

**Анастасія ПРОЗОР**, студентка,

**Олена БЕСПАЛОВА**, канд. біол. наук, доц.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»,  
м. Київ, Україна, e-mail: prozzora@gmail.com, e.bespalova25.05@gmail.com

## БІОМАТЕРІАЛИ В УРОЛОГІЇ

**Анотація.** Урологічні вироби такі, як катетери і стенти, незмінно використовуються у лікуванні пацієнтів, але з певними наслідками. Для забезпечення менш болючого лікування і максимальної продуктивності лікувального процесу, ведуться дослідження у покращенні біоматеріалів і модифікуванні уже існуючих виробів, звертаючи особливу увагу на запобігання утворення бактеріальної плівки і інкрустацій. У роботі надано актуальні способи вирішення згаданих проблем.

**Ключові слова:** біоматеріали, урологія, інкрустація, тканинна інженерія, «засівна» методологія, «безпосівна» методологія, скафолд.

**Актуальність дослідження.** У Європі приблизно 5 мільйонів пацієнтів піддаються катетеризації під час лікування. Серед людей, що піддаються катетеризації довше 28 днів, 50 % стикаються з проблемою інкрустації і інфекції [2]. Важливою проблемою сучасності є стійкість мікроорганізмів до антибіотиків і багатокомпонентного лікування. Катетеризація пацієнта потребує супроводжуючої медикаментозної профілактики запалення і інкрустації. Для попередження побічних ефектів від профілактики інфекції, потрібні нові шляхи подолання таких проблем, як утворення кристалічної біоплівки і формування інфекції при катетеризації.

**Мета дослідження** – охарактеризувати основні способи запобігання розвитку інкрустацій і інфекцій під час використання урологічних виробів.

Існує багато потенційних ускладнень, які виникають внаслідок розміщення біоматеріалу в сечовивідних шляхах. З них, інкрустація є важливим ускладненням, яка обмежує довгострокове розміщення біоматеріалів у сечовивідних шляхах [9]. Відкладення інкрустації може відбуватися як в інфікованих, так і в стерильних системах. Спостерігаються деякі нові тенденції, такі як додатковий антимікробний захист покриттям і динамікою потоку; біорозкладні покриття, що вивільняють антимікробний агент; квазі незмивні поверхневі покриття, що доставляють ліки або антимікробний агент, а також менові вуглецеві та біорозкладні матеріали; бактеріофаги та фагові коктейлі, тощо. Майже всі вони знаходяться в стадії інтенсивних досліджень *in vitro*; лише деякі з них вивчалися на моделях тварин *in vivo* і на людях - жодного. Деякі з рідких інфузійних покриттів, вже протестовані на тваринних моделях, здаються найбільш близькими до клінічного застосування, але поки що жодне з них не було застосовано до сечовідних стентів [10].

Серед створення нових інженерних рішень є багато напрямків, включно з тканинною інженерією. Тканинна інженерія охоплює мультидисциплінарний підхід, спрямований на розробку біологічних замінників, призначених для відновлення та підтримання нормальної функції хворих або пошкоджених тканин. Для стійкого приживлення трансплантату є дві стратегії наповнення скафолду, зробленого переважно з натуральних речовин (альгінату або колагену). Перша «засівна» методологія передбачає розміщення у скафолді культивованих клітин саме перед його імплантацією. Друга «безпосівна» методологія передбачає використання скафолда з синтетичного або природнього матеріалу у первозданному вигляді як каркас для наростання нативних клітин [5].

Урологічні біоматеріали поділяються на ацелюлярні позаклітинні матриці (ПКМ) та синтетичні полімери. Екстрацелюлярні матриці це децелюляризовані, біосумісні, біодеградуючі біоматеріали, отримані з органів тварин. Синтетичні полімери відрізняються за хімічним складом, але можуть мати перевагу в тому, що їх можна надійно відтворюваності з точки зору виробництва [6]. Використовуючи їх, можна також дуже добре контролювати,

наприклад, розмір пор, пористість і механічні властивості. Полігліколева кислота (PGA), полімолочна кислота (PLA), полікапролактон (PCL) та їхні сополімери деградують шляхом гідролізу, і відповідні фрагменти можуть бути видалені через метаболічні шляхи. Існує ще один перспективний біоматеріал – натуральний шовк, позбавлений алергічного агенту – серцину. Фіброїн шовку, що залишився, має такі механічні особливості: залишається гнучким, має хорошу пластичність при обробці і регульовану біорозкладність. Всі його розміри пор, пористість і механічні властивості можна регулювати за допомогою зміни параметрів електроспінінгу та подальших процесів модифікації [11].

