



УДК 603:616-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102

СКАФФОЛДЫ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

М.Н. Егорихина¹, П.А. Мухина², И.И. Бронникова² ✉

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950

Основные положения

- Скаффолды – это структура биоматериала, которая служит субстратом и направляющей для регенерации тканей.
- Скаффолды – особый класс современных локализованных систем доставки веществ с регулируемыми свойствами.
- Скаффолды – сложная интегральная многофункциональная система, задачей которой является не только доставка веществ, но обеспечение оптимальных условий для регенеративного процесса.

Резюме

В статье проанализированы и систематизированы современные данные об использовании скаффолдов как систем контролируемой доставки веществ. Рассматриваются предпосылки и основания для использования скаффолдов в качестве систем доставки. Обсуждаются текущие стратегии создания систем контролируемой доставки биологически активных и лекарственных веществ на основе продуктов скаффолд-технологий. Приводится классификация систем доставки веществ на основе скаффолдов. Отдельное внимание уделено разработкам двухфазных систем доставки веществ с использованием наночастиц. Показано разнообразие наночастиц и их преимущества как носителей веществ, применяемых в двухкомпонентных системах доставки. Приводятся современные примеры разработок систем доставки веществ и перспективы развития регенеративной медицины.

Ключевые слова

Скаффолд • Биологически активные вещества • Лекарственные вещества • Системы контролируемой доставки веществ

Поступила в редакцию: 15.11.19; поступила после доработки: 06.12.19; принята к печати: 30.12.19

SCAFFOLDS AS DRUG AND BIOACTIVE COMPOUND DELIVERY SYSTEMS

M.N. Egorikhina¹, P.A. Mukhina², I.I. Bronnikova² ✉

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950; ²Lobachevsky State University, 23, Gagarin Av., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

Highlights

- A scaffold is “a biomaterial structure that serves as a substrate and a guide for tissue repair and regeneration”.
- A scaffold is a special class of target substance delivery systems with controlled properties.
- A scaffold is not a simple carrier of substances aimed at target delivery, but a complex integrated multifunctional system developed for providing optimal conditions ensuring regenerative process.

Abstract

The article updates the existing data on the use of scaffolds as target and controlled substance delivery systems. The prerequisites and grounds for using scaffolds as substance delivery systems are being considered. Current tissue-engineered strategies for developing target drug and bioactive substance delivery using scaffolds

Для корреспонденции: Марфа Николаевна Егорихина, egorikhina.marfa@yandex.ru; адрес: пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603005

Corresponding author: Egorikhina Marfa N., egorikhina.marfa@yandex.ru; address: 22, Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603600, Russian Federation

are being discussed. A classification of scaffold-based substance delivery systems is provided. Special attention is given to the development of two-phase substance delivery systems using various types of nanoparticles. A variety of nanoparticles and the benefits of their use as carriers of substances in a two-component delivery systems are shown. Recent developments in the substance delivery systems for regenerative medicine and future prospects are presented.

Keywords

Scaffold • Biologically active substances • Medicinal substances • Controlled substance delivery systems

Received: 15.11.19; received in revised form: 06.12.19; accepted: 30.12.19

Список сокращений

БАВ – биологически активные вещества	PDGF – тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor)
ЛВ – лекарственные вещества	PRP – обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet-rich plasma)
ФР – фактор(ы) роста	VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)
BMP – костные морфогенетические белки (Bone morphogenetic proteins)	
DDS – системы контролируемой доставки веществ (Drug delivery systems)	

Введение

Восстановление тканей – сложный физиологический процесс, включающий взаимодействие различных типов клеток, компонентов внеклеточного матрикса и биологически активных веществ (БАВ), продуцируемых клетками организма человека. БАВ обеспечивают микроокружение, поддерживающее условия для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток регенерирующей ткани. Однако при серьезных повреждениях часто возникает дефицит БАВ, что негативно сказывается на регенеративном процессе. Когда уровень эндогенной выработки биологически активных молекул клетками организма недостаточен, экзогенное введение данных веществ может повысить эффективность лечения поврежденных тканей и обеспечить активный регенеративный процесс [1]. Кроме того, часто в месте повреждения тканей могут наблюдаться выраженная воспалительная реакция и инфекции, требующие использования лекарственных веществ (ЛВ).

Направленное введение БАВ и ЛВ в место повреждения ткани считалось одной из передовых стратегий на ранних этапах развития регенеративной медицины. Однако довольно скоро исследователи столкнулись с рядом проблем, связанных с потерей биологической активности молекул в раневом ложе, высокой скоростью диффузии и всасывания, неравномерным распределением вещества в зоне повреждения ткани, а также отсутствием пролонгированного высвобождения [2]. Новым этапом стало создание и применение различных систем контролируемой доставки веществ (Drug delivery systems, DDS). С их помощью соединения, спо-

собствующие регенеративному процессу, транспортируются в область повреждения с минимальным влиянием на жизненно важные ткани и органы, при этом нежелательные побочные эффекты сводятся к минимуму. DDS помогают улучшить биодоступность БАВ и ЛВ, оптимизировать фармакокинетику и снизить частоту дозирования [3]. Кроме того, DDS защищают вещества от быстрой деградации или клиренса, а также повышают их концентрацию в тканях-мишенях, что позволяет использовать соединения в низких дозах [4].

В настоящее время широкое развитие получило направление, основанное на использовании продуктов тканевой инженерии – скаффолдов – в качестве систем контролируемой доставки веществ [5]. На раннем этапе исследований в области скаффолд-технологий считалось, что основной задачей скаффолдов является временная механическая поддержка клеток, включенных в состав тканеинженерной конструкции или мигрировавших в нее из соседних тканей. Однако вскоре стало ясно, что скаффолд, не обладающий достаточной биологической активностью, препятствует созданию в нем благоприятного микроокружения для успешных клеточных событий и активного регенеративного процесса. Это послужило толчком для нового этапа в развитии регенеративной медицины – создания функционализированных скаффолдов и рассмотрение их в качестве систем контролируемой доставки веществ.

Включение в состав скаффолда БАВ и ЛВ позволяет повысить уровень биологической активности готового продукта, создать условия для успешной миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в месте повреждения ткани, обеспечить

локальное снижение воспалительного ответа, подавить местную болезнетворную микрофлору, следовательно, обеспечить благоприятные условия для регенеративного процесса [6].

