

УДК 617-089.844+57.089.2

DOI: 10.37482/2687-1491-Z070

ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОЧИЩЕННОГО ГОВЯЖЬЕГО СУХОЖИЛИЯ НА МОДЕЛИ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

*М.В. Гурин** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8234-4522>
*А.А. Венедиктов** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1606-479X>
*Ю.А. Глумскова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4082-7892>
*К.Г. Корнеева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-5245>

*ООО «Кардиоплант», ЗАО Научно-производственное предприятие «МедИнж»
(г. Пенза)

Повреждения сухожильно-связочного аппарата сильно ограничивают физическую активность человека. Особенно часто травмы появляются у физически здоровых людей, ведущих активный образ жизни, например у спортсменов. Для лечения подобных травм в ортопедии и травматологии прибегают к аутопластическим операциям или устанавливают протезы из синтетических или биологических материалов. Известные способы лечения, несмотря на эффективность, характеризуются рядом серьезных недостатков, часто ограничивающих их применение, поэтому поиск новых подходов и материалов для пластики связок является актуальной задачей. На сегодняшний день протезы из биотканей приобретают все больше преимуществ перед синтетическими аналогами. Наиболее перспективным сырьем для изготовления биологических протезов связок, благодаря его доступности в необходимом количестве и оптимальному размеру, являются телячьи сухожилия сгибателей и разгибателей пальцев. Цель данной работы – получение методики обработки ксеногенного сухожилия для изготовления протеза связки и оценка его биосовместимости на модели гетеротопической имплантации. Для изготовления протеза связки сырье подвергалось механической очистке и химико-физической обработке, а также обработке сверхкритическим флюидом углекислого газа с добавлением неионогенного поверхностно-активного вещества Tween 80, что в совокупности способствовало эффективной децеллюляризации и удалению других биологически активных компонентов с сохранением при этом физико-механических показателей и естественной фиброархитектоники нативного сырья. Биосовместимые свойства образцов протеза связки, изготовленных из телячьих сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев указанным методом, были оценены на модели гетеротопической имплантации в подкожную жировую клетчатку крысам. Полученные результаты подтвердили перспективность применения данного материала, обработанного предложенным способом, в клинической практике.

Ключевые слова: протез связки, говяжье сухожилие, биосовместимость, методика обработки ксенотрансплантата, децеллюляризация, сверхкритический флюид диоксида углерода, гетеротопическая имплантация.

Ответственный за переписку: Гурин Максим Вячеславович, адрес: 440035, г. Пенза, ул. Попова, д. 20А-40; e-mail: gmv7981@mail.ru

Для цитирования: Гурин М.В., Венедиктов А.А., Глумскова Ю.А., Корнеева К.Г. Оценка биосовместимости очищенного говяжьего сухожилия на модели гетеротопической имплантации // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 3. С. 327–334. DOI: 10.37482/2687-1491-Z070

Проблема повреждения сухожильно-связочного аппарата наиболее актуальна для физически активных людей, она ограничивает их деятельность и влияет на качество жизни [1]. Связки выполняют важнейшую роль в организме, скрепляя кости или органы. Они представляют собой полосы плотной соединительной ткани. Наибольшее значение в травматологии имеет передняя крестообразная связка (ПКС). Она состоит из коллагеновых волокон и направлена от бедренной к большеберцовой кости. Связка является главной структурой в коленном суставе, удерживая голень от смещения вперед и внутрь. Известно, что до 70–80 % всех повреждений опорно-двигательного аппарата составляют травмы коленного сустава. Разрыв ПКС – одно из наиболее частых следствий костно-мышечных травм [2], поэтому поиск методов лечения повреждений ПКС коленного сустава имеет высокую актуальность для травматологов-ортопедов.