Для «безпосівної» технології розглядається природній біорозкладний ацелюлярний позаклітинний матрикс. Їх децелюляризують за допомогою послідовних механічних, хімічних та ферментативних процесів для досягнення мінімально імуногенного каркасу, але з залишком колагену, фібронектину, ламініну, глікозидглікану і факторів росту [6]. Речовини позаклітинного матриксу мають суттєвий позитивний вплив на регенеративну здатність утвореного трансплантату. На даний момент, в якості ПКМ в дослідженнях використовують біологічні полімери: підслизову оболонку тонкої кишки свиней та матрикс сечового міхура свиней/клітинний матрикс сечового міхура. Гістологічні препарати показали неабиякий потенціал: успішна васкуляризація і відновлення скоротливої функції сечового міхура, його сировиною і слизовою оболонкою [5].

Біорозкладні біоматеріали потребують складної судинної, іннерваційної та лімфатичної мереж, які наразі відсутні для заміщення великих дефектів сечостатевого тракту. Серед біорозкладних біоматеріалів розрізняють біологічні полімери, синтетичні полімери, гібридні біоматеріали [7]. Вплив мікрооточення пацієнта на імплантований урологічний біоматеріал слід повністю враховувати перед імплантацією будь-якого урологічного біоматеріалу. Навколишнє середовище механічні сили, рН, цитотоксичні агенти, сигнальні агенти та рівень кисню необхідно враховувати для ефективної регенерації тканин з урологічними біоматеріалами [1].

«Засівна» технологія більш ефективна: було отримано три шари сечового міхура, покращення його еластичності при каркасі і з полігліколевої кислоти, і з міхурового ПКМ. Успішним прикладом може слугувати створений стент з полімерним каркасом, засіяним хондроцитами [4]. Для «засівання» можна використовувати різні аутологічні клітини. На даний момент використовують клітини-попередники епітелію (ЕК), гладком'язові клітини (ГМК) і стовбурові клітини [11]. За будь-якої технології створення трансплантату, все ще існує деяка непередбачуваність результату. На якість результату впливає утворення нової кровоносної системи, на яку має сильний вплив дизайн скафолду. Один з підходів, який в даний час є попередня васкуляризація регенеративного біоматеріалу з добре сформованою мережею капілярів перед імплантацією *in vivo* за допомогою технології 3D біопрінтингу. Розроблена технологія з використанням волокон агарози для виготовлення мікроканалних мереж, заселених ендотеліальними клітинами. Цитотоксична дія сечі та наявність уропатогенів у верхніх і та нижніх відділах пригнічують прогресування урологічних біоматеріалів [6]. Фактор росту фібропластів, фактор росту тромбоцитів і фактор росту ендотелію судин, що вбудовані в скафолд, викликають локальний ангіогенез. Завдяки застосуванню термоіндукованого фазового розділення, що дозволило отримати високопористу конструкцію, був створений скафолд з біорозкладної еластомерної полі(естеруретан)сечовини, який продемонстрував контрольоване вивільнення фактору росту фібропластів. Це сприяє захисту скафолду від передчасної деградації і інактивації [7].

У роботі [6] сказано про вдалий досвід застосування стовбурових клітин жирової тканини, культивованих на матриксі сечового міхура, для збільшення сечового міхура кроликів. Результати продемонстрували регенерацію гладких м'язів, уротелію та нервів у збільшеній тканини; однак нервові пучки і гладком'язові волокна були погано організовані. Регенерація сечового міхура таким способом на 25% ефективніша за використання лише трансплантату матриксу сечового міхура. Заповнення скафолду також можливе

стовбуровими клітинами, отриманими з сечі, які гіпотетично мають більшу стійкість до сечі через урологічне походження. Результати показали демонстрацію поверхневих маркерів, які асоціюються з МСК та перицитами, вдалу диференціацію в уротеліальні клітини. Уротеліально-диференційовані стовбурові клітини, отримані з сечі експресують уротеліально-специфічні гени та білки такі як уроплакін-Ia і -III, цитокератин (СК)-7, СК-13. Також частина клітин, диференційованих в гладкі м'язи продукувала специфічні для цієї тканини речовини:  $\alpha$ -гладком'язовий актин, десмін та міозин [6].

Розробка поверхнево покриття – це наступний крок на шляху до боротьби з інфекціям та інкрустацією, пов'язаних з урологічними імплантатами. Основна причина інкрустації – синтез уреаз бактеріями інфікованої сечі. Через гідроліз сечовини під дією ферменту уреаз рН сечі підвищується, що призводить до осадження і стабілізації кальцію і магнію в матриці біоплівки, утворюючи магній-амоній-фосфат та гідроксиапатит кальцію [8]. *Proteus mirabilis* відіграє домінуючу роль у процесі інкрустації шляхом вироблення ферменту, що гідролізує сечовину в 6...10 разів швидше за фермент уреазу. Існує ймовірність того, що пошкодження клітин у відповідь на у відповідь на присутність біоматеріалів сечовивідних шляхів може бути важливим фактором у розвитку та прогресуванні інкрустації, оскільки багато біоматеріалів сечовивідних шляхів інкрустації, оскільки багато з цих регульованих білків також відомі своєю роллю у загоєнні ран. Для вирішення інфікування і інкрустації, урологічні вироби потрібно покривати певним шаром [9]. Для цього використовують гідрогелі (поліакриламід, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, полі-N-вінілпіролідон), антибіотичні речовини (ципрофлоксацин, срібло, нітрофуразон, міноциклін, рифампін), покриття з фосфорилхоліном, пентозаном полусульфат натрієм, полівінілпіролідон, антимікробні пептиди.