Цель обзора – анализ и систематизация данных, связанных с использованием скаффолдов в качестве систем доставки веществ.

Что доставляют?

В основе стратегии использования скаффолдов в качестве DDS лежит принцип функционализации скаффолдов БАВ и/или ЛВ. БАВ – обширное понятие, включающее соединения, которые благодаря своим физико-химическим свойствам имеют специфическую активность и выполняют, изменяют и/или влияют на каталитическую, энергетическую, пластическую, регуляторную и другие функции в организме. Спектр БАВ достаточно широк – факторы роста (ФР), цитокины, хемокины, антитела, протеазы, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, медиаторы, гормоны, витамины и др. Многие из них являются непосредственными участниками различных этапов естественного регенеративного процесса. Например, цитокины и витамины действуют на ряд клеточных процессов, регулируя пролиферацию, миграцию, дифференцировку и секрецию эндогенных цитокинов, осуществляют компенсацию воспалительных реакций [7]. Однако дефицит БАВ в зоне повреждения приводит к нарушению процесса регенерации и увеличению сроков восстановления ткани [8]. Использование БАВ в регенеративной медицине позволяет значительно повысить эффективность восстановительной терапии путем регулирования клеточных процессов непосредственно в месте повреждения ткани.

Факторы роста

Среди БАВ, используемых в регенеративной медицине, особую роль играют факторы роста – растворимые белки, способные регулировать клеточные процессы путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Связывание рецепторов с ФР запускает каскад внутриклеточных механизмов передачи сигнала, что приводит к активации цитоплазматических белков, или факторов транскрипции, обеспечивающих синтез новых белков. Этот процесс играет решающую роль в формировании воспалительных реакций, образовании грануляционной ткани и развитии ангиогенеза, что является неотъемлемой частью успешного регенеративного процесса [9]. В *таблице* представлены ФР, играющие ключевую роль в регенерации тканей.

Дефицит ФР может наблюдаться при различных хронических повреждениях тканей и приводить к серьезным осложнениям. Так, снижение уровней трансформирующего ФР- β (TGF- β), ФР фиброблас-

тов (bFGF) и/или эпидермального фактора роста (EGF) может возникать при пролежнях, а тромбоцитарного (PDGF) – при хронических язвах, в том числе диабетической язве стопы [9]. Истощение костных морфогенетических белков (BMPs) при переломах костей может сопровождаться нарушением восстановления костной ткани, приводить к формированию длительно несрастающихся переломов и остеопороза [18].

Цитокины

Цитокины – БАВ, представленные группой низкомолекулярных регуляторных белков. Выделяют три семейства цитокинов: интерлейкины, интерфероны и колониестимулирующие факторы. Интерлейкины – обширная группа белков, участвующих в регуляции иммунного ответа. Интерфероны известны своим прямым и косвенным цитотоксическим действием, благодаря которому успешно применяются для лечения опухолей. Колониестимулирующие факторы осуществляют регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток гемопоэза, роста и миграции эндотелиоцитов. Цитокины играют важную роль в дифференцировке клеток и регуляции воспалительного ответа в месте повреждения ткани [19].

Обогащенная тромбоцитами плазма

Использование отдельных факторов роста и цитокинов в регенеративной медицине достаточно распространено и в ряде случаев может быть эффективно. Однако в настоящее время уже не вызывает сомнения, что комплекс, или так называемый коктейль, факторов роста позволяет достичь лучшего результата. Естественным коктейлем факторов роста и цитокинов является обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet-rich plasma, PRP) [20]. Источником факторов роста в PRP служат тромбоциты, содержащие множество ФР и цитокинов, в том числе изоформы тромбоцитарного ФР (PDGF-AA и -BB), TGF- β , EGF, ФР гепатоцитов (HGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобный ФР-1 (IGF-1), ФР эндотелия сосудов (VEGF), основной ФР фибробластов (bFGF / FGF-2), ФР соединительной ткани (CTGF), костные морфогенетические белки (BMP-2, -4, -6), фактор тромбоцитов 4 (PF4), матриксные металлопротеиназы (MMP-1, -2, -9), тромбоспондин и др. [21]. Помимо ФР PRP содержит белки, обладающие выраженной биологической активностью: фибриноген, фибронектин и витронектин [22].

Благодаря уникальному составу и свойствам PRP и другие тромбоцитарные продукты (лизат тромбоцитов, отдельные ФР, выделенные из тромбоцитов) нашли широкое применение в кардиохирургии, травматологии и ортопедии, различных областях регенеративной медицины [23]. В то же время

использование PRP не всегда эффективно. Часто неудовлетворительные результаты связаны со слишком быстрым выбросом ФР в области применения и их истощением в краткосрочный период. Данную проблему решают путем многократного введения PRP. Однако это не позволяет обеспечить постоянный уровень факторов роста в области применения и стабильный пролонгированный терапевтический

эффект. Все это обуславливает необходимость поиска новых путей доставки PRP, которые позволят поддерживать длительное стабильное поступление ФР в поврежденные ткани.

Гормоны

Гормоны – это БАВ, осуществляющие гуморальную регуляцию в организме. Гормоны широко