На сегодняшний день существует много способов артроскопической пластики и ее технического оснащения. Перед специалистами четко стоит потребность определить преимущества, особенности и перспективы создаваемых технологий [3]. В настоящее время в артроскопической хирургии остается вопрос выбора трансплантата для пластики ПКС коленного сустава. Применяются ауто-, аллотрансплантаты и синтетические протезы ПКС. Из аутоканей наиболее пригодными для восстановления ПКС являются собственные сухожилия. В качестве аллотрансплантатов используются консервированные донорские сухожилия. Искусственные протезы связок изготавливаются из синтетических материалов, таких как капрон, лавсан, перилен, дакрон, полиэстер. При аутопластике повышается время оперативного вмешательства и степень травмированности пациента, а наличие донорской раны может вызвать дополнительные осложнения. Синтетические протезы также имеют недостатки: низкую способность к трансфор-

мации и быстрое увеличение дегенеративно-дистрофических изменений в коленных суставах. Вышеуказанных недостатков лишены биологические протезы, к преимуществам которых относятся: варибельность размеров и структуры, естественная архитектоника, снижение количества случаев послеоперационного артрофиброза, сокращение времени операции, возможность замены сразу нескольких связок. Однако использование алло- и ксенотрансплантатов связано с риском передачи инфекций, более выраженных аутоиммунных реакций и значительного снижения механических свойств, особенно в первые полгода применения. Перечисленные проблемы возникают, как правило, в связи с неполным удалением иммуногенных веществ, на которые после имплантации возникает ответная реакция организма реципиента [4]. Стоит обратить особое внимание на пластические материалы ксеногенного происхождения, в основе которых находится естественный белок соединительной ткани – коллаген. Биологические материалы обладают высокой схожестью по структуре с замещаемыми тканями организма, и наиболее перспективным направлением регенеративной медицины на сегодняшний день является разработка биоимплантатов на основе таких биотканей. Многие изделия уже успешно применяются в клинической практике, например децеллюляризованный ксеноперикард в реконструктивной хирургии [5, 6].

Для протеза связки, особенно крестообразной, требуется исходный материал с изначально высокими прочностными показателями, выдерживающий как минимум пороговые нагрузки, свойственные аналогичным связкам организма, и обладающий возможностью изготовления из него изделий с необходимыми для клиницистов размерами. Наиболее перспективный материал, отвечающий таким критериям, – сухожилие крупного рогатого скота.

При создании любых изделий из ксеногенных тканей приоритетным требованием явля-

ется биосовместимость. Один из методов создания тканевых имплантатов, применяемых в реконструктивно-восстановительной хирургии для улучшения репаративных процессов и обновления структурно-функциональных элементов в поврежденных тканях и органах, – обработка, обеспечивающая удаление либо разрушение клеток донора из имплантируемого образца (децеллюляризация), стабилизацию структуры ткани (консервирование), сохранение адекватных биомеханических свойств и стерильность материала. Большинство способов получения тканевых биоимплантов из ксеногенных тканей основаны на продолжительной обработке различными детергентно-энзимными и консервирующими растворами, такими как глутаровый альдегид, эпоксисоединения, гипо- и гипертоническими растворами, действие которых связано с разрушением иммуногенных компонентов. Благодаря этим способам достигается продление функциональной полноценности материалов в постимплантационный период [7, 8]. Известны способы обработки, в т. ч. говяжьего сухожилия, химико-физическими методами, включающими применение солевых растворов, циклов замораживания и размораживания, растворов перекиси водорода, растворов поверхностно-активных веществ, сахарного сиропа [9–11].

Стоит обратить внимание на использование сверхкритического флюида диоксида углерода (СКФ-СО₂) совместно с поверхностно-активными веществами (детергентами), такими как додецилсульфат и Tween 80, для полноценного удаления органических составляющих с сохранением естественной архитектоники и прочностных свойств материала [12]. Метод сверхкритической флюидной экстракции является весьма перспективным методом децеллюляризации ксеноматериала. Сверхкритический диоксид углерода – подходящая среда для извлечения ядер клеток и клеточных мембран из искусственной ткани. Он способен проникать очень глубоко в материал и воздействовать на

клетки. Ядра клеток удовлетворительно извлекаются из ткани в течение 1 ч [13]. Ряд исследований, посвященных применению в обработке биоматериала сверхкритического флюида углерода, говорят о его способности, помимо очистки, также стерилизовать материал, что является важным фактором предупреждения риска инфицирования реципиента через донорские ткани [14–16].

