>.
2. Sharma P., Kumar P., Sharma R., Bhatt V.D., Dhot P.S. Tissue engineering; current status & futuristic scope. J Med Life. 2019;12(3):225–9. DOI: 10.25122/jml-2019-0032.
3. Velasquillo C., Galue E., Rodriquez L., Ibarra C., Guillermo Ibarra-Ibarra C. Skin 3D bioprinting: applications in cosmetology. J Cosmet Dermatol Sci Applicat. 2013;3(1A):85–9. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31A012.
4. Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(5):615–23. DOI:10.1016/j.bjps.2017.12.006.
5. Смирнова Н.В., Колбе К.А., Дресвянина Е.Н., Добровольская И.П., Юдин В.Е. Оптимизация механических свойств и биоактивности композитных матриц на основе хитозана и наночастиц хитина для тканевой инженерии. Цитология. 2019;61(5):385–92. DOI: 10.1134/S0041377119050043.
6. Ergashev U. Y. et al. Efficiency of Percutaneous Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Patients with Obstructive Jaundice //Jundishapur Journal of Microbiology. – 2022. – Т. 15. – №. 2. – С. 645-655.
7. Ergashev U. Y. et al. The study of diagnostics and prevention of pathophysiological parameters after modern treatment of purulent-necrotic processes in diabetic. – 2022.

8. Моминов А. Т. и др. Проблемы обезболивания в амбулаторной хирургии //European Journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2022. – Т. 10. – С. 81-89.
9. Эргашев У. Ю. и др. Нарушение целостности стопы у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы) //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 7-18.
10. Эргашев У. Ю., Маликов Н. М., Якубов Д. Р. Улучшение результатов комплексного лечения парапроктита и гангрены фурнье с применением СО 2-лазера и фотодинамической терапии. – 2022.
11. Бабаджанов Б. Д. и др. Эффективность внутриартериального введения флуконазола при лечении осложненных форм диабетической стопы //ООО «Maxliyo-shifo» & V. – 2015. – С. 28.
12. Моминов А. А., Моминов А. Т. Внезапная Сердечная Смерть, Значимость, Определение, Интервалы Qt //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 133-137.
13. Зупаров К. Ф. и др. Морфо-функциональное обоснование эффективности лимфо-и асцитолитико-сорбции в комплексном лечении цирроза печени и портальной гипертензии //Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Т. 11. – №. 5. – С. 74-74.
14. Арипова Д. Ш. и др. Энтеросорбционные препараты—новый этап в комплексном лечении хронической почечной недостаточности и уремического синдрома //2017 год. – С. 76.
15. Ирискулов Б. У., Эргашев У. Ю., Минавархужаев Р. Р. Эффективность озонотерапии у больных с ампутациями нижних конечностей. – 2021.
16. Mustafakulov G. I. et al. Splenectomy for hairy cell leukemia //Central Asian Journal of Medicine. – 2021. – Т. 2021. – №. 4. – С. 160-167.
17. Ergashev U. Y. et al. The role of minimally invasive technologies in the treatment of liver cavities //Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2021. – Т. 8. – С. 82-89.
18. Мохова О. С. Современные методы лечения гнойных ран //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2. – №. 4. – С. 15-21.
19. Хлусов И. А. и др. К вопросу о фибробластоподобных клетках в периферической крови человека //Гены и клетки. – 2010. – Т. 5. – №. 4. – С. 72-78.
20. Ярыгин К. Н. и др. Сравнительное исследование фибробластов кожи взрослого человека и фибробластоподобных клеток пуповины //Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – №. 1. – С. 53-59.
21. Новикова Л. С. и др. Коллаген в фармации и медицине //Фармация. – 2011. – №. 4. – С. 52-56.
22. Shakoori P., Zhang Q., Le A.D. Applications of mesenchymal stem cells in oral and craniofacial regeneration. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2017;29(1):19–25. DOI: 10.1016/j.coms.2016.08.009.
23. Lee J.S., Hong J.M., Jung J.W., Shim J.H., Oh J.-H., Cho D.W. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. Biofabrication. 2014;6(2):024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103.
24. Holmes B., Bulusu K., Plesniak M., Zhang L.G. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. Nanotechnology. 2016;27(6):064001. DOI: 10.1088/0957-4484/27/6/064001.