Таблица. Факторы роста, участвующие в восстановлении физиологической целостности ткани Table. Growth factors stimulating tissue repair		
Фактор роста / Growth Factor	Основные функции / Main functions	Публикации / Reference
Тромбоцитарный / Platelet derived growth factor	• стимуляция ангиогенеза / stimulation of angiogenesis • стабилизация вновь образованных сосудов / stabilization of newly formed vessels • стимуляция синтеза коллагена и гликозаминогликанов / stimulation of the synthesis of collagen and glycosaminoglycans • усиление образования грануляционной ткани / increased formation of granulation tissue • хемотаксис фибробластов, нейтрофилов, моноцитов и гладкомышечных клеток / recruitment via chemotaxis of fibroblasts, neutrophils, monocytes and smooth muscle cells • активация фибробластов, макрофагов, миоцитов гладкомышечной ткани / activation of fibroblasts, macrophages, smooth muscle myocytes • формирование костной ткани с участием костных морфогенетических белков / bone formation through bone morphogenetic proteins	[10]
Трансформирующий / Transforming growth factor-β	• поддержание баланса самообновления и дифференцировки стволовых клеток / maintaining a balance of self-renewal and differentiation of stem cells • способствование миграции взрослых стволовых клеток, чтобы вывести их из уникальной ниши для восстановления поврежденных тканей / promotes the migration of adult stem cells to remove them from a unique niche for damaged tissue restoration • усиление синтеза белков межклеточного матрикса / enhancing the synthesis of proteins of the intercellular matrix • регуляция апоптоза / regulation of apoptosis • регуляция метаболизма костной ткани / regulation of bone tissue metabolism • регуляция регенерации нерва и фенотипическая модуляция нервных клеток / regulation of nerve regeneration and phenotypic modulation of nerve cells	[11]
Фактор роста эндотелия сосудов / Vascular endothelial growth factor	• регуляция васкуляризации поврежденных тканей / regulation of vascularization of damaged tissues • стимуляция неоангиогенеза / stimulation of the development of neoangiogenesis • стимуляция митогенеза и миграции эндотелиальных клеток / stimulation of mitogenesis and migration of endothelial cells • развитие и поддержание лимфатической системы / development and maintenance of the lymphatic system	[12]
Инсулиноподобный / Insulin-like growth factor	• стимуляция пролиферации клеток костной и хрящевой ткани / stimulation of cell proliferation of bone and cartilage tissue • регуляция репарации мышечной ткани / regulation of muscle tissue repair • активация ангиогенеза / activation of angiogenesis	[13]
Фактор роста фибробластов / Fibroblast growth factor	• регуляция миграции, пролиферации, дифференцировки и выживания различных типов клеток / regulation of migration, proliferation, differentiation and survival of various cell types • стимуляция ангиогенеза / stimulation of the development of angiogenesis • регуляция экспрессии других факторов, участвующих в регенеративном ответе / regulation of the expression of other factors involved in the regenerative response	[14]
Эпидермальный / Epidermal growth factor	• регуляция миграции кератиноцитов / regulation of keratinocyte migration • стимуляция митогенеза / stimulation of mitogenesis • участие в ангиогенезе / participation in the development of angiogenesis • стимуляция пролиферации нейронных стволовых клеток / клеток-предшественников / stimulation of proliferation of neural stem cells / progenitor cells	[15]
Костные морфогенетические белки / Bone morphogenetic proteins	• индукция остео- и хондрогенеза / induction of osteogenesis and chondrogenesis • поддержание гомеостаза костной ткани / maintaining of bone homeostasis	[16]
Ангиопоэтин-1 / Angiopoietin-1	• стимуляция ангиогенеза / stimulation of angiogenesis development	[17]

распространены в терапии заболеваний. Их часто применяют, когда организм пациента не может самостоятельно синтезировать гормоны или их выработка недостаточна. Не всегда для лечения заболеваний используют естественные гормоны. Так, для стимуляции регенерации костной ткани используют дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид, усиливающий пролиферацию и направляющий дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеогенную линию [24]. Известно, что гормоны воздействуют в очень малых концентрациях, в то время как большие дозы могут привести к негативным эффектам. Также следует учитывать, что многие повреждения требуют длительного лечения, а значит, гормоны должны поступать постоянно, не нарушая общую регуляцию в организме и не вызывая единовременного всплеска. Поэтому необходимо тщательно подбирать концентрацию гормонов и системы их доставки.

Лекарственные вещества

Помимо БАВ для восстановления поврежденных тканей могут использоваться ЛВ, среди которых наиболее распространены антибиотики. Так, антибиотики являются стандартной мерой снижения риска возможных осложнений после операции на сердце, вызванных инфекцией и связанных с нарушением регенеративных процессов. Также широко используются нестероидные противовоспалительные препараты. Это обширная группа различных по химической структуре веществ, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы, снижением синтеза простагландинов в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. При лечении заболеваний костной ткани применяют бисфосфонаты – аналоги пирофосфатов, способные усилить остеокальцификацию, а также уменьшить активность остеокластов, способствуя их апоптозу [5].

Пролекарства

Кроме лекарственных препаратов для лечения повреждений также применяют пролекарства – вещества, которые обладают незначительной или меньшей активностью в отношении фармакологической мишени, чем их основные метаболиты. Пролекарства, в отличие от ЛВ, обладают меньшей токсичностью и способны обеспечить облегченную доступность для определенных клеток или тканей [25].

Все вышеперечисленные БАВ и ЛВ широко используются в медицине и биомедицине. Однако часто разовое или системное введение этих веществ в организм пациента сопряжено с рядом нежелательных эффектов, в том числе:

- резким локальным всплеском концентрации вводимого вещества с последующим спадом;
- быстрой потерей активности и/или деградацией;
- токсическим действием на окружающие ткани и органы, не являющиеся мишенями для вводимого вещества;
- преждевременной активацией ферментами (например, пролекарств);
- низкой биодоступностью.

Зачастую классическое введение БАВ и ЛВ не позволяет долгосрочно поддерживать терапевтическую концентрацию вещества в месте повреждения тканей. Поэтому разработка локальных контролируемых систем доставки веществ приобретает все большее значение в медицине. Функционализированные скаффолды, способные осуществлять контролируемую доставку БАВ и/или ЛВ, не только обеспечивают локальный терапевтический эффект, опосредованный действием доставляемого вещества, но и замещают утраченные ткани, повышают эффективность регенеративного процесса поврежденных тканей за счет собственной структуры и свойств. Именно поэтому в последние годы в регенеративной медицине наблюдается повышенный интерес к созданию таких систем.

Скаффолд как основа локальной доставки веществ

В 2018 г. на согласительной конференции Definitions of Biomaterials for the Twenty-first Century в Китае (Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02529-3>) сформулировано понятие скаффолда, как структуры биоматериала, которая служит субстратом и направляющей для регенерации тканей. Это определение включает обширную концепцию скаффолдов и поглощает более конкретизированные формулировки, например понятие о скаффолдах как о продуктах тканевой инженерии, представляющих собой трехмерные структуры на основе природных и/или синтетических материалов и имеющих определенные размер, форму, механические, физико-химические и биологические свойства, необходимые для восстановления тканей [26].

Несмотря на то, что для каждой ткани и определенного характера повреждения ткани необходим индивидуальный набор характеристик скаффолда, можно выделить ряд общих свойств, определяющих возможность его использования: биосовместимость, гипоиммуногенность, отсутствие цитотоксичности, наличие адгезивной поверхности для клеток. Биологическая активность – одно из ключевых свойств, которым должен обладать скаффолд. Именно это качество определяет скаффолд как субстрат и направляющую для регенерации тканей. Отсутствие или недостаточный уровень биологической активности, как правило, негативно отражается на клеточных событиях и в конечном счете

может привести к отрицательному результату при имплантации скаффолда. Одной из причин недостаточной биологической активности являются свойства материалов, из которых изготовлен скаффолд. Часто используют синтетические полимеры, позволяющие создать конструкторы с хорошими механическими свойствами, но не способные в полной мере обеспечить протекание процессов адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки клеток. Для решения данной проблемы скаффолды функционализируют, включая в их состав БАВ [6]. Однако включение БАВ и/или ЛВ в состав скаффолда не гарантирует успеха. Необходимо обеспечить обмен этими веществами внутри скаффолда и с окружающими тканями. Эти процессы во многом будут определяться другими свойствами скаффолда. Одним из качеств, которым обязательно должен обладать скаффолд, является имитация структуры внеклеточного матрикса, осуществляющая механическую поддержку клеток [27]. Функциональность скаффолда как поддерживающей структуры связана прежде всего с его внутренней архитектурой. Трехмерная внутренняя структура позволяет клеткам заселить скаффолд и определяет трехмерную структуру будущей ткани, непосредственно влияя на клеточные процессы [28]. Структурные свойства скаффолдов также во многом определяют эффективность их функционализации БАВ и ЛВ. Так, например, в структуре скаффолдов выделяют несколько видов пор: макропоры (от 50 нм до 300 мкм), опосредующие миграцию клеток, мезопоры (от 2 до 50 нм) и микропоры (менее 2 нм), обеспечивающие транспорт веществ и метаболитических продуктов, поддерживая условия для жизнедеятельности клеток [29]. Исходя из этого идеальный вариант – это гетерогенная структура, в которой представлены все виды пор. Поры размером более 50 нм обеспечат заселение скаффолда клетками, а менее 50 нм будут способствовать циркуляции БАВ и ЛВ в структуре скаффолда и их высвобождению путем диффузии в окружающие ткани.

Y. Sun и соавт. показали, что иерархически организованная макромезопористая структура скаффолда обеспечит устойчивое замедленное высвобождение ФР (IGF-1), продлевая его период полураспада и увеличивая пролиферацию и миграцию стволовых клеток сердца [30]. Не менее важным свойством, способным обеспечить контроль над высвобождением БАВ и ЛВ, является скорость биodeградации скаффолда, которая зависит от свойств полимеров, из которых он изготавливается [31]. Также регуляция скорости биodeградации возможна посредством введения в состав скаффолдов ингибиторов протеолитических ферментов, таких как апротинин [32].

В настоящий момент не вызывает сомнения, что для создания DDS с возможностью точного количественного контроля высвобождаемого вещества

и времени его высвобождения необходимы новые носители. Основной задачей исследователей является получение систем доставки с определенной архитектурой и физико-химическими свойствами, которые способны регулировать профиль высвобождения веществ для лечения конкретных повреждений. Системы доставки веществ также должны соответствовать определенным характеристикам, в том числе обладать биосовместимостью, регулируемой скоростью биodeградации, механической стабильностью, отсутствием цитотоксичности и влияния вещества на структуру матрицы носителя [33]. Вышеперечисленные требования не отличаются от требований, предъявляемых к скаффолдам. Поэтому скаффолды рассматривают как особый класс современных локализованных систем доставки веществ с регулируемыми свойствами [5]. В то же время при рассмотрении скаффолдов как систем доставки БАВ и ЛВ необходимо учитывать, что это не просто «контейнер» для переноса веществ, а сложная интегральная многофункциональная система, задачей которой является обеспечение оптимальных условий для регенеративного процесса.

Классификация систем доставки веществ на основе скаффолдов

Существует несколько подходов к классификации систем доставки веществ. Один из них предполагает деление DDS на две основные группы: неконтролируемые и контролируемые. Первые характеризуются тем, что скорость высвобождения вещества зависит от физико-химических свойств материалов носителя [34]. Например, высвобождение веществ из обычных полимерных частиц обычно контролируется диффузным механизмом и деградацией матрицы. В контролируемых системах выход вещества может регулироваться посредством взаимодействия материала носителя и его окружения (pH, концентрация ферментов в раневом ложе, температура, интенсивность падающего света). Также при изменении параметров структуры носителя возможно создание контролируемой системы доставки веществ из неконтролируемой [35, 36].

Наиболее распространенной классификацией систем доставки является их деление, основанное на способе взаимодействия вещества с носителем – скаффолдом. Выделяют два основных типа связывания: нековалентное и ковалентное [37]. Нековалентные взаимодействия веществ со скаффолдом часто используются для размещения БАВ и ЛВ на носителе. Нековалентные взаимодействия могут реализовываться посредством пассивной адсорбции вещества на поверхности скаффолда, физического захвата молекул вещества в скаффолде-носителе путем образования водородных связей, ионных и гидрофобных взаимодействий за счет сил Ван-дер-Ваальса [38].

Адсорбция веществ на поверхности структуры скаффолдов считается одним из самых доступных методов организации DDS. Высвобождение молекул вещества, загруженного адсорбционным методом, осуществляется путем десорбции и биодеградации скаффолда. Кинетика высвобождения вещества имеет высокую степень зависимости от свойств материала носителя и самого вещества [39]. Основными недостатками данных систем доставки БАВ и ЛВ являются недостаточный контроль кинетики высвобождения и низкий уровень эффективности их загрузки. Такие системы доставки характеризуются взрывным характером высвобождения, за которым следует выход веществ, опосредованный процессом биодеградации скаффолда.

Способ физической инкапсуляции/иммобилизации веществ в скаффолд с целью создания DDS заключается в смешивании БАВ и ЛВ с полимерами до их гелеобразования или отверждения, то есть до формирования трехмерной структуры носителя [40]. Для создания таких скаффолдов используют природные и синтетические полимеры, такие как коллаген, фибрин, хитозан и полилактид. Ключевое преимущество физической иммобилизации заключается в том, что в процессе включения вещества в скаффолд не используются агрессивные химические вещества, что снижает риск потери активности БАВ и ЛВ. Так, в обзоре S. Huang и соавт. обсуждается ряд кардиологических скаффолдов на основе различных материалов, нагруженных посредством физической инкапсуляции факторами роста и продемонстрировавших выраженный проангиогенный потенциал в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [41].

Ионное комплексообразование представляет собой один из вариантов нековалентной иммобилизации веществ в DDS. Оно базируется на создании полиионных комплексов из молекул веществ, функционализирующих скаффолд, с различными изoeлектрическими точками заряженных структурообразующих молекул материала скаффолда. Одним из примеров данного вида транспорта является использование полиэлектролитной многослойной пленки, например в качестве носителя для BMP-2, применение которой увеличивает скорость заживления кости [42]. Однако в некоторых случаях образование ионных комплексов может сопровождаться уменьшением биологической активности иммобилизованного вещества.

Частным случаем нековалентного связывания является аффинное связывание – иногда его выделяют в отдельный тип [38]. Ряд полимеров, таких как фибрин, обладают специфическими биологическими сайтами, имеющими высокую степень сродства с определенными участками молекул БАВ или ЛВ. Как правило, системы DDS, основанные на аффинном связывании, имеют более устойчивый профиль высвобождения по сравнению с DDS

с нековалентным связыванием. Этот метод включения физиологичен и на сегодняшний день позиционируется как один из наиболее подходящих для доставки БАВ. Например, FGF-2 и VEGF связываются с фибрином и контролируемая доставка из фибриновых гидрогелей усиливает их влияние на пролиферацию эндотелиальных клеток и реперфузию крови после инфаркта миокарда или ишемии конечностей [37].

Ковалентная иммобилизация представляет собой химическое взаимодействие биологически активных веществ с матрицей с образованием ковалентных связей. Как правило, для осуществления данного подхода к доставке БАВ и ЛВ важно, чтобы молекулы содержали реакционноспособные функциональные группы, например тиолы, акрилаты, азиды. Ковалентное связывание вещества со скаффолдом применяется не так широко, однако данный способ иммобилизации необходим, если молекулы загружаемого вещества не способны к нековалентному взаимодействию с материалом скаффолда или эффективность нековалентной загрузки крайне низкая. Известно, что данный метод может обеспечить длительное высвобождение БАВ. Кинетика выхода вещества в данном случае будет реализовываться гидролизом или клеточно-опосредованным ферментативным расщеплением. Одним из положительных свойств ковалентной иммобилизации является контроль над количеством и распределением веществ в составе скаффолда [43]. Однако у данного подхода конструкций имеются недостатки, которые связаны со сложностью и высокой стоимостью его реализации. Также ковалентная иммобилизация может привести к конформационным нарушениям молекул БАВ и ЛВ, что может существенно повлиять на их биологическую активность.

Разнообразие вышеперечисленных DDS дает исследователям возможность широкого выбора способов загрузки веществ в скаффолды. В то же время каждый из способов имеет преимущества и недостатки. Последнее не позволяет получить желаемый результат, особенно когда в систему необходимо ввести несколько веществ для доставки. Разработка более совершенных подходов к доставке веществ является одним из ведущих направлений в области DDS. Один из возможных вариантов оптимизации – комбинирование способов загрузки веществ в носитель.

H. Awada и соавт., разработали пространственно-временную систему доставки факторов роста и продемонстрировали ее высокую эффективность на модели инфаркта миокарда у крыс. При создании DDS авторы руководствовались физиологической потребностью ФР при регенеративном процессе и восстановлении функциональной активности тканей сердечной мышцы. Так, для ангиогенеза

на ранней стадии необходим VEGF, инициирующий образование неососудов, в то время как PDGF-BB нужен позднее для стабилизации новообразованных сосудов. Чтобы добиться последовательного высвобождения факторов, исследователи инкапсулировали VEGF в фибриновый гель, а PDGF – в коацерват на основе гепарина, который распределялся в том же фибриновом геле. Показано, что комбинированная система обеспечивала быстрое высвобождение VEGF с последующим медленным и продолжительным высвобождением PDGF [44].

Двухфазные системы доставки веществ в тканевой инженерии

Особое место среди различных подходов к доставке биологически активных веществ занимают двухфазные системы, которые основаны на включении в состав скаффолда наноразмерных частиц, нагруженных необходимыми для регенерации веществами. Двухфазные системы доставки имеют несколько преимуществ, отличающих их от других систем. Наночастицы могут быть загружены одним или несколькими веществами и инкапсулированы в скаффолд. Малый размер и большая удельная поверхность обеспечивают высокую эффективность загрузки веществ. Состав и физико-химические свойства позволяют защитить соединения, загруженные в частицы, от действия ферментов и других агрессивных агентов в раневом ложе.

Одним из преимуществ использования наночастиц является возможность точного контроля их поведения посредством внешних стимулов, таких как магнитные поля [45]. Они обеспечивают пространственно-временной контроль высвобождения веществ, создавая благоприятные условия для клеточных событий внутри скаффолда. В некоторых случаях частицы влияют на физико-механические свойства скаффолда, например повышают механическую прочность конструкта [46]. Наночастицы могут иметь различный состав, размер, форму, поверхностный заряд. Возможно создание частиц с низкой цитотоксичностью, хорошей биосовместимостью, способностью доставлять плохо растворимые вещества. Разрабатываются наночастицы, чувствительные к различным физико-химическим факторам, например магнитному полю, температуре, ферментам, pH и свету.

Несомненным преимуществом использования наночастиц в тканевой инженерии является возможность введения в их состав метки (флуоресцентной, радиоактивной), которая позволяет на этапе доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*) оценить ряд дополнительных параметров, в том числе отследить судьбу самих частиц или клеток, в которые они способны проникать [47]. Потенциал формирования наночастиц с заданными характеристиками чрезвычайно высок, что обеспечивает индивидуальный

подход при формировании DDS [48].

Наночастицы могут быть классифицированы по нескольким критериям: состав, морфология, структура, технология изготовления и др. В зависимости от источника и материала наночастицы могут быть разделены на углеродные, металлические, керамические, полимерные, полупроводниковые и липидные [49]. По морфологии, которая может определять макроскопическое поведение частиц и эффективность их использования в качестве носителей веществ, наночастицы можно разделить на наносферы, нанокапсулы, полимерсомы, дендримеры, микросферы, липосомы, наногели и др. [50, 51]. Методы изготовления частиц можно разделить на механические, химические и биологические синтезы. Среди технологий подготовки наночастиц наиболее распространены различные формы эмульгирования, нанопреципитация, высаливание и диализ, золь-гель метод, радиочастотный (RF) плазменный метод, импульсный лазерный метод, термолиз и метод сжигания раствора [49, 52, 53]. Следует отметить, что иммобилизация наночастиц в скаффолдах как правило реализуется посредством способов, которые были описаны ранее для иммобилизации БАВ и ЛВ (нековалентное и ковалентное связывание).

Использование наночастиц с целью создания двухфазных DDS нашло широкое применение в тканевой инженерии. Разрабатываются сложные системы контролируемой локальной доставки веществ с индивидуальными контролируемыми свойствами для различных тканей организма. Например, известно, что возрастная дегенерация структуры сетчатки глаза в первую очередь связана с инвазией аномальных кровеносных сосудов из сосудистой оболочки в сетчатку, называемой неоваскуляризацией сосудистой оболочки. Основной стратегией лечения в таких случаях является подавление ангиогенеза.

T.W. Lin и соавт. предложили использовать модифицированный плазмой полидиметилсилоксановый скаффолд с иммобилизованными липосомами, нагруженными ламинином и дексаметазоном. На верхнюю поверхность скаффолда ковалентно прививали липосомы с ламинином и использовали ее для культивирования пигментных эпителиальных клеток сетчатки. Чтобы достичь цели ингибирования ангиогенеза, нижнюю поверхность скаффолда загружали дексаметазон-содержащими липосомами через связь «биотин – стрептавидин». Авторы продемонстрировали, что высеянные на верхней поверхности скаффолда клетки могут пролиферировать, экспрессировать нормальные RPE-специфичные гены и сохранять свой фенотип. В то же время нижняя поверхность скаффолда была способна подавлять индуцированный окислительным стрессом ангиогенез, что проявлялось в снижении секреции VEGF клетками и подавлении васкуляризации [54].

Y. Li и соавт. разработали двухфазную систему DDS для регенерации костной ткани на основе скаффолда из поликапролактона и липосом с аспирином. В эксперименте на мышах показана более выраженная остеоиндуктивность скаффолдов, нагруженных липосомами с аспирином, по сравнению с только поликапролактоновыми скаффолдами [55].

Другие исследователи предложили DDS для тканевой инженерии крупных дефектов кости на основе коллагена и наночастиц, нагруженных дексаметазоном [56]. Достаточно часто наночастицы DDS нагружают антибиотиками, что позволяет предотвратить потерю их биологической активности и ускоренное выведение клубочковой фильтрацией. В результате антибиотик достигает более высокой концентрации в месте действия, сохраняя при этом системную концентрацию на минимальном уровне, что снижает риск неблагоприятных побочных эффектов [31].

Таким образом, двухфазные системы доставки веществ – одно из наиболее перспективных направлений в тканевой инженерии и скаффолд-технологиях. Их дальнейшее развитие, вероятно, будет связано с продолжением исследований многофакторной доставки соединений, поскольку такой подход к доставке веществ позволяет получить более выраженный результат применения БАВ и ЛВ для стимуляции регенеративного процесса.

Заключение

Несмотря на разнообразие систем доставки веществ, многие из них не способны обеспечить точную дозировку высвобождаемых БАВ и ЛВ в органе-мишени, пролонгированный эффект высвобождения доставляемых веществ и сохранить их биологическую активность. При этом использование некоторых систем доставки может сопровождаться

побочными эффектами и токсичностью, обусловленной системным поглощением веществ. Применение продуктов тканевой инженерии – скаффолдов – в качестве систем контролируемой доставки веществ позволяет преодолеть эти проблемы. DDS на основе скаффолд-технологий относятся к локальным системам доставки БАВ и ЛВ. Последнее предполагает более высокую концентрацию доставляемых веществ в поврежденные ткани и их контролируемый выпуск.

Локальная доставка в определенной мере облегчает задачу защиты стабильности веществ и позволяет снизить системную токсичность, а также уменьшить ряд побочных эффектов благодаря небольшому системному поглощению. Следует отметить, что восстановление тканей является чрезвычайно сложным процессом: важно понимать этиологию каждого типа повреждений и разрабатывать системы доставки для персонифицированного лечения.

Для достижения этой цели необходимо комбинировать различные типы биоматериалов, БАВ и ЛВ с целью разработки композитных систем, способных доставлять ряд веществ с точной кинетикой высвобождения. По-нашему мнению, использование скаффолдов как систем контролируемой доставки веществ открывает широкие перспективы в лечении поврежденных тканей и органов.

Конфликт интересов

М.Н. Егорихина заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Мухина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Бронникова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения РФ в рамках государственного задания № АААА-А18-118052190095-5

Информация об авторах

Егорихина Марфа Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8815-9651

Мухина Полина Алексеевна, магистрант второго года обучения кафедры молекулярной биологии и иммунологии института биологии и биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0654-2631

Бронникова Ирина Ивановна, магистрант второго года обучения кафедры молекулярной биологии и иммунологии

Author Information Form

Egorikhina Marfa N., Ph.D, senior researcher at the Laboratory of Regenerative Medicine at the Institute of Biomedical Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8815-9651

Muhina Polina A., 2-year master's student at the Department of Molecular Biology and Immunology, Institute of Biology and Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0654-2631

Bronnikova Irina I., 2-year master's student at the Department of Molecular Biology and Immunology, Institute

института биологии и биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3732-4896

Вклад авторов в статью

ЕМН – существенный вклад в концепцию исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МПА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БIII – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

EMN – significant contribution to the concept of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MPA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BII – significant contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Park U., Kim K. Multiple growth factor delivery for skin tissue engineering applications. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2017; 22 (6): 659–670. doi:10.1007/s12257-017-0436-1
2. Azevedo H.S., Pashkuleva I. Biomimetic supramolecular designs for the controlled release of growth factors in bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 94: 63–76. doi:10.1016/j.addr.2015.08.003
3. Kim H.S., Sun X., Lee J.H., Kim H.W., Fu X., Leong K.W. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019; 146: 209–239. doi:10.1016/j.addr.2018.12.014
4. Davoodi P., Lee L.Y., Xu Q., Sunil V., Sun Y., Soh S., Wang C.H. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; 132: 104–138. doi:10.1016/j.addr.2018.07.002
5. Sarigol-Calamak E., Hascicek C. Tissue scaffolds as a local drug delivery system for bone regeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1078: 475–493. doi:10.1007/978-981-13-0950-2_25
6. Carmagnola I., Ranzato E., Chiono V. Scaffold functionalization to support a tissue biocompatibility. In: *Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds. Materials, Technologies and Applications.* Deng Y., Kuiper J., editors. Elsevier Ltd. 2018; p. 255–277. doi:10.1016/B978-0-08-100979-6.00011-2
7. Sane M.S., Misra N., Quintanar N.M., Jones C.D. Biochemical characterization of pure dehydrated binate amniotic membrane: role of cytokines in the spotlight. *Regen Med.* 2018; 13: 689–703. doi:10.2217/rme-2018-0085
8. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther.* 2017; 34 (3): 599–610. doi:10.1007/s12325-017-0478-y
9. Park J.W., Hwang S.R., Yoon I.S. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration. *Molecules.* 2017; 22 (8): 1–20. doi:10.3390/molecules22081259
10. Evrova O., Buschmann J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: a review. *Eur Cells Mater.* 2017; 34: 15–39. doi:10.22203/eCM.v034a02
11. Xu X., Zheng L., Yuan Q., Zhen G., Crane J.L., Zhou X., Cao X. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res.* 2018; 6 (2): 1–31. doi:10.1038/s41413-017-0005-4
12. Karaman S., Leppanen V.M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Dev.* 2018; 145 (14): 1–8. doi:10.1242/dev.151019
13. Bikle D.D., Tahimic C., Chang W., Wang Y., Philippou A., Barton E.R. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone.* 2015; 80: 79–88. doi:10.1016/j.bone.2015.04.036
14. Maddaluno L., Urwyler C., Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Dev.* 2017; 144 (22): 4047–4060. doi:10.1242/dev.152587
15. Seeger M.A., Paller A.S. The roles of growth factors in keratinocyte migration. *Adv Wound Care.* 2015; 4 (4): 213–224. doi:10.1089/wound.2014.0540
16. El Bialy I., Jiskoot W., Reza Nejadnik M. Formulation, delivery and stability of bone morphogenetic proteins for effective bone regeneration. *Pharm Res.* 2017; 34 (6): 1152–1170. doi:10.1007/s11095-017-2147-x
17. Kang J.M., Yoon J.K., Oh S.J., Kim B.S., Kim S.H. Synergistic therapeutic effect of three-dimensional stem cell clusters and angiopoietin-1 on promoting vascular regeneration in ischemic region. *Tissue Eng. (Part A).* 2018; 24 (7-8): 616–630. doi:10.1089/ten.tea.2017.0260
18. Russow G., Jahn D., Appelt J., Mardian S., Tsitsilonis S., J. Keller. Anabolic therapies in osteoporosis and bone regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018; 20 (1): 1–17. doi:10.3390/ijms20010083
19. Julier Z., Park A.J., Briquez P.S., Martino M.M. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater.* 2017; 53: 13–28. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056
20. Graiet H., Lokchine A., Francois P., Velier M., Grimaud F., Loyens M., Berda-Haddad Y., Veran J., Dignat-George F., Sabatier F., Magalon J. Use of platelet-rich plasma in regenerative medicine: technical tools for correct quality control. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2018; 4 (1): 1111–1115. doi:10.1136/bmjsem-2018-000442
21. Burnouf T., Strunk D., Koh M.B.C., Schallmoser K. Human platelet lysate: replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? *Biomaterials.* 2016; 76: 371–387. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.065
22. Ramaswamy Reddy S.H., Reddy R., Babu N.C., Ashok G.N. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: a review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018; 22 (3): 367–374.
23. Samadi P., Sheykhasan M., Khoshinani H.M. The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 43: 803–814. doi:10.1007/s00266-018-1293-9
24. Yuasa M., Yamada T., Taniyama T., Masaoka T., Xuetao W., Yoshii T., Horie M., Yasuda H., Uemura T., Okawa A., Sotome S. Dexamethasone enhances osteogenic differentiation of bone marrow-and muscle-derived stromal cells and augments ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *Plos One.* 2015; 10 (2): 1–23. doi:10.1371/journal.pone.0116462
25. Ortiz de Montellano P.R. Cytochrome P450-activated prodrugs. *Future Med Chem.* 2013; 5 (2): 213–228. doi:10.4155/fmc.12.197
26. Williams D.F. Challenges with the development of biomaterials for sustainable tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 1–10. doi:10.3389/fbioe.2019.00127

27. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold techniques and designs in tissue engineering functions and purposes: a review. *Adv Mater Sci Eng.* 2019; 2019: 1–13. doi:10.1155/2019/3429527
28. Bruzauskaite I., Bironaite D., Bagdonas E., Bernotiene E. Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes—different cell effects. *Cytotechnology.* 2016; 68 (3): 355–369. doi:10.1007/s10616-015-9895-4
29. Chen F.M., Zhang M., Wu Z.F. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. *Biomaterials.* 2010; 31 (24): 6279–6308. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.04.053
30. Sun Y., Han X., Wang X., Zhu B., Li B., Chen Z., Ma G., Wan M. Sustained release of IGF-1 by 3D mesoporous scaffolds promoting cardiac stem cell migration and proliferation. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49: 2358–2370. doi:10.1159/000493836
31. Dorati R., DeTrizio A., Modena T., Conti B., Benazzo F., Gastaldi G., Genta I. Biodegradable scaffolds for bone regeneration combined with drug-delivery systems in osteomyelitis therapy. *Pharmaceuticals.* 2017; 10 (4): 1–21. doi:10.3390/ph10040096
32. Muhleder S., Pill K., Schaupper M., Labuda K., Priglinger E., Hofbauer P., Charwat V., Marx U., Redl H., Holthöner W. The role of fibrinolysis inhibition in engineered vascular networks derived from endothelial cells and adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9 (1): 1–13. doi:10.1186/s13287-017-0764-2
33. Safari J., Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: nanotechnology of health design a review. *J Saudi Chem Soc.* 2014; 18 (2): 85–99. doi:10.1016/j.jscs.2012.12.009
34. Brudno Y., Mooney D.J. On-demand drug delivery from local depots. *J Control Release.* 2015; 219: 8–17. doi:10.1016/j.jconrel.2015.09.011
35. Kim S., Chen Y., Ho E.A., Liu S. Reversibly pH-responsive polyurethane membranes for on-demand intravaginal drug delivery. *Acta Biomater.* 2017; 47: 100–112. doi:10.1016/j.actbio.2016.10.006
36. Wei L., Chen J., Zhao S., Ding J., Chen X. Thermo-sensitive polypeptide hydrogel for locally sequential delivery of two-pronged antitumor drugs. *Acta Biomater.* 2017; 58: 44–53. doi:10.1016/j.actbio.2017.05.053
37. Mitchell A.C., Briquez P.S., Hubbell J.A., Cochran J.R. Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomater.* 2016; 30: 1–12. doi:10.1016/j.actbio.2015.11.007
38. Atienza-roca P., Cui X., Hooper G.J., Woodfield T.B.F., Lim K.S. Growth factor delivery systems for tissue engineering and regenerative medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1078: 245–269. doi:10.1007/978-981-13-0950-2_13
39. Draenert F.G., Nonnenmacher A.L., Kämmerer P.W., Goldschmitt J., Wagner W. BMP-2 and bFGF release and in vitro effect on human osteoblasts after adsorption to bone grafts and biomaterials. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 24 (7): 750–757. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02481.x
40. Wang Z., Wang Z., Lu W.W., Zhen W., Yang D., Peng S. Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications. *NPG Asia Mater.* 2017; 9 (10): e435. doi:10.1038/am.2017.171
41. Huang S., Yang Y., Yang Q., Zhao Q., Ye X. Engineered circulatory scaffolds for building cardiac tissue. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (20): 2312–2328. doi:10.21037/jtd.2017.12.92
42. Bouyer M., Guillot R., Lavaud J., Plettinx C., Olivier C., Curry V., Boutonnat J., Coll J.L., Peyrin F., Jossierand V., Bettega G., Picart C. Surface delivery of tunable doses of BMP-2 from an adaptable polymeric scaffold induces volumetric bone regeneration. *Biomaterials.* 2016; 104: 168–181. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.06.001
43. Venkanna A., Kwon O.W., Afzal S., Jang C., Cho K.H., Yadav D.K., Kim K., Park H.G., Chun K.H., Kim S.Y., Kim M.H. Pharmacological use of a novel scaffold, anomeric N,N-diarylamino tetrahydropyran: molecular similarity search, chemocentric target profiling, and experimental evidence. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 1–17. doi:10.1038/s41598-017-12082-3
44. Awada H.K., Johnson N.R., Wang Y. Sequential delivery of angiogenic growth factors improves revascularization and heart function after myocardial infarction. *J Control Release.* 2015; 207: 7–17. doi:10.1016/j.jconrel.2015.03.034
45. Fathi-Achachelouei M., Knopf-Marques H., Ribeiro da Silva C.E., Barthes J., Bat E., Tezcaner A., Vrana N.E. Use of nanoparticles in tissue engineering and regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7 (113): 1–22. doi:10.3389/fbioe.2019.00113
46. Tan H.L., Teow S.Y., Pushpamalar J. Application of metal nanoparticle-hydrogel composites in tissue regeneration. *Bioengineering.* 2019; 6 (17): 1–18. doi:10.3390/bioengineering6010017
47. Gao M., Chen J., Lin G., Li S., Wang L., Qin A., Zhao Z., Ren L., Wang Y., Tang B.Z. Long-term tracking of the osteogenic differentiation of mouse BMSCs by aggregation-induced emission nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8 (28): 17878–17884. doi:10.1021/acsami.6b05471
48. Tang Z., He C., Tian H., Ding J., Hsiao B.S., Chu B., Chen X. Polymeric nanostructured materials for biomedical applications. *Prog Polym Sci.* 2016; 60: 86–128. doi:10.1016/j.progpolymsci.2016.05.005
49. Hasan A., Morshed M., Memic A., Hassan S., Webster T.J., Marei H.E.S. Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 5637–5655. doi:10.2147/IJN.S153758
50. Ali Y., Alqudah A., Ahmad S., Abd Hamid S., Farooq U. Macromolecules as targeted drugs delivery vehicles: an overview. *Des Monomers Polym.* 2019; 22 (1): 91–97. doi:10.1080/15685551.2019.1591681
51. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., MacKiewicz N., Couvreur P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem Soc Rev.* 2013; 42 (3): 1147–1235. doi:10.1039/c2cs35265f
52. Herranz-Blanco B., Ginestar E., Zhang H., Hirvonen J., Santos H.A. Microfluidics platform for glass capillaries and its application in droplet and nanoparticle fabrication. *Int J Pharm.* 2017; 516 (1-2): 100–105. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.024
53. Jayaraman P., Gandhimathi C., Venugopal J.R., Becker D.L., Ramakrishna S., Srinivasan D.K. Controlled release of drugs in electrosprayed nanoparticles for bone tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 94: 77–95. doi:10.1016/j.addr.2015.09.007
54. Lin T.W., Chien Y., Lin Y.Y., Wang M.L., Yarmishyn A.A., Yang Y.P., Hwang D.K., Peng C.H., Hsu C.C., Chen S.J., Chien K.H. Establishing liposome-immobilized dexamethasone-releasing PDMS membrane for the cultivation of retinal pigment epithelial cells and suppression of neovascularization. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 1–17. doi:10.3390/ijms20020241
55. Li Y., Bai Y., Pan J., Wang H., Li H., Xu X., Fu X., Shi R., Luo Z., Li Y., Li Q., Fuh J.Y.H., Wei S. A hybrid 3D-printed aspirin-laden liposome composite scaffold for bone tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2019; 7: 619–629. doi:10.1039/C8TB02756K
56. Chen Y., Chen S., Kawazoe N., Chen G. Promoted angiogenesis and osteogenesis by dexamethasone-loaded calcium phosphate nanoparticles/collagen composite scaffolds with microgroove networks. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1–12. doi:10.1038/s41598-018-32495-y

Для цитирования: М.Н. Егорихина, П.А. Мухина, И.И. Бронникова. Скаффолды как системы доставки биологически активных и лекарственных веществ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (1): 92–102. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102

To cite: M.N. Egorikhina, P.A. Muhina, I.I. Bronnikova. Scaffolds as drug and bioactive compound delivery systems. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (1): 92–102. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-92-102