Цель данной работы – получение методики обработки ксеногенного сухожилия для изготовления протеза связки и оценка его биосовместимости на модели гетеротопической имплантации.

Материалы и методы

Выбор сырья и методика обработки материала. Для изготовления экспериментальных образцов протеза связки были использованы сухожилия сгибателей и разгибателей пальцев крупного рогатого скота (быков), прошедших ветеринарный контроль. Данный вид сырья оптимально подходит по диаметру для дальнейшего применения в клинической практике.

Сухожилия вырезались, механически обрабатывались от внешних пленок, тщательно промывались в дистиллированной воде. Далее материал делился на две группы – контрольную и опытную. Материал контрольной группы замораживали и лиофилизировали. Материал опытной группы обрабатывали по следующей схеме: выдерживали в растворе NaCl, замораживали и давали оттаять при комнатной температуре, потом помещали в сахарный сироп, затем в детергент Tween 80, извлекали и, не промывая с остатками детергента на материале, обрабатывали сверхкритическим флюидом диоксида углерода, по окончании обработки материал извлекали, затем помещали в раствор перекиси водорода, промывали и погружали в раствор глутарового альдегида, промывали дистиллированной водой до полного прекращения пенообразования, замораживали и сушили в лиофильной сушке, затем очищали сверхкритическим диоксидом углерода и стерилизовали оксидом этилена.

Материал после обработки представлял собой плотные по структуре волокнистые тяжи неровной формы, обладающие незначительной гибкостью и средним диаметром 0,5–0,8 мм (рис. 1).



Рис. 1. Говяжье сухожилие сгибателя пальцев после обработки по предложенной методике

Fig. 1. Bovine flexor tendon after treatment according to the proposed method

Методы исследования. В эксперименте использовали 6 самцов белых нелинейных крыс в возрасте 3 месяца массой 250–300 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при постоянном доступе к воде и пище, 12-часовой смене светового режима, с соблюдением этических норм содержания.

Из каждой группы образцов брали имплантаты размером 10×10 мм по 6 шт. Перед имплантацией образцы помещали в физиологический раствор не менее чем на 5 мин.

Операцию проводили под ингаляционным наркозом с диэтиловым эфиром (рис. 2). Образцы имплантировали в карманы, сформированные вдоль средней линии спины. Каждой крысе имплантировали 2 образца: слева – контрольные образцы, справа – опытные. Срок имплантации составил 1 месяц и 3 месяца.

После извлечения из животных образцы подвергались макроскопическому описанию и микроскопическому (гистологическому) исследованию (для сравнения степени биосовместимости) и резорбции. Гистологические исследования проводились по общепринятой методике методом фиксированных и окрашенных препаратов. Ткани фиксировали в нейтральном 7%-м формалине, проводили через батарею спиртов

возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали по Вейгерту–Ван Гизону. Используя микроскоп с цифровой фотонасадкой Sony разрешением 12 мегапикселей, проводили анализ образцов на наличие воспалительной реакции и биоинтеграцию и составляли общую картину по каждой группе образцов и по каждому периоду имплантации.

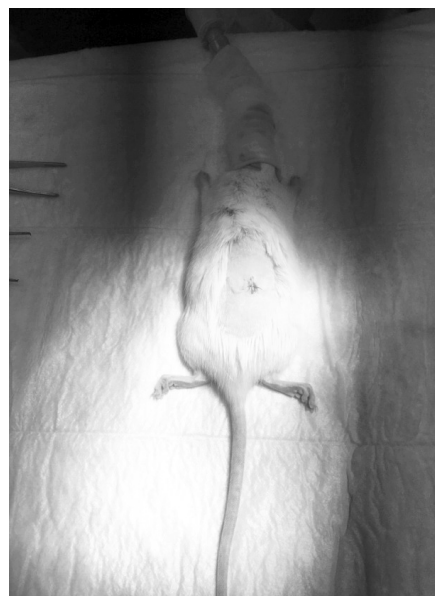


Рис. 2. Имплантация материала крысам (начальный этап операции)

