CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46
УДК 576.3.08:539.1.073.24(048.8)

Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы)

Е.А. Марзоль, М.В. Дворниченко, Е.А. Зиновьев, Д.Е. Жернаков, И.А. Хлусов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Макрокапсуляция клеток позволяет изолировать донорский биоматериал от влияния организма реципиента. Степень изоляции может варьироваться от механического отграничения клеток донора в пределах сайта имплантации до полной иммунной изоляции пересаживаемого биологического материала. Диффузионная камера стала первым устройством, использованным для макрокапсуляции. Начальный этап исследования данной методики был направлен на расширение спектра имплантации клеток и тканей в аллогенных и ксеногенных моделях и на уточнение механизмов, лежащих в основе реакции отторжения трансплантата. В дальнейшем конструкция диффузионной камеры претерпела ряд изменений, которые обусловили современное применение метода макрокапсуляции. Производное диффузионной камеры – инженерная камера в комплексе с артериовенозным шунтом (АВШ) используется как инструмент тканевого моделирования для создания мягкотканевых лоскутов различного состава с осевым типом кровоснабжения. Альтернативная конструкция проточной камеры позволяет формировать мягкотканевые лоскуты на интактных сосудах. Инженерная камера также используется для выращивания различных видов тканей и фрагментов органов (сердечная поперечнополосатая мышечная ткань, лимфоидная ткань, фрагменты печени, тимуса, поджелудочной железы). Отдельным направлением в изучении спектра практического применения диффузионной камеры является разработка и апробация методов трансплантации островковых клеток поджелудочной железы в организм животных при создании алло- и ксеногенных экспериментальных моделей для лечения сахарного диабета. Некоторые устройства уже проходят клинические испытания и доступны в виде продукта для проведения экспериментальных исследований.

Ключевые слова:	диффузионная камера; артериовенозный шунт; макрокапсуляция клеток; тканевая инженерия; биоинженерные конструкции; клеточные технологии; искусственная поджелудочная железа; экспериментальное моделирование.
Финансирование:	исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-25-00346.
Для цитирования:	Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е., Хлусов И.А. Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(4):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46.

Зиновьев Егор Андреевич, egorzinovyev@mail.ru.

Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review)

Ekaterina A. Marzol, Marina V. Dvornichenko, Egor A. Zinovyev, Danil E. Zhernakov, Igor A. Khlusov

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU)
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Macroencapsulation of cells allows to isolate the donor biomaterial from the influence of the recipient's organism. The degree of isolation can vary from mechanical isolation of donor cells within the implantation site to complete immune isolation of the transplanted biological material. The diffusion chamber was the first device used for macroencapsulation. The initial stage of research of this technique was aimed at expanding the range of cell and tissue implantation in allogenic and xenogenic models and clarifying the mechanisms underlying the graft rejection reaction. Later the design of the diffusion chamber underwent a number of changes that determined the modern application of the macroencapsulation method. The derivative of the diffusion chamber – the engineering chamber in complex with the arterio-venous shunt is used as a tissue modeling tool for creation of soft tissue flaps of different composition with the axial type of blood supply. An alternative design of the flow chamber allows the formation of soft tissue flaps on intact vessels. The engineering chamber is also used for growing various types of tissues and organ fragments (cardiac transverse striated muscle tissue, lymphoid tissue, fragments of liver, thymus, pancreas). A separate direction in studying the range of practical applications of the diffusion chamber is the development and testing of methods of transplantation of pancreatic islet cells into animals when creating allo- and xenogeneic experimental models for the treatment of diabetes mellitus. Some devices are already undergoing clinical trials and are available as a product for experimental studies.

Keywords:	diffusion chamber; arterio-venous shunt; macroencapsulation of cells; tissue engineering; bioengineered structures; cell technologies; artificial pancreas; experimental modeling.
Funding:	the study was financially supported by RNF, project No. 23-25-00346.
For citation:	Marzol E.A., Dvornichenko M.V., Zinovyev E.A., Zhernakov D.E., Khlusov I.A. Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(4):38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46.

Введение

Первая модель диффузионной камеры применялась для имплантации клеток в иммунизированный организм. Согласно результатам гистологической оценки, клетки гардеровой железы мыши линии C3H/HeN, имплантированные в организм иммунизированной мыши линии BALB/cAnN, выжили с максимальным сроком в 180 дней. Использование диффузионной камеры с пористым фильтром позволило начать изучение механизмов отторжения трансплантата. Было выдвинуто предположение, что именно иммунные клетки реципиента играют ведущую роль в деструкции гомографта, однако существует вероятность того, что фильтр изолирует гомографт не только от иммунных клеток, но и от антител реципиента [1]. В экспериментах, проведенных J. Weawer и соавт. (1955), исследователи уточнили участие иммунокомпетентных клеток в отторжении донорского биоматериала: гомографт разрушали преимущественно лимфоциты.

Изучением изоляционных свойств диффузионной камеры при имплантации гетерографтов (клеточный, тканевый материал животных разного вида) занимались J. Weawer и соавт. [2]. Они одними из первых отметили отторжение гетерографта в организме иммунизированных крыс на 2–6-й дни после имплантации. Основываясь на этих результатах, G.H. Algire и соавт. (1958) продемонстрировали прохождение антител и цитокинов через фильтры с размером пор 0,45 мкм, а также их участие в механизме отторжения гетерографта [3]. Фрагменты различных тканей человека выживали в пространстве между двумя фильтрами камеры со средним сроком в 50 дней. К концу эксперимента в тканях были отмечены участки разрушенных клеток, что авторы связывают с недостатком трофики и разной степенью интенсивности метаболизма. Также было обнаружено, что уменьшение размеров пор менее 0,05 мкм неблагоприятно влияет на трофику тканевых фрагментов и приводит к увеличению размера очагов деструктированных клеток [4].

К середине XX в. применение диффузионных камер было предложено в качестве способа проведения краткосрочных исследований реакции клеток человека или других гетеротрансплантатов на различные экспериментальные процедуры (прямое и косвенное воздействие на клетки радиации, лекарств или вирусов). Также была представлена методика сравнения реакции клеток в культуре и клеток в качестве васкуляризированных

трансплантатов. В дальнейшем диффузионные камеры получили свое развитие с целью имплантации бета-клеток поджелудочной железы. В свою очередь измененная модель диффузионной камеры (имплантационная / изоляционная камера) стала достаточно эффективно применяться в экспериментальной реконструктивной хирургии и микрохирургии при формировании мягкотканевых лоскутов *in vivo* (рис. 1).

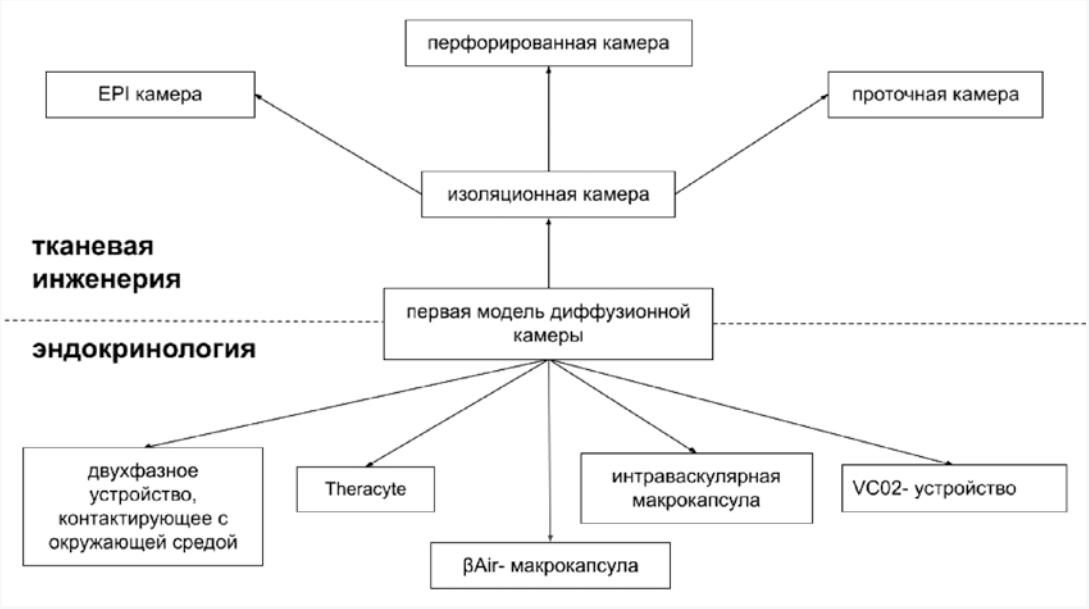

Рис. 1. Современные варианты применения диффузионных камер
Fig. 1. Current application of diffusion chamber

При подготовке настоящего обзора были использованы следующие базы данных: PubMed (88% источников), Research Gate (4% источников), КиберЛенинка (8% источников), Springer (4% источников). Издания квартиля Q_1 составили 66%, Q_2 – 14%, Q_3 – 6%, Q_4 – 14% статей. Основными ключевыми словами для поиска источников стали следующие: AV-петля; регенеративная медицина; тканевая инженерия; 3D-печать; инкапсуляция клеток. В результате поиска по ключевым словам было отобрано 116 статей, соответствующих критериям включения материала публикации в обзор (дата публикации не более 10 лет назад, наличие макрокапсулы в составе биоинженерной конструкции, *in vivo* апробация, использование биосовместимых материалов, наличие как минимум двух рецензентов при рассмотрении рукописи к публикации, согласно редакционной политике журнала, в котором опубликована статья).

Данные каждой публикации были проанализированы двумя экспертами из числа авторского коллектива. Полученная информация была сгруппирована в следующие категории: год публикации, объект / проблема исследования, цель исследования, дизайн исследования, методология исследования, характеристики биоинженерной модели, исследуемые параметры и характеристики. Данный обзор не является метаанализом, поэтому для интерпретации и представления результатов был выбран описательный метод.

Цель данного литературного обзора: формирование единого представления об истории создания и развитии технологии макрокапсуляции клеток от первой экспериментальной модели в середине XX в. до использования устройств (биоинженерных конструкций для макрокапсуляции) в клинических испытаниях.

Артериовенозные шунты изоляционной камеры

Обширные и глубокие мягкотканевые дефекты являются проблемой для пластических хирургов и травматологов, поскольку они не могут быть замещены неваскуляризированными лоскутами в отличие от поверхностных дефектов [5]. При увеличенном объеме пересаживаемых тканей поступление веществ, необходимых для успешного приживления лоскута, простой диффузией не обеспечивает метаболические потребности лоскута и ведет к его отторжению. Одним из способов преодоления данного ограничения является пластика свободными лоскутами на сосудистой ножке [6]. Благодаря наличию осевой системы кровоснабжения, перфузия лоскута начинается сразу же в момент включения анастомоза. У данной методики есть несколько недостатков: образуется дефект в донорском ложе, который в зависимости от объема взятых тканей может носить как косметический, так и функциональный характер [7]. У ряда пациентов (пациентов, страдающих кахексией; пациентов пожилого возраста) в донорском ложе нет достаточного объема биоматериала для замещения дефекта. Также свободные лоскуты имеют форму, которая в случае сложных мышечно-костных лоскутов может быть изменена посредством остеотомии, что в свою очередь способствует деваскуляризации части тканей, поскольку периостальная система кровоснабжения часто не определяется макроскопически и может быть удалена в ходе остеотомии. Одним из вариантов улучшения степени развития сосудистого русла лоскута является его префабрикация [8]. Однако данный метод также имеет свои недостатки, а именно отсутствие контроля процесса префабрикации и возможности отслеживания механизмов васкулогенеза, трудности в сепарации

лоскута от зоны префабрикации из-за образования анастомозов между их сосудистыми руслами [4].

Решением вышеупомянутых проблем является формирование в организме реципиента мягкотканевых лоскутов с использованием клеточного материала донора. На сегодня такой способ замещения дефектов апробирован только в виде экспериментальных моделей на лабораторных животных [9]. В его основе лежит комплекс инженерной камеры, которая является производным диффузионной камеры и магистрального сосуда. Принципиальное отличие инженерной камеры от диффузионной состоит в том, что основное предназначение последней заключается в изоляции имплантированного материала от влияния организма реципиента, в том числе иммунного. В свою очередь основной задачей инженерной камеры является защита от внешних воздействий условий, формирующихся в ней и стимулирующих рост клеток в ее полости.

На данный момент имеются две основные экспериментальные модели инженерной камеры: артериовенозный шунт (АВШ) и проточная (flow-through) камера. Одна из первых попыток апробации АВШ была предпринята в 2003 г.: это был микрохирургический анастомоз по типу «конец-в-конец» между бедренной артерией и веной, соединенными венозным графтом, представленным бедренной веной с контрлатеральной стороны. Полученный шунт был помещен в камеру из поликарбоната с внутренним объемом 1,9 мл. Полость камеры была выстлана двумя листками PGLA скаффолда, между которыми находился АВШ. В зависимости от сроков выведения содержимое камеры было представлено грануляционной тканью с признаками формирования рыхлой волокнистой соединительной ткани (2-я нед.) и рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью (6–8-я нед.). Инъекция черной туши показала развитие сосудистой системы в новообразованной ткани, а также увеличение количества сосудов в более поздний срок выведения экспериментальных животных из эксперимента.

В 2000 г. с помощью инженерной камеры и АВШ тип кровоснабжения кожного лоскута был успешно изменен с сегментарного на осевой. В ходе данного эксперимента АВШ был помещен между двумя листками искусственной кожи (структура из двух слоев: наружный – силиконовый, внутренний – из свиного коллагена 1-го типа). Комплекс, состоящий из АВШ и листков искусственной кожи, был имплантирован на 2-ю и 4-ю нед., после чего силиконовый слой был удален, а АВШ с новообразованной тканью помещен в изоляционную камеру. На место силиконового слоя был помещен кожный лоскут, выкроенный с передней брюшной стенки с сегментарным типом кровообращения. В таком состоянии лоскут с АВШ был имплантирован еще на 10 дней, а затем пересажен в ипсилатеральную паховую область. В результате имплантации сформировался кожный лоскут с осевым типом кровообращения, роль осевой артерии выполнял АВШ. Сформированный лоскут интегрировался в организм без признаков отторжения в течение 2 нед.

В последующем были определены факторы, влияющие на ангио- и гистогенез в камере: создание пространства вокруг АВШ, возможность изменять ее локальную механобиологию внутри пространства камеры [10]. Изменения поверхностного натяжения, силы тяги и сосудистого сдвига [11] могут вызывать локальные механотрансдуктивные события, приводящие к миграции, пролиферации и дифференцировке клеток в камере [12, 13], что, возможно, объясняет тенденцию к заполнению камеры тканью. В свою очередь воспаление, связанное с хирургическим вмешательством, и реакция на камеру как на инородное тело также являются факторами, способствующими ангиогенезу. Градиент гипоксии, формирующийся внутри камеры вследствие отделения АВШ от окружающих тканей, играет роль ангиоиндуктивного фактора. Изначально гипоксические области, такие как вход в камеру и венозные сегменты, коррелируют с наибольшим ангиогенезом [14].

Альтернативной конструкцией камеры является проточная («low-through») камера [9], главная особенность которой состоит в том, что камера фиксируется на интактные сосуды: артерию и вены либо только на артерию. Преимущество данной модели заключается в снижении инвазивности при ее имплантации, так как хирургическое вмешательство подразумевает только выделение сосудов без формирования микрососудистых анастомозов, вследствие чего уменьшается риск образования тромбов и постоперационных осложнений (несостоятельность анастомоза, кровотечения) [15]. Снижаются требования к микрохирургическим навыкам хирурга-оператора, так как ему нужно осуществить только необходимый доступ [16]. Кроме того, проточная камера сохраняет структуру сосудистого русла животного, в отличие от АВШ, поскольку для формирования шунта бедренная артерия пересекается и ее дистальная часть лигируется. Аналогичным образом нарушается венозное русло. Отсутствие необходимости в венозном графте с контрлатеральной стороны позволяет имплантировать две проточные камеры на обе задние конечности [17].

Проточная камера имеет ряд недостатков, основными из которых являются сниженная по сравнению с АВШ степень васкуляризации и недостаток фибрина во внутреннем пространстве проточной камеры, который приводит к уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса и обусловливает необходимость добавления в камеру скаффолда, являющегося альтернативой фибрину, выполняющему роль этого матрикса. Один из вариантов камеры, в которой имеются по два входных и выходных отверстия (для артерии и вены), травмирует естественную структуру сосудистого пучка, поскольку при таком варианте имплантации происходит разрыв *vague septum*, в которой расположена основная часть *vasa vasorum*, осуществляющих трофику магистральных сосудов. При этом и АВШ, и проточная камера не подразумевают сохранение физиологического строения сосудисто-нервного пучка в камере. Формирующийся лоскут был денервирован, что значительно снижало трофическое влияние со стороны периферической нервной системы.

На данный момент во внутреннем пространстве изоляционной камеры на АВШ можно выращивать различные виды тканей. Наиболее хорошо изученными по-прежнему остаются производные пула мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Последние относительно легко получать и культивировать, их источников довольно много во взрослом организме, а получение культур не сопровождается созданием трудно поддерживаемых условий для пролиферации и дифференцировки. Также МСК вырабатывают ряд факторов роста, стимулирующих ангиогенез, миграцию клеток, регулируют иммунную реакцию [18]. Костную ткань часто выращивают в изоляционной камере. Для достижения нужного вектора дифференцировки используют множество различных скаффолдов: стабильных [19] и нестабильных [20]. Химический состав скаффолдов также различается, они могут состоять на 60% из

гидроксиапатита и на 40% из β-трикальцийфосфата или на 100% из β-трикальцийфосфата [21]. Кроме того, они могут иметь естественное происхождение (коралловые скаффолды, бычья кость).

Клеточный материал, имплантируемый в полость камеры, также может быть различен: МСК [22] или сформированные клетки остеобластического дифферона – остеобласты и остеокласты. Для контроля вектора дифференцировки могут использоваться различные факторы роста. Так, морфогенетический протеин-2 (BMP-2) значительно стимулирует формирование костной ткани [23] и часто сочетается с МСК. G. Buehrer и соавт. [24] продемонстрировали, что комбинация BMP-2 и МСК приводит к значительно большему образованию кости в AV-петле по сравнению с применением только BMP-2 или только МСК. Результаты исследований, проведенных A.M. Eweida и соавт. (2014), показывают успешное формирование участков костной ткани с осевой кровеносной системой, что может быть полезным инструментом при закрытии костных дефектов при раке нижней челюсти [19].

Еще одним видом лоскутов с осевым кровоснабжением, формирование которых возможно с применением модели АВШ, являются мышечные, скелетные или сердечные лоскуты. A. Messina и соавт. одними из первых совершили аллогенную и ксеногенную имплантацию пучков скелетных мышц в организм крысы. В результате через 6 нед. в камере обнаруживалась хорошо васкуляризированная жировая ткань, а также отдельные сформированные участки мышечной ткани [25]. При имплантации предварительно культивируемых миобластов получали сформированную поперечнополосатую мышечную ткань. Такой вариант моделирования мышечной ткани реализовывали неоднократно [26]. Было доказано, что присутствие в системе АВШ нервных волокон приводит к увеличению количества образованной мышечной ткани. При помещении во внутрикамерное пространство проксимального бедренного и эпигастрального нервов для иннервации мышц количество мышечной ткани увеличилось через 6 нед. после имплантации.

F.F. Bitto и соавт. представили модифицированную модель АВШ, так называемую EPI-петлю. Поверхностная эпигастральная вена и подкожная артерия анастомозируют через венозный графт от поверхностной нижней эпигастральной вены, что позволяет дополнительно имплантировать обтураторный нерв. Для обеспечения выживания имплантированных клеток и нерва внутри камеры коллаген-фибриновый матрикс предварительно васкуляризировали в течение 2 нед. перед добавлением МСК, миобластов и проксимального конца запирательного нерва в камеру. Через 8 нед. регистрировали миогенную дифференцировку васкуляризированной ткани внутри камеры.

Дополнительным способом направления вектора дифференцировки в мышечную ткань является использование различных скаффолдов с соответствующей 3D-структурой, обеспечивающих образование матрикса и клеточных взаимодействий. Данные скаффолды могут быть получены методами электроспиннинга или послойного наплавления [27].

Сердечная мышечная ткань была успешно выращена R. Tee и соавт. [28]. Неонатальные кардиомиоциты были имплантированы в АВШ в геле «Matrigel» (Corning Life Sciences, США), в результате чего выросла сократительная мышца, которая окрашивалась на типичные маркеры сердечной мышцы. Для подтверждения результатов была проведена васкуляризированная трансплантация сформированной ткани в сердце животного-реципиента. Через 2 нед. после трансплантации лоскуты оставались жизнеспособными, демонстрируя сокращения, а кардиомиоциты сохраняли маркеры зрелого фенотипа.

Говоря о выращивании тканей, отличных от производных МСК, следует упомянуть о первых попытках культивирования печени *in vivo*. Фетальные клетки печени были пересажены в фибрин-матрикс в крысиной модели. Через 2 нед. матрикс сильно васкуляризировался, можно было выявить клетки фетальной печени, что дало возможность для дальнейших исследований, сконцентрированных на создании функциональной и осевой имплантированной васкуляризированной ткани печени. Формирование новых участков паренхимы печени обнаружено не было. К тканям и органам, выращенным в камере, в одиночных пилотных и экспериментальных исследованиях относят жировую ткань, печень, тимус, островки поджелудочной железы, ткань молочной железы и колониеобразующие клетки гипофиза.

Таким образом, преимуществом комплекса АВШ и изоляционной камеры является возможность изменения и корректировки переменных той или иной *in vivo* модели. Составляющие биоинженерной системы могут быть созданы *in vitro* и пройти период инкубации и ряд манипуляций перед трансплантацией в камеру. Отдельные компоненты системы (клетки, матрикс и скаффолды) могут быть помещены в камеру. Находясь в биореакторе, они могут васкуляризироваться и формировать сосудистое русло внутри камеры до имплантации клеточного материала после прекращения начального гипоксического периода ангиогенеза [29, 30]. Камера обеспечивает защищенное пространство, позволяющее ткани развиваться изолированно от влияния патогенных факторов организма реципиента, за исключением циркулирующих в крови. Ткань в камере питается за счет системного кровообращения организма реципиента и, следовательно, получает регенеративные сигналы, эндокринные стимулы, а также любые препараты с целью создания необходимых условий для эффективной имплантации. Также перфузия системным кровотоком нарушает иммуноизоляцию и исключает возможность лишения иммуносупрессивной терапии статуса базисной при аллогенных или ксеногенных имплантациях в АВШ.

Экспериментальная эндокринология

Трансплантация островков Лангерганса является перспективным методом лечения сахарного диабета 1-го типа, так как позволяет достичь достаточного гликемического контроля и снижения риска возникновения диабет-ассоциированных заболеваний [31, 32]. Однако до настоящего времени указанный метод не нашел широкого клинического применения в связи с иммунной реакцией организма на трансплантируемый графт. Иммуносупрессивная терапия имеет ряд побочных эффектов на организм, превышающих терапевтический эффект от трансплантации графта островков Лангерганса [33]. Иммуноизоляция исключает возможность взаимодействий между аллогенными бета-клетками и иммунной системой организма реципиента.

Метод диффузионной камеры в свою очередь позволяет создать модель имплантации островковых клеток поджелудочной железы с помощью классической полупроницаемой мембраны [34].

Методы иммуноизоляции бета-клеток можно разделить

на две категории: макро- и микрокапсуляция. Главные отличия между ними заключаются в количестве имплантируемого биоматериала и размере устройства. Макрокапсулы содержат в себе несколько островков и снаружи покрыты полупроницаемой мембраной [35]. Форма таких капсул варьируется (полое волокно, плоский лист или диск).

По способу имплантации макрокапсулы классифицируются по отношению к сосудистому руслу: они могут быть интра- и экстраваскулярными. Интраваскулярные капсулы соединены с сосудистым руслом реципиента посредством микрососудистого анастомоза. Экстраваскулярные капсулы изолированы от системного кровотока и помещаются либо подкожно, либо интраперитонеально. Первыми были апробированы экстраваскулярные макрокапсулы. В конце XX в. именно интраваскулярные капсулы привлекли много внимания в контексте трансплантации бета-клеток из-за их высокой метаболической потребности. Преимущества интраваскулярных макрокапсул в виде быстрого обмена метаболитами, питательными веществами и кислородом между кровотоком и инкапсулированной тканью обеспечивают оптимальные условия для имплантации бета-клеток.

Имплантация интраваскулярных макрокапсул сопровождается рядом осложнений: тромбозами, несостоятельностью анастомозов, длительной потребностью в антикоагулянтах. Кроме того, трудность оперативного вмешательства и глубина имплантации значительно затрудняют процесс изъятия или замены прибора при его нефункционировании. Вследствие этого интраваскулярные макрокапсулы ушли на второй план по сравнению с экстраваскулярными.

Экстраваскулярные капсулы также содержат в себе несколько островков и не имеют прямого контакта с сосудистым руслом реципиента. Вследствие этого процессы диффузии нутриентов и кислорода происходят медленнее, чем в интраваскулярных капсулах [36]. Отношение площадь / объем у любых макрокапсул меньше, чем у микрокапсул [37]. Это приводит к гипоксии, постепенной ишемии инкапсулированных клеток и в результате к потере функциональности трансплантата. Предполагается, что для оптимального снабжения бета-клеток кислородом диффузионное расстояние (между кровеносными сосудами и островковыми клетками в капсулах) не должно превышать 100 нм. В экстраваскулярных капсулах с медленными процессами обмена метаболитами и поступлением кислорода и нутриентов проблема оксигенации клеток стоит особо остро. Именно поэтому основной фокус внимания исследовательских групп в течение последних 15 лет был направлен на преодоление проблемы гипоксии инкапсулированных клеток различными способами. Поиски решения данной проблемы можно считать успешными, так как ряд устройств уже проходят клинические испытания на разных фазах, а некоторые из них коммерчески доступны для исследовательских целей.

Макрокапсулу TheraCyte (TheraCyte Inc., США) часто называют «золотым стандартом тканевой инженерии». Она представляет собой плоскую конструкцию, состоящую из двух мембран. Наружная мембрана политетрафторэтиленовая, она выполняет функцию индуктора неоваскуляризации капсулы. Поры в этой мембране имеют достаточный размер, чтобы пропускать клетки реципиента (0,8–8,0 мкм). Доказано, что мембраны с порами большего размера (5 мкм и более) повышают интенсивность процессов васкуляризации. Внутренняя мембрана гидрогелевая, она имеет поры меньшего размера (0,4 мкм и менее), позволяющие выполнять иммуноизоляционную функцию. Внутренняя мембрана инкапсулирует клеточный биоматериал. В ходе более чем 20-летнего процесса изучения данного устройства в него помещался различный биоматериал: ксеногенные трансплантаты с островковыми клетками свиней, мышей и яванских макак, различные аллотрансплантаты [38], а также кластеры клеток, морфоподобных фетальным островкам. Эти кластеры, полученные из плюрипотентных, самообновляющихся эмбриональных стволовых клеток человека, лучше приживаются и дольше (до 5 мес.) сохраняют свою функциональность в организме иммунодефицитных мышей по сравнению с ксеногенным аналогом островковых клеток взрослого человека. Данные, полученные в результате аллогенной транпслантации островковых клеток стока Льюс в организм крыс линии Вистар, имеют противоположный характер. Было продемонстрировано отсутствие значительных различий в уровне глюкозы и инсулина между группами иммунизированных и неиммунизированных крыс. Объем островковых клеток у животных сравниваемых групп также не имел значительных отличий, что указывает на примерно одинаковое количество эндокринной ткани. Функциональность аллогенных островков сохранялась у иммунизированных и неиммунизированных крыс вплоть до момента прекращения эксперимента на 6-й мес. после имплантации и заключалась в нормогликемии и реверсии диабетического состояния крыс.

Другим устройством, которое уже прошло 1-ю фазу клинических испытаний, является βAir (BetaO2 Technologies, США) (2016). βAir представляет собой плоский круглый диск, состоящий из двух модулей – макрокапсулы для островков Лангерганса и камеры для газовой смеси. Известны два вида данного устройства: βAirI и βAirII, которые отличаются площадью поверхности модуля, содержащего островковые клетки, способом вентиляции газового модуля и составом подаваемой газовой смеси. Плотность расположения островков в β-AirII более чем в два раза превышает таковую в β-AirI. Различие в способе вентиляции газового модуля заключается в том, что βAirI требует постоянного поступления атмосферного воздуха, в βAirII газовая смесь на 40% состоит из кислорода, 5% углекислого газа вводится 1 раз в сутки. Островковый и газовый модуль разделены кислородопроницаемой мембраной Silon IPN (сетка из полидиметилсилоксана и полиэтиленфторэтилена) толщиной 25 нм, а гидрофилизированная мембрана из политетрафторэтилена толщиной 25 мкм и с размером пор 0,4 нм создает барьер между островковым модулем и тканью реципиента. Титановая сетка с каждой стороны островкового модуля отвечает за обеспечение прочности. Технология βAir была апробирована как на доклиническом, так и на клиническом уровне [39]. При оценке эффективности применения устройства βAir результаты оказались противоречивыми. Устройство βAir достаточно хорошо показало себя на доклиническом этапе. При имплантации изогенных островков в βAirII шести крысам с диабетом уровень глюкозы у них достигал нормогликемии на период 58 дней (до выведения животных из эксперимента). Для оценки функциональности устройства был выполнен внутривенный глюкозотолерантный тест во время всего периода имплантации устройства (90 дней). Уровень глюкозы у животных с имплантированным устройством был сопоставим с таковым у здоровых крыс (отмечалось повышение уровня на 5–33%), в то время как при наличии диабета значения этого показателя увеличи-

вались на 400%. Также была проведена оценка иммуноизолирующей способности устройства при имплантации аллогенных островков. Эффективность изолирующей способности устройства была доказана при анализе уровня глюкозы в крови в течение 90-дневного периода оценки: все животные с имплантированным устройством достигли нормогликемии, но быстро возвращались к диабетическому состоянию после удаления этого устройства. Проведенный внутривенный глюкозотолерантный тест при аллогенной имплантации показал аналогичную положительную динамику в изменении уровня глюкозы [40].

В ходе 1-й фазы клинических испытаний, проведенных P.O. Carlsson и соавт. [41], четырем пациентам было пересажено по 1–2 устройства βAir, каждое из которых содержало 155 000–180 000 островковых эквивалентов (т. е. 1800–4600 островковых эквивалентов на 1 кг массы тела). Период наблюдения составлял 3–6 мес., после чего устройства извлекали. Полученные результаты показали, что имплантация устройства βAir была безопасной и успешно предотвращала иммунизацию и отторжение трансплантированной ткани. Несмотря на то, что бета-клетки выжили в соответствующем модуле, метаболический эффект оказался незначительным. Наблюдались лишь низкие уровни циркулирующего С-пептида, не оказывающие влияния на метаболический контроль: через 3 мес. после трансплантации у одного пациента пиковый уровень С-пептида составлял 0,06 нмоль/л, в то время как в плазме крови у остальных трех пациентов он не определялся (менее 0,003 нмоль/л). Через 6 мес. после трансплантации концентрация С-пептида была ниже предела обнаружения у всех пациентов. В окружении капсулы формировалась фиброзная ткань с иммунными клетками. Обнаруживались признаки амилоида в эндокринной ткани. Устройство βAir безопасно и может поддерживать выживание аллогенных островков в течение нескольких месяцев, хотя функции пересаженных клеток было недостаточно, чтобы обеспечить существенные метаболические изменения.

Двухфазное устройство, контактирующее с окружающей средой (Atmosphere-Breathing Refillable Biphasic Device), уникально в борьбе с гипоксией островковых клеток. Постоянный приток кислорода осуществляется за счет контакта наружной поверхности капсулы с атмосферным воздухом благодаря транскожной имплантации. Двухфазное модульное устройство по принципу разделения фаз газ / гидрогель с клеточным материалом напоминает βAir макрокапсулу, однако имеет ряд существенных отличий. Устройство имплантируется транскожно, наружная поверхность контактирует с воздухом окружающей среды, внутренняя – с подкожной клетчаткой. В конструкции данного устройства выделяется несколько структурных элементов:

1. Крышка из перфторированного углерода (ПФУ) для обеспечения защиты от влияния окружающей среды и препятствия дегидратации клеток в фазе гидрогель. Под крышкой расположена пленка из ПФУ, пропитанная маслом, для защиты от различных биологических и физических повреждающих факторов (бактерии, дегидратация).

2. Каналы ПФУ в области инкапсуляции клеток для улучшения транспорта кислорода и механического усиления.

3. Гидрогель для инкапсуляции клеток и иммуноизоляции.

4. Каркас для крепления устройства в транскожной позиции. Модуль инкапсуляции клеток прикреплен к съемному домену, что позволяет заменять биоматериал при необходимости неинвазивным путем. Эффективность применения модульной двухфазной системы была продемонстрирована в процессе трансплантации островкового ксенотрансплантата от крысы мыши; в крови последней нормогликемия наблюдалась в течение всего 15-дневного периода исследования. На основе этой конструкции было разработано двухфазное устройство с микропористой структурой (Atmosphere-Breathing Refillable Biphasic Device), которое было протестировано на собаках. Авторы данного исследования сделали заключение, что устройство хорошо интегрируется под кожу собак, сохраняет целостность и функциональность островков в течение 1 мес. [42].

На данном этапе развития макрокапсуляции островковых клеток разработано и апробировано несколько устройств с доказанными иммуноизолирующими свойствами, при этом безопасными в применении. Главной проблемой тканевой инженерии в контексте макрокамер носителей является сохранение функциональности трансплантата за счет устранения гипоксии, перикапсулярного фиброза, улучшения микроциркуляции в зоне имплантации и, как следствие, продление сроков имплантации. Применяются различные стратегии для усиления ангиогенеза, включая микропаттеринг на поверхность устройства, засевание проангиогенными клетками [43, 44], добавление факторов роста [45]. Исследуется применение различных мембран для улучшения поверхностной васкуляризации. Уменьшение перикапсулярного фиброза достигается за счет применения новых биосовместимых материалов: использования цвиттерионных полиуретанов [46], поверхностной активации полимеров полиэфирсульфона и поликапролактона с помощью плазменной иммерсии [47, 48]. Изучение перспектив иммуномодуляции является новым направлением в определении способов продления сроков имплантации и сохранения функциональности графтов [49].

Заключение

Таким образом, применение макрокапсул различных конструкций, имеющих в своей основе общий принцип иммуноизоляции, является универсальным способом имплантации / трансплантации клеток и тканей с целью создания экспериментальных моделей для клеточной терапии, тканевой инженерии, моделирования патологических процессов. Существующие на сегодняшний день макрокапсулы позволяют длительно использовать алло- и ксенографты при имплантации без локальных и системных проявлений реакции отторжения трансплантата. Однако сохранение функциональности и достижение клинического эффекта использования графтов в терапевтических целях остаются нерешенными проблемами данного раздела тканевой инженерии.

Литература / References

1. Algire G.H., Weaver J.M., Prehn R.T. The diffusion chamber technique applied to the homograft resistance mechanisms. *J. Natl. Cancer Inst.* 1954;15(13):509–517.
2. Weaver J.M., Algire G.H., Prehn R.T. The growth of cells *in vivo* in diffusion chambers. II. The role of cells in the destruction of homografts in mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 1955;15(16):1737–1767. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 14381895/ (24.10.2024).
3. Algire G.H., Borders M.L., Evans V.J. Studies of heterografts in dif-

fusion chambers in mice get access arrow. *J. Nat. Cancer Inst*. 1958;20(6):1187–1201. DOI: 10.1093/jnci/20.6.1187.
4. Liu P., Wang W., Ma N., Li Y., Yang Z., Tang Y. Prefabrication vascularized skin flap using an arteriovenous loop prefabricated flap with arteriovenous loop: An experimental study in minipigs. *J. Craniofac. Surg.* 2023;34(3):255–259. DOI: 10.1097/SCS.0000000000009172.
5. Ходжамурадов Г.М., Шаймонов А.Х., Исмоилов М.М., Саидов М.С. Реконструктивно пластическая хирургия отдаленных последствий ожогов нижних конечностей. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2024;17(1):67–72. DOI: 10.35266/2949-3447-2024-1-10.
Khojamuradov G.M., Shaimonov A.H., Ismoilov M.M., Saidov M.S. Reconstructive plastic surgery of long-term consequences of burns of the lower extremities. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2024;17(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.35266/2949-3447-2024-1-10.
6. Чень Х., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Стельмах Д.К. Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(2):61–68.
Chen H., Mudunov A.M., Azizian R.I., Pustynskiy I.N., Stelmah D.K. Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review). *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(2):61–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-61-68.
7. Шарапо А.С., Ивашков В.Ю., Мудунов А.М. Болотин М.В., Бектемиров М., Распортинова А.Э. Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом. *Опухоли головы и шеи.* 2020;10(2):22–29.
Sharapo A.S., Ivashkov V.Yu., Mudunov A.M. et al. The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(2):22–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-22-29.
8. Qiao Z., Wang X., Li Q., Zan T., Gu B., Sun Y. Total face reconstruction with flap prefabrication and soft tissue expansion techniques. *Plastic & Reconstructive Surgery.* 2024;153(4):928–932. DOI: 10.1097/PRS.0000000000010808.
9. Zhan W., Marre D., Mitchell G.M., Morrison W.A., Lim S.Y. Tissue engineering by intrinsic vascularization in an *in vivo* tissue engineering chamber. *J. Vis. Exp*. 2016;(111):1–7. DOI: 10.3791/54099.
10. Yap K.K., Yeoh G.C., Morrison W.A., Mitchell G.M. The vascularised chamber as an *in vivo* bioreactor. *Trends Biotechnol*. 2018;36(10):1011–1024. DOI: 10.3791/54099.
11. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н., Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С. Напряжение сдвига на эндотелии стенки сонной артерии и кальциноз коронарных артерий у пациентов с гипертонической болезнью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):60–67.
Lobanova N.Yu., Chicherina E.N., Malchikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.C. Shear stress on the endothelium of the carotid artery wall and calcification of the coronary arteries in patients with hypertension. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):60–67. (In Russ.). DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-60-67.
12. Rosenfeld D., Landau S., Shandalov Y., Raindel N., Freiman A., Shor E. et al. Morphogenesis of 3D vascular networks is regulated by tensile forces. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016;113(12):3215–3220. DOI: 10.1073/pnas.1522273113.
13. Dorland Y.L., Huveneers S. Cell-cell junctional mechanotransduction in endothelial remodeling. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017;74(2):279–292. DOI: 10.1007/s00018-016-2325-8.
14. Yuan Q., Arkudas A., Horch R.E., Hammon M., Bleiziffer O., Uder M. Vascularization of the arteriovenous loop in a rat isolation chamber model-quantification of hypoxia and evaluation of its effects. *Tissue Eng.* 2017;24(9–10):719–728. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0262.
15. Hauser P.V., Zhao L., Chang H.M., Yanagawa N., Hamon M. *In vivo* vascularization chamber for the implantation of embryonic kidneys. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2024;30(2):63–72. DOI: 10.1089/ten.TEC.2023.0225.
16. Kong A.M., Yap K.K., Lim S.Y., Marre D., Pébay A., Gerrand Y.W. et al. Bioengineering a tissue flap utilizing a porous scaffold incorporating a human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell capillary network connected to a vascular pedicle. *Acta Biomaterialia*. 2019;94:281–294. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.067.
17. Weigand A., Horch R.E., Boos A.M., Beier J.P., Arkudas A. The arteriovenous loop: Engineering of axially vascularized tissue. *Eur. Surg. Res.* 2018;59(3–4):286–299. DOI: 10.1159/000492417.
18. Юрова К.А., Мелащенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелащенко О.Б., Шунькин Е.О и др. Мезенхимные стволовые клетки: краткий обзор классических представлений и новых факторов остеогенной дифференцировки. *Медицинская иммунология.* 2021;23(2):207–222. DOI: 10.15789/1563-0625-MSC-2128.
Yurova K.A., Melashchenko E.S., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Melashchenko O.B., Shunkin E.O. Mesenchymal stem cells: a brief overview of classical concepts and new factors of osteogenic differentiation. *Medical Immunology*. 2021;23(2):207–222. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-MSC-2128.
19. Eweida A.M., Nabawi A.S., Abouarab M., Kayed M., Elhammady H., Etaby A. et al. Enhancing mandibular bone regeneration and perfusion via axial vascularization of scaffolds. *Clin. Oral. Invest*. 2014;18(6):1671–1678. DOI: 10.1007/s00784-013-1143-8.
20. Arkudas A., Lipp A., Buehrer G., Arnold I., Dafinova D., Brandl A., Beier J.P. et al. Pedicled transplantation of axially vascularized bone constructs in a critical size femoral defect. *Tissue Eng*. 2018;24(5–6):479–492. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0110.
21. Boos A.M., Loew J.S., Weigand A., Deschler G., Klumpp D., Arkudas A. et al. Engineering axially vascularized bone in the sheep arteriovenousloop model. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2013;7:654–664. DOI: 10.1002/term.1457.
22. Kim H.Y., Lee J.H., Lee H.A.R., Park J.S., Woo D.K., Lee H.C. et al. Sustained release of BMP-2 from porous particles with leaf-stacked structure for bone regeneration. *ACS Appl. Mater Interfaces*. 2018;10(25):21091–21102. DOI: 10.1021/acsami.8b02141.
23. Eweida A., Schulte M., Frisch O., Kneser U., Harhaus L. The impact of various scaffold components on vascularized bone constructs. *J. Craniomaxillofac. Surg*. 2017;45(6):881–890. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.02.016.
24. Buehrer G., Balzer A., Arnold I., Beier J.P., Koerner C., Bleiziffer O. et al. Combination of BMP2 and MSCs significantly increases bone formation in the rat arterio-venous loop model. *Tissue Eng.* 2015;21(1–2):96–105. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0028.
25. Messina A., Bortolotto S.K., Cassell O.C, Kelly J., Abberton K.M., Morrison W.A. Generation of a vascularized organoid using skeletal muscle as the inductive source. *FASEB J.* 2005;19(11):1570–1572. DOI: 10.1096/fj.04-3241fje.
26. Witt R., Weigand A., Boos A.M., Cai A., Dippold D., Boccaccini A.R. et al. Mesenchymal stem cells and myoblast differentiation under HGF and IGF-1 stimulation for 3D skeletal muscle tissue engineering. *BMC Cell. Biol.* 2017;18(1):15–31. DOI: 10.1186/s12860-017-0131-2.
27. Dippold D., Cai A., Hardt M., Boccaccini A.R., Horch R., Beier J.P. Novel approach towards aligned PCL-collagen nanofibrous constructs from a benign solvent system. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl*. 2017;72:278–283. DOI: 10.1016/j.msec.2016.11.045.
28. Tee R., Morrison W.A., Dilley R.J. A novel microsurgical rodent model for the transplantation of engineered cardiac muscle flap. *Microsurgery*. 2018;38(5):544–552. DOI: 10.1002/micr.30325.
29. Hussey A.J., Winardi M., Han X.L., Thomas G.P., Penington A.J., Morrison W.A. et al. Seeding of pancreatic islets into prevascularized tissue engineering chambers. *Tissue Eng*. 2009;15(12):823–833. DOI: 10.1089/ten.TEA.2008.0682.
30. Tilkorn D.J., Bedogni A., Keramidaris E., Han X., Palmer J.A., Dingle A.M. et al. Implanted myoblast survival is dependent on the degree of vascularization in a novel delayed implantation/prevascularization tissue engineering model. *Tissue Eng*. 2010;16(1):165–170. DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0075.
31. Ludwig B., Ludwig S. Transplantable bioartificial pancreas devices: current status and future prospects. *Langenbecks Arch. Surg*. 2015;400(5):531–540. DOI: 10.1007/s00423-015-1314-y.
32. Bellofatto K., Moeckli B., Wassmer C.H., Laurent M., Oldani G., Andres A. et al. Bioengineered islet cell transplantation. *Curr. Transpl*. 2021;8:57–66. DOI: 10.1007/s40472-021-00318-1.
33. Hoosain J., Hamad E. Adverse effects of immunosuppression: nephrotoxicity, hypertension, and metabolic disease. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2022;272:337–348. DOI: 10.1007/164_2021_547.
34. Qin T., Smink A.M., de Vos P. Enhancing longevity of immunoisolated pancreatic islet grafts by modifying both the intracapsular and extracapsular environment. *Acta Biomater.* 2023;167:38–53. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.038.
35. Song S., Roy S. Progress and challenges in macroencapsulation approaches for type 1 diabetes (T1D) treatment: Cells, biomaterials, and devices. *Biotechnol. Bioeng.* 2016;113(7):1381–1402. DOI: 10.1002/bit.25895.
36. Lamb M., Storrs R., Li S., Liang O., Laugenour K., Dorian R. et al. Function and viability of human islets encapsulated in alginate sheets: *in vitro* and *in vivo* culture. *Transplant. Proc*. 2011;43(9):3265–3266. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.10.028.
37. Iwata H., Arima Y., Tsutsui Y. Design of bioartificial pancreases from the standpoint of oxygen supply. *Artificial Organs*. 2018;42(8):168–185. DOI: 10.1111/aor.13106.

38. O'Sullivan E.S., Vegas A., Anderson D.G., Weir G.C. Islets transplanted in immunoisolation devices: A review of the progress and the challenges that remain. *Endocr. Rev.* 2011;32(6):827–844. DOI: 10.1210/er.2010-0026.
39. Shapiro A.M.J., Thompson D., Donner T.W., Bellin M.D., Hsueh W., Pettus J. et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep. Med.* 2021;2(12):1–14. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100466.
40. Barkai U., Weir G.C., Colton C.K., Ludwig B., Bornstein S.R., Brendel M.D. et al. Enhanced Oxygen Supply Improves Islet Viability in a New Bioartificial Pancreas Uriel. *Cell Transplant.* 2013;22(8):1463–1476. DOI: 10.3727/096368912X657341.
41. Carlsson P.O., Espes D., Sedigh A., Rotem A., Zimerman B., Grinberg H. et al. Transplantation of macroencapsulated human islets within the bioartificial pancreas βAir to patients with type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Transplant.* 2018;18(7):1735–1744. DOI: 10.1111/ajt.14642.
42. An D., Wang L.H., Ernst A.U., Chiu A., Lu Y.C., Flanders J.A. et al. An atmosphere-breathing refillable biphasic device for cell replacement therapy. *Advanced Materials.* 2019;31(52):1–12. DOI: 10.1002/adma.201905135.
43. Groot Nibbelink M., Skrzypek K., Karbaat L., Both S., Plass J., Klomphaar B. et al. An important step towards a prevascularized islet microencapsulation device: *in vivo* prevascularization by combination of mesenchymal stem cells on micropatterned membranes. *J. Sci. Mater. Med.* 2018;29(11):174–184. DOI: 10.1007/s10856-018-6178-6.
44. Skrzypek K., Nibbelink M.G., Karbaat L.P., Karperien M., van Apeldoorn A., Stamatialis D. An important step towards a prevascularized islet macroencapsulation device-effect of micropatterned membranes on development of endothelial cell network. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018;29(7):91–105. DOI: 10.1007/s10856-018-6102-0.
45. Lee J.H., Parthiban P., Jin G.Z., Knowles J.C., Kim H.W. Knowles materials roles for promoting angiogenesis in tissue regeneration. *Prog. Mater. Sci.* 2021;117:1007–1032. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2020.100732.
46. Liu Q., Wang X., Chiu A., Liu W., Fuchs S., Wang B. et al. A zwitterionic polyurethane nanoporous device with low foreign-body response for islet encapsulation. *Adv. Mater.* 2021;33(39):1–25. DOI: 10.1002/adma.202102852.
47. Tan R.P., Chan A.H.P., Wei S., Santos M., Lee B.S.L., Filipe E.C. et al. Bioactive materials facilitating targeted local modulation of inflammation. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019;4(1):56–71. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.10.004.
48. Tan R.P., Hallahan N., Kosobrodova E., Michael P.L., Wei F., Santos M. et al. Bioactivation of encapsulation membranes reduces fibrosis and enhances cell survival. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020;12(51):56908–56923. DOI: 10.1021/acsami.0c20096.
49. Qin T., Smink A.M., de Vos P. Enhancing longevity of immunoisolated pancreatic islet grafts by modifying both the intracapsular and extracapsular environment. *Acta Biomater.* 2023;167:38–53. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.038.

Информация о вкладе авторов

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А. предложили концепцию исследования, организовали и провели сбор данных.

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е. написали первую версию статьи.

Дворниченко М.В., Хлусов И.А. редактировали текст рукописи, утверждали окончательную версию для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Marzol E.A., Zinoviev E.A. proposed study concept, organized and conducted data collection.

Marzol E.A., Zinoviev E.A., Zhernakov D.E. wrote the first version of the article.

Dvornichenko M.V., Khlusov I.A. edited the manuscript, approved the final version for publication.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Марзоль Екатерина Александровна, аспирант, кафедра морфологии и общей патологии, старший преподаватель, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; младший научный сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, https://orcid.org/0000-0002-4119-7562.
E-mail: Katya4803@mail.ru.

Дворниченко Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; научный сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, https://orcid.org/0000-0001-9783-0817.
E-mail: dochic@yandex.ru.

Зиновьев Егор Андреевич, лаборант-исследователь, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, https://orcid.org/0009-0000-8980-7967.
E-mail:egorzinovyev@mail.ru.

Жернаков Данил Евгеньевич, студент 3-го курса, лечебный факультет, СибГМУ, Томск, https://orcid.org/0009-0006-8638-398X.
E-mail: zhernackovdanil@yandex.ru.

Хлусов Игорь Альбертович, д-р мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; заведующий лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, https://orcid.org/0000-0003-3465-84.
E-mail: khlusov63@mail.ru.

Зиновьев Егор Андреевич, e-mail:egorzinovyev@mail.ru.

Поступила 19.09.2024;
рецензия получена 23.10.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information about the authors

Ekaterina A. Marzol, Graduate Student, Department of Morphology and General Pathology; Senior Lecturer, Department of Human Anatomy with a course of Topographical Anatomy and Operative Surgery, Junior Research Scientist, Laboratory for Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0000-0002-4119-7562.
E-mail: Katya4803@mail.ru.

Marina V. Dvornichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy with the course of Topographic Anatomy and Operative Surgery; Research Scientist, Laboratory for Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0000-0001-9783-0817.
E-mail: dochic@yandex.ru.

Egor A. Zinovyev, Research Assistant, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0009-0000-8980-7967.
E-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Danil E. Zhernakov, third-year Student, Medical Faculty, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0009-0006-8638-398X.
E-mail: zhernackovdanil@yandex.ru.

Igor A. Khlusov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Morphology and General Pathology; Head of the Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, SSMU, Tomsk, https://orcid.org/0000-0003-3465-84.
E-mail: khlusov63@mail.ru.

Egor A. Zinovyev, e-mail: egorzinovyev@mail.ru.

Received 19.09.2024;
review received 23.10.2024;
accepted for publication 14.11.2024.