Серед антибіотичних речовин найбільше застосовується триклозан завдяки своїй здатності вбивати бактерії, захищеними біоплівками. Місцеве використання антибіотику веде до зниження утворення можливої резистентності. Найперспективніша заміна антибіотикам – це антимікробні пептиди. Вони є природними захисними пептидами, які контролюють імунну відповідь, стимулюють накопичення імунних клітин у місці інфекції, протизапальні та нейтралізуючі ендотоксини, стимулюють ангіогенез та прискорюють репарації ран [3]. Гідрогелева здатність поглинати воду завдяки поліаніонній структурі значно зменшує коефіцієнт тертя, підвищуючи біосумісність виробу. Проникність гідрогелю для води залежить від товщини покриття, в той час як водонасичення залежить від складу кополімеру і типу комономеру у гідрогелі [4].

### **Висновок**

Подальші дослідження біоматеріалів в урології необхідні. На даний момент, матеріали і методики загального користування мають свої недоліки, особливо у викликанні інфекцій і інкрустацій у хазяїна. Попередити утворення нальоту і кристалізації на урологічних засобах можна створенням поверхневого шару з антибіотичних речовин, антимікробних пептидів, гідрогелю, з матеріалу, що не дозволить бактеріям адгезуватися та створювати біоплівку. Також, можна змінити підхід у лікуванні урологічних хвороб і використовувати тканинну інженерію. Скафолди «безпосівної» технології з натуральних або синтетичних матеріалів утворюють матрицю для наростання нативних клітин і васкуляризації нооргану. Скафолди «посівної» технології лабораторно засіваються аутологічними клітинами (хондроцитами, гладенькими м'язами, стовбуровими клітинами).

### **Література**

1. Beiko DT Knudsen BE Watterson JD Cadieux PA Reid G. Denstedt JD. Urinary tract biomaterials. *The Journal of Urology*. 2004. Vol. 171, no. 6. P. 2438–2444. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125001.56045.6c>.
2. B.F. Gilmore, D.S. Jones, S.P. Gorman. Models for the assessment of biofilm and encrustation formation on urological materials. *Biomaterials and Tissue Engineering in Urology*. 2009. P. 59–81. URL: <https://doi.org/10.1533/9781845696375.1.59>.

3. Current material engineering strategies to prevent catheter encrustation in urinary tracts / Q. Yao et al. *Materials Today Bio*. 2022. Vol. 16. P. 100413. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100413>.
4. D'Addressi A., Vittori M., Sacco E. An Introduction to Biomaterials in Urology. *Urologia Journal*. 2013. Vol. 80, no. 1. P. 20–28. URL: <https://doi.org/10.5301/ru.2013.10767>.
5. Derek J. Matoka MD Earl Y. Cheng MD. Tissue engineering in urology. *Canadian Urological Association journal*. 2009. Vol. 3, no. 5. P. 403–408. URL: <https://doi.org/10.5489/cuaj.1155>.
6. N.F. Davis E.M. Cunnane M.R. Quinlan J.J. Mulvihill N. Lawrentschuk D.M. Bolton M.T. Walsh. *Biomaterials and Regenerative Medicine in Urology. Cell Biology and Translational Medicine*. 3rd ed. 2018.
7. Sharma S., Basu B. Biomaterials assisted reconstructive urology: The pursuit of an implantable bioengineered neo-urinary bladder. *Biomaterials*. 2022. Vol. 281. P. 121331. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121331>.
8. Ureteral stents: new ideas, new designs / A. Al-Aown et al. *Therapeutic Advances in Urology*. 2010. Vol. 2, no. 2. P. 85–92. URL: <https://doi.org/10.1177/1756287210370699>.
9. URINARY TRACT BIOMATERIALS / D. T. BEIKO et al. *Journal of Urology*. 2004. Vol. 171, no. 6 Part 1. P. 2438–2444. URL: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125001.56045.6c>.
10. Vladkova T. G., Staneva A. D., Gospodinova D. N. Surface engineered biomaterials and ureteral stents inhibiting biofilm formation and encrustation. *Surface and Coatings Technology*. 2020. Vol. 404. P. 126424. URL: <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126424>.
11. Xiang Yao Suna Fan Lujie Song Yaopeng Zhang. Role of angiogenesis in bladder tissue engineering. *Woodhead Publishing Series in Biomaterials* / ed. by Saeid Kargozar Masoud Mozafari. 2022. P. 463–490. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821867-9.00007-X>.