Fig. 2. Implantation of the material into rats (initial stage of the operation)

Результаты. Образцы контрольной группы спустя 1 месяц имплантации (рис. 3) были изолированы соединительнотканной капсулой от окружающих тканей, обнаружены островки лимфогистиоцитарной инфильтрации и множественные лейкоциты, что указывает на присутствие воспалительной реакции. Процессы биодеградации были выражены слабо и проходили на поверхностях образцов. Биоинтеграции не происходило. Образцы опытной группы на гистологических срезах признаков воспалительной реакции не имели, клеточный состав был представлен преимущественно клетками фи-

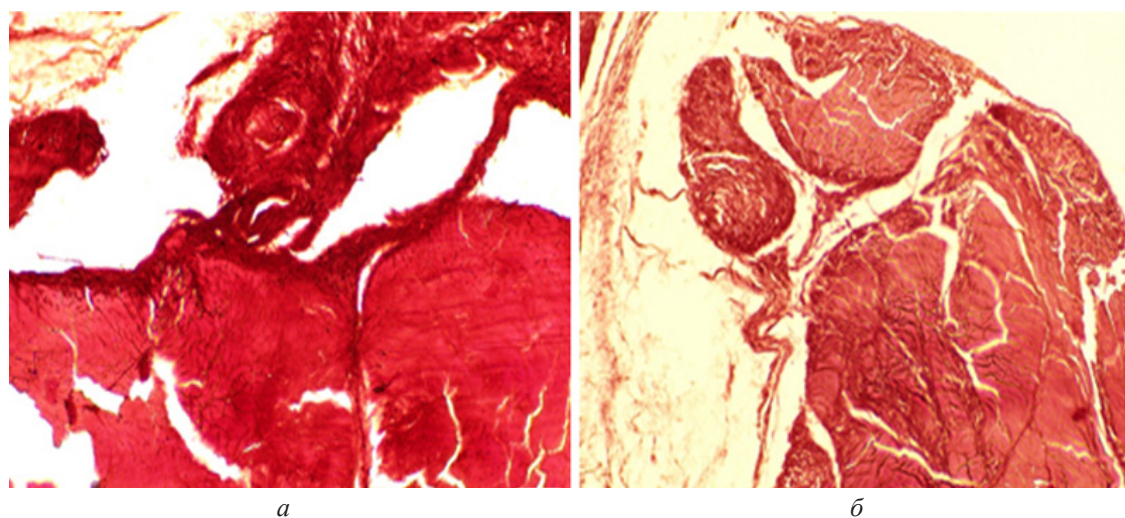


Рис. 3. Образцы спустя месяц после имплантации (окраска по Вейгерту–Ван Гизону): *a* – контрольная группа; *б* – опытная группа

Fig. 3. Specimens one month after the implantation (Weigert–Van Gieson’s stain)

бробластического ряда, обнаружены единичные лейкоциты, лимфогистиоцитарной инфильтрации не выявлено, образцы были изолированы от окружающих тканей тонкой соединительнотканной оболочкой, процессов биодеградации не наблюдалось, биоинтеграция на данном этапе имплантации происходила только в наружных слоях. Спустя 3 месяца после имплантации наблюдались, в общем, схожие результаты (рис. 4).

Обсуждение. На основании полученных результатов можно говорить о том, что образцы опытной группы (обработанные по предложенной методике) обладали гораздо большей биосовместимостью, чем контрольные образцы. Также было отмечено, что после обработки материал становится более стабильным (не замещается собственной тканью, не деградирует), ведет себя подобно синтетическим мате-

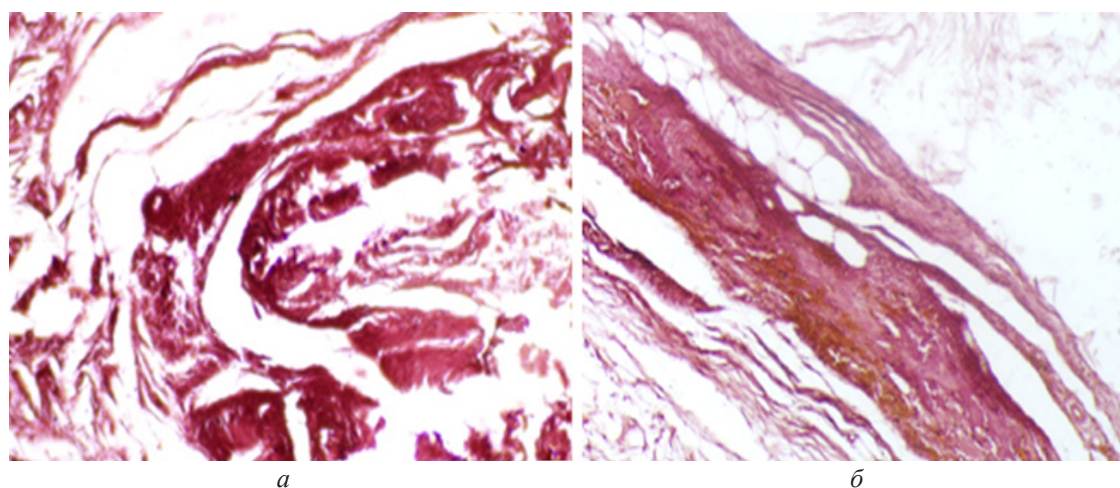


Рис. 4. Образцы спустя 3 месяца после имплантации (окраска по Вейгерту–Ван Гизону): *a* – контрольная группа; *б* – опытная группа

Fig. 4. Specimens three months after the implantation (Weigert–Van Gieson’s stain)

риалам, обладая при этом естественной структурой и прочностью. Применение данного метода обработки повышает биосовместимые свойства образцов материала по отношению к необработанным контрольным образцам.

Таким образом, оценка экспериментального материала позволила определить направле-

ние в создании методики обработки говяжьего сухожилия для достижения биосовместимых свойств. Выбранное направление позволяет продолжить работу для разработки протеза связки человека из доступного сырья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Макаров С.А., Сергиенко С.А. Растяжения связок, сухожилий и мышц // РМЖ. 2001. № 23. С. 1046.
2. Климов А.В., Глухов А.А. Повреждения передней крестообразной связки коленного сустава у спортсменов. Факторы риска и основные механизмы получения травмы // NovaInfo. 2018. Т. 1, № 91. С. 139–146.
3. Заяц В.В., Дулаев А.К., Дыдыкин А.В., Ульянов И.Н., Коломойцев А.В., Ковтун А.В. Анализ эффективности технологий артроскопической пластики передней крестообразной связки коленного сустава // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 77–82.
4. Рыбин А.В., Кузнецов И.А., Румакин В.П., Нетылько Г.И., Ломая М.П. Экспериментально-морфологические аспекты несостоятельности сухожильных ауто- и аллотрансплантатов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава в раннем послеоперационном периоде // Травматология и ортопедия. 2016. Т. 22, № 4. С. 60–75. DOI: [10.21823/2311-2905-2016-22-4-60-75](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-60-75)
5. Белов Ю.В., Лысенко А.В., Леднев П.В., Салагаев Г.И. Применение заплаты из децеллюляризованного ксеноперикарда в хирургии брахиоцефальных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. № 2. С. 31–34. DOI: [10.17116/kardio201811231-34](https://doi.org/10.17116/kardio201811231-34)
6. Сиваконь С.В., Девин И.В., Сретенский С.В., Чиж А.А., Космынин Д.А. Результаты применения протезов из ксеноперикарда в хирургическом лечении подкожных дегенеративных разрывов ахиллова сухожилия // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 128.
7. Манченко А.А., Михайлова И.П., Сандомирский Б.П. Морфология тканевой реакции у крыс при подкожной имплантации ксеноперикарда и створок аортального клапана свиньи, девитализированных криорадикационным способом // Клітинна та органна трансплантологія. 2016. Т. 4, № 1. С. 30–38.
8. Сергеевичев Д.С., Сергеевичева В.В., Субботовская А.И., Васильева М.Б., Докучаева А.А., Караськов А.М., Козлов В.А. Децеллюляризация как способ предотвращения активации иммунного ответа на аллогенные легочные клапаны сердца // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013. Т. 8, № 4. С. 55–60.
9. Патент № 2665366 Российская Федерация, МПК А61F 2/08 (2006.01), А61L 27/36 (2006.01), А61L 27/50 (2006.01). Ксеногенные имплантаты мягких тканей и способы изготовления и использования: № 2014150029: заявл. 14.03.2013: опубл. 29.08.2018 / Педросо Д., Эли М. 46 с.
10. Патент № 2607185 Российская Федерация, МПК А61F 2/00 (2006.01). Способ получения ксенотрансплантата для офтальмохирургии: № 2015139247: заявл. 15.09.2015: опубл. 10.01.2017 / Бикбов М.М., Халимов А.Р., Зайнутдинова Г.Х., Кудоярова К.И., Лукьянова Е.Э. 9 с.
11. Isidan A., Liu S., Li P., Lashmet M., Smith L.J., Hara H., Cooper D.K.C., Eksler B. Decellularization Methods for Developing Porcine Corneal Xenografts and Future Perspectives // Xenotransplantations. 2019. Vol. 26, № 6. Art. № e12564. DOI: [10.1111/xen.12564](https://doi.org/10.1111/xen.12564)
12. Бритиков Д.В., Чащин И.С., Хугаев Г.А., Бакулева Н.П. Девитализация аллогraftов сверхкритическим диоксидом углерода и детергентами. Экспериментальная оценка // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2019. Т. 20, № 5. С. 402–409. DOI: [10.24022/1810-0694-2019-20-5-402-409](https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-5-402-409)
13. Sawada K., Terada D., Yamaoka T., Kitamura S., Fujisato T. Cell Removal with Supercritical Carbon Dioxide for Acellular Artificial Tissue // J. Chem. Technol. Biotechnol. 2008. Vol. 83, № 6. P. 943–949. DOI: [10.1002/jctb.1899](https://doi.org/10.1002/jctb.1899)
14. Ribeiro N., Soares G.C., Santos-Rosales V., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., García-González C.A., Oliveira A.L. A New Era for Sterilization Based on Supercritical CO₂ Technology // J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2020. Vol. 108, № 2. DOI: [10.1002/jbm.b.34398](https://doi.org/10.1002/jbm.b.34398)

15. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Власов М.И. Стерилизация в сверхкритических средах // Сверхкрит. флюиды. Теория и практика. 2015. Т. 10, № 4. С. 11–17.

16. Perrut M. Sterilization and Virus Inactivation by Supercritical Fluids (a Review) // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 359–371. DOI: [10.1016/j.supflu.2011.07.007](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.07.007)

References

1. Makarov S.A., Sergienko S.A. Rastyazheniya svyazok, sukhozhiily i myshts [Sprains of Ligaments, Tendons and Muscles]. *RMZh*, 2001, no. 23, p. 1046.

2. Klimov A.V., Glukhov A.A. Povrezhdeniya peredney krestoobraznoy svyazki kolennogo sustava u sportsmenov. Faktory riska i osnovnye mekhanizmy polucheniya travmy [Anterior Cruciate Ligament Injuries in Athletes. Risk Factors and Main Mechanisms of Injury]. *NovInfo*, 2018, vol. 1, no. 91, pp. 139–146.

3. Zayats V.V., Dulaev A.K., Dydykin A.V., Ul'yanchenko I.N., Kolomoitsev A.V., Kovtun A.V. Analiz effektivnosti tekhnologiy artroskopicheskoy plastiki peredney krestoobraznoy svyazki kolennogo sustava [Analysis of Efficacy of Arthroscopic Plasty Technologies of Anterior Cruciform Ligament of Knee Joint Based on Anatomical Position of Autograft]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2017, vol. 176, no. 2, pp. 77–82.

4. Rybin A.V., Kuznetsov I.A., Rumakin V.P., Netyl'ko G.I., Lomaya M.P. Eksperimental'no-morfologicheskie aspekty nesostoyatel'nosti sukhozhil'nykh auto- i allotransplantatov posle rekonstruktsii peredney krestoobraznoy svyazki kolennogo sustava v rannem posleoperatsionnom periode [Experimental and Morphological Aspects of Failed Tendon Auto- and Allografts After ACL Reconstruction in Early Postoperative Period]. *Travmatologiya i ortopediya*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 60–75. DOI: [10.21823/2311-2905-2016-22-4-60-75](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-4-60-75)

5. Belov Yu.V., Lysenko A.V., Lednev P.V., Salagaev G.I. Primenenie zaplaty iz detsellyulyarizirovannogo ksenoperikarda v khirurgii brakhiotsefal'nykh arteriy [Decellularized Xenopericardial Patch in Supra-Aortic Vessels Repair]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2018, no. 2, pp. 31–34. DOI: [10.17116/kardio201811231-34](https://doi.org/10.17116/kardio201811231-34)

6. Sivakon' S.V., Devin I.V., Sretenskiy S.V., Chizh A.A., Kosmynin D.A. Rezul'taty primeneniya protezov iz ksenoperikarda v khirurgicheskom lechenii podkozhnykh degenerativnykh razryvov akhillova sukhozhiilya [Results of Application of Xenopericardial Prostheses in the Surgical Treatment of Subcutaneous Degenerative Achilles Tendon Ruptures]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 6, p. 128.

7. Manchenko A.A., Mikhailova I.P., Sandomirskay B.P. Morphology of Tissue Reaction in Rats After Subcutaneous Implantation of Porcine Pericardium and Aortic Valve Leaflets Devitalized by Cryoradiation. *Cell Organ Transplantol*, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 39–46.

8. Sergeevichev D.S., Sergeevicheva V.V., Subbotovskaya A.I., Vasil'eva M.B., Dokuchaeva A.A., Karas'kov A.M., Kozlov V.A. Detsellyulyarizatsiya kak sposob predotvrashcheniya aktivatsii immunnogo otveta na allogennyye legochnyye klapany serdtsa [Decellularization as a Prevention of Immune Response Activation to Allogeneic Pulmonary Valves]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 55–60.

9. Pedroso D., Eli M. *Xenogenic Soft Tissue Implants and Methods of Their Manufacture and Use*. Patent RF no. 2665366, 2018 (in Russ.).

10. Bikbov M.M., Khalimov A.R., Zaynutdinova G.Kh., Kudoyarova K.I., Luk'yanova E.E. *Method for Obtaining Xenografts for Ophthalmic Surgery*. Patent RF no. 2607185, 2017 (in Russ.).

11. Isidan A., Liu S., Li P., Lashmet M., Smith L.J., Hara H., Cooper D.K.C., Ekser B. Decellularization Methods for Developing Porcine Corneal Xenografts and Future Perspectives. *Xenotransplantations*, 2019, vol. 26, no. 6. Art. no. e12564. DOI: [10.1111/xen.12564](https://doi.org/10.1111/xen.12564)

12. Britikov D.V., Chashchin I.S., Khugaev G.A., Bakuleva N.P. Devitalizatsiya allograftov sverkhkriticheskim dioksidom ugleroda i detergentami. Eksperimental'naya otsenka [The Decellularization of Allografts with Supercritical Carbon Dioxide and Detergents. Experimental Data]. *Serdechno-sosudistye zabolvaniya. Byuleten' NTSSSkh im. A.N. Bakuleva RAMN*, 2019, vol. 20, no. 5, pp. 402–409. DOI: [10.24022/1810-0694-2019-20-5-402-409](https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-5-402-409)

13. Sawada K., Terada D., Yamaoka T., Kitamura S., Fujisato T. Cell Removal with Supercritical Carbon Dioxide for Acellular Artificial Tissue. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2008, vol. 83, no. 6, pp. 943–949. DOI: [10.1002/jctb.1899](https://doi.org/10.1002/jctb.1899)

14. Ribeiro N., Soares G.C., Santos-Rosales V., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., García-González C.A., Oliveira A.L. A New Era for Sterilization Based on Supercritical CO₂ Technology. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2020, vol. 108, no. 2. DOI: [10.1002/jbm.b.34398](https://doi.org/10.1002/jbm.b.34398)

15. Zalepugin D.Yu., Til'kunova N.A., Chernyshova I.V., Vlasov M.I. Sterilizatsiya v sverkhkriticheskikh sredakh [Sterilization in Supercritical Media]. *Sverkhkriticheskie flyuidy. Teoriya i praktika*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 11–17.

16. Perrut M. Sterilization and Virus Inactivation by Supercritical Fluids (a Review). *J. Supercrit. Fluids*, 2012, vol. 66, pp. 359–371. DOI: [10.1016/j.supflu.2011.07.007](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.07.007)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z070

*Maksim V. Gurin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8234-4522>
*Aleksey A. Venediktov** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1606-479X>
*Yuliya A. Glumskova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4082-7892>
*Kristina G. Korneeva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-5245>

*ООО Cardioplant, ZAO MedInzh Research and Production Enterprise
(Penza, Russian Federation)

EVALUATION OF THE BIOCOMPATIBILITY OF CLEANED BOVINE TENDON IN A HETEROTOPIC IMPLANTATION MODEL

Damage to the tendon-ligamentous apparatus places serious limitations on a person's physical activity. Injuries are especially common in physically healthy people leading an active lifestyle, such as athletes. To treat such injuries in orthopaedics and traumatology, autoplasmic operations are performed or prostheses made of synthetic or biological materials are installed. The known treatment methods, in spite of their effectiveness, have a number of serious drawbacks, which often limit their use. Therefore, the search for new approaches and materials for plastic ligaments is an urgent task. Today, biotissue prostheses are accumulating advantages over their synthetic counterparts. The most promising raw material for biological ligament prostheses, due to its availability in the required quantity and optimal size, is the flexor and extensor calf tendons. This paper aimed to develop a method for treating xenogenic tendon to manufacture ligament prostheses and assessing its biocompatibility in a heterotopic implantation model. To manufacture a ligament prosthesis, the raw material was subjected to mechanical cleaning and chemical-physical treatment, as well as treatment with supercritical carbon dioxide fluid with the addition of the nonionic surfactant Tween 80, which together contributed to effective decellularization and removal of other biologically active components, while maintaining the physical and mechanical parameters and natural fiberarchitectonics of native raw materials. The biocompatible properties of ligament prosthesis specimens made from the flexor and extensor calf tendons using this method were evaluated in a model of heterotopic implantation into the subcutaneous adipose tissue of rats. The results obtained confirm the promising use of this material, treated according to the proposed method, in clinical practice.

Keywords: *ligament prosthesis, bovine tendon, biocompatibility, method for treating xenografts, decellularization, supercritical carbon dioxide fluid, heterotopic implantation.*

Поступила 26.08.2020

Принята 26.02.2021

Received 26 August 2020

Accepted 26 February 2021

Corresponding author: Maksim Gurin, address: ul. Popova 20A-40, Penza, 440035, Russian Federation; e-mail: gmv7981@mail.ru

For citation: Gurin M.V., Venediktov A.A., Glumskova Yu.A., Korneeva K.G. Evaluation of the Biocompatibility of Cleaned Bovine Tendon in a Heterotopic Implantation Model. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 327–334. DOI: 10.37482/2687-1491-Z070