

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.28-77

П.А.Каралкин^{1,2}, А.А.Грядунова¹, Ф.Д.А.С.Перейра¹, В.А.Парфенов¹,
В.А.Касьянов^{3,4}, Е.А.Буланова¹, Е.В.Кудан¹, А.Д.Князева¹, Н.С.Сергеева²,
Ю.Д.Хесуани¹, В.А.Миронов¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ *IN VIVO* БИОСОВМЕСТИМОСТИ НАПЕЧАТАННОГО ПРОТЕЗА УШНОЙ РАКОВИНЫ

¹ Лаборатория биотехнологических исследований (зав. — канд. мед. наук В.А.Миронов), «3Д Биопринтинг Солюшенс», Москва; ² отделение прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский институт им. П.А.Герцена, филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии МЗ РФ (руков. — д-р биол. наук С.Н.Сергеева), Москва; ³ лаборатория биомеханики (зав. — проф. В.А.Касьянов), Рижский университет им. П.Страдиныша, Латвия; ⁴ лаборатория биомеханики (зав. — канд. техн. наук В.Витиныйш), Рижский технический университет, Латвия

Цель — изучить биосовместимость *in vivo* напечатанных полиуретановых небiodeградируемых протезов ушной раковины, покрытых и не покрытых дополнительным слоем волокнистого полиуретанового матрикса, путем их подкожной имплантации крысам и последующего гистологического и морфометрического анализа в различные сроки после имплантации.

Материал и методы. Полиуретановые протезы ушной раковины человека создавали на основе цифровой модели при помощи 3D-принтера и затем покрывали тонким слоем микроволокнистого полиуретана посредством технологии электро-спиннинга. Биосовместимость полученных конструкций изучали *in vivo* через 2 нед, 1 и 3 мес после их подкожной имплантации половозрелым самцам крыс линии Вистар (n=18). На гистологических срезах оценивали выраженность и характер реакции тканей, прилежащих к протезу. Морфометрический анализ включал измерение с помощью линейки толщины соединительнотканной капсулы, сформированной вокруг протеза. Оценивали также механические свойства всех образцов с использованием на лабораторной установке, оборудованной тензометрическим датчиком.

Результаты. Установлено, что подкожно имплантированные протезы наружной ушной раковины сохраняют свои размеры, форму и изначальные материальные свойства и вызывают образование тонкой соединительнотканной капсулы. Толщина капсулы постепенно увеличивалась в течение избранных сроков наблюдения с $17,6 \pm 2,3$ мкм к концу 2-й недели до $25,6 \pm 4,0$ мкм к концу 1-го месяца и до $45,0 \pm 5,0$ мкм к концу 3-го месяца. При отсутствии микроволокнистого полиуретанового покрытия наблюдались врастания богато васкуляризированной соединительной ткани с признаками воспаления через поры имплантата. При наличии дополнительного слоя полиуретана подобных врастаний и признаков воспаления обнаружено не было. Однако в зоне контакта подкожной рыхлой волокнистой соединительной ткани с полиуретановым покрытием наблюдалось образование гигантских многоядерных клеток.

Выводы. Разработанный небiodeградируемый полиуретановый протез ушной раковины обеспечивает удовлетворительную биосовместимость *in vivo* и долговременный косметический эффект.

Ключевые слова: тканевые реакции, биосовместимость *in vivo*, полиуретан, протез ушной раковины, 3D-печать

Микротия — наследственное заболевание, проявляющееся либо в полном отсутствии, либо в дефектах развития ушной раковины [5]. Существующие хирургические методы лечения микротии с использованием аутологичного реберного хряща инвазивны, дорогостоящи и не являются оптимальными [3]. С другой стороны — введенные в клиническую практику относительно недорогие полимерные протезы из пори-

стого полиэтилена (Porex, США) не изготавливаются индивидуально для больного и являются достаточно жесткими, что иногда вызывает нежелательные осложнения в виде повреждений кожи после имплантации [10]. Использование в тканевой инженерии биodeградируемых матрикс не гарантирует долговременный косметический эффект после имплантации [2]. В такой ситуации использование небiodeградируемых полимерных

Сведения об авторах:

Каралкин Павел Анатольевич (e-mail: pkaralkin@gmail.com), Грядунова Анна Александровна (e-mail: zharnitskaya_anna@mail.ru), Перейра Фредерико Давид Сена (e-mail: freddasp@gmail.com), Парфенов Владислав Александрович (e-mail: vapar@mail.ru), Буланова Елена Анатольевна (e-mail: bulanova@bioprinting.ru), Кудан Елизавета Валерьевна (e-mail: koudan@rambler.ru), Князева Алиса Дмитриевна (e-mail: knyazeva.a.d@yandex.ru), Хесуани Юсеф Джоржевич (e-mail: usefhesusani@yandex.ru), Миронов Владимир Александрович (e-mail: vladimir.mironov54@gmail.com), лаборатория биотехнологических исследований, «3Д Биопринтинг Солюшенс», 115409, Москва, Каширское шоссе, 68, стр. 2

Сергеева Наталья Сергеевна (e-mail: prognoz.06@mail.ru), отделение прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский институт им. П.А.Герцена, филиал «НМИРЦ» МЗ РФ, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Касьянов Владимир Александрович (e-mail: kasyanov@latnet.lv), лаборатория биомеханики, Рижский университет им. П.Страдиныша; лаборатория биомеханики, Рижский технический университет, LV-1658, Латвия, г. Рига, ул. Кальку, 1

протезов, обладающих оптимальными материальными свойствами, биосовместимостью и обеспечивающих желательный косметический эффект, представляется обоснованным подходом. Идеальный полимерный протез ушной раковины должен: а) иметь характерные для конкретного больного размеры и форму; б) иметь оптимальные биомиметические материальные свойства; в) не вызывать реакции на инородное тело в виде воспаления или капсулярной фиброзной контрактуры; г) главное — обеспечивать стабильный долговременный косметический эффект.

Мы предположили, что использование полиуретанового небиodeградируемого протеза ушной раковины будет во многом удовлетворять вышеописанным критериям. В предыдущих исследованиях мы продемонстрировали, что путем варьирования внутреннего дизайна протеза ушной раковины и, прежде всего, размеров его пор можно достичь оптимальных биомиметических материальных свойств, сопоставимых со свойствами натурального хряща ушной раковины человека [8]. Также мы показали, что напечатанный полиуретановый протез можно дополнительно оптимизировать путем нанесения тонкого полиуретанового покрытия при помощи метода электроