

Аннотация проекта (ПНИЭР), выполняемого в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

Номер соглашения о предоставлении субсидии (государственного контракта)
14.613.21.0008

Название проекта

Разработка биорезорбируемого сетчатого имплантата на основе алифатических полимерных эфиров и мультипотентных стромальных клеток для пластики стенок малого таза и брюшной полости

Тематическое направление

Науки о жизни

Исполнитель

федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цели и задачи исследования

Настоящий проект направлен на разработку полностью биорезорбируемого сетчатого имплантата, пригодного для эффективного заселения мультипотентными стромальными клетками для восстановления дефектов стенок полостей организма при хирургическом лечении.

Актуальность и новизна исследования

На сегодняшний день применение сетчатых имплантатов (хирургических сеток) является наиболее оптимальным и часто используемым методом восстановления поврежденных стенок брюшной полости и малого таза. Тем не менее, даже с использованием современных материалов из полипропилена, полиэстера, с добавлением викрила и др. проблема тканевой интеграции сеток для пластической хирургии остается нерешенной. В связи с тем, что наиболее часто используемые сетки производятся из нерезорбируемых полимеров или с добавлением резорбируемых (например, викрила), наиболее часто данные конструкции подвергаются кальцификации и деградации. Однако использование современных сеток лишь из резорбируемых полимеров не дало бы достаточного эффекта для полного восстановления поврежденной стенки тела. На наш взгляд, решением данной проблемы является разработка тканеинженерной конструкции, в основе которой будет использован принцип легких сеток для пластики со способностью стимулировать регенерацию недостаточного соединительнотканного каркаса в области дефекта. Предлагаемые решения по разработке биорезорбируемых имплантатов предлагаются впервые.

Описание исследования

В результате реализации проекта будет разработан биорезорбируемый биоактивный сетчатый имплантат на основе алифатических полимерных эфиров и мультипотентных стромальных клеток для хирургической пластики стенок малого таза и брюшной полости. Структурная организация разрабатываемого имплантата будет обеспечивать более эффективную (качественную и

количественную) адгезию клеток, что не свойственно для уже существующих биорезорбируемых сетчатых имплантатов. МСК заселенные в имплантат после введения будут обеспечивать интенсивное прорастание соединительной ткани и кровеносных сосудов, что приведет к оптимальной интеграции имплантата с собственными тканями. Полная биорезорбция предлагаемого имплантата позволит минимизировать возможные осложнения, которые характерны для всех существующих нерезорбируемых хирургических имплантатов. Таким образом, такая тканеинженерная конструкция (ТИК) будет замещаться собственно соединительной тканью и обеспечивать более эффективное и длительное укрепление стенки малого таза или брюшной полости.

Результаты исследования

Основными задачами данного этапа реализации проекта являлись выбор и отработка релевантной и воспроизводимой экспериментальной модели для изучения безопасности и эффективности применения разработанных протезов и тканеинженерных конструкций. В литературе описано как минимум две широко используемые модели: подкожной трансплантации и закрытия полнослойного дефекта брюшной стенки. По нашему мнению, последняя модель является более релевантной и информативной, так как позволяет охарактеризовать спаечный процесс и оценить функциональное назначение протеза по ограничению эвентрации внутренних органов. Для отработки экспериментальной модели было проведено пилотное экспериментальное исследование по трансплантации исходных вариантов протезов PDO и PGA (без заселения культуры МСК), в том числе с модифицированными поверхностями (дополнительное покрытие PLA). Клинический осмотр животных в первые несколько дней после операции выявил несостоятельность идеи дополнительной модификации поверхности протезов PLA. В результате модификации протезы как из PGA, так и PDO приобретали более жесткую консистенцию, что приводило к значительной деформации мягкой тканей в области трансплантации. Животные выгрызали протез и расчесывали рану, что заставило нас отказаться от дальнейших исследований с данными вариантами протезов.

Таким образом, в эксперименте мы сравнили безопасность и эффективность использования исходных вариантов протезов PGA и PDO без модификации поверхности, в качестве положительного контроля мы использовали Permacol – широко используемый в хирургии резорбируемый протез из дермы свиней. Все варианты протезов постепенно резобировались и замещались собственной соединительной тканью, были выявлены признаки образования новых скелетных мышц в области трансплантации. По мере резорбции уменьшалась и прочность протеза, в том числе и контрольной группе, но предел прочности не был меньше этого показателя нативных тканей.

По ряду показателей биосовместимости и эффективности протез из PDO оказался достоверно лучше, чем протез из PGA и даже Permacol. В частности, наименьшее количество спаек наблюдали при трансплантации PDO. Степень выраженности воспалительной реакции при отторжении протеза как инородного тела также была низкой в группе PDO, по сравнению с PGA и Permacol, что проявлялось менее выраженной макрофагальной инфильтрацией, поляризацией макрофагов в M2, повышенной экспрессией

противовоспалительных генов цитокинов и низкой экспрессией и продукцией провоспалительных.

Проведенное пилотное экспериментальное исследование позволило отработать воспроизводимую модель полнослойного дефекта передней брюшной стенки, отобрать и апробировать основные критерии верификации функциональных и морфологических тестов и эмпирически обосновать выбор материала протеза для дальнейшей разработки конечного продукта, тканеинженерной конструкции.

Практическая значимость исследования

Использование данных технологий позволит увеличить срок трудоспособности пациентов, что в свою очередь уменьшит процент инвалидизации и социальных потерь в экономике страны. Разрабатываемые продукты предназначены для импортозамещения традиционных сетчатых имплантатов с целью уменьшения количества побочных эффектов, а также для развития персонализированной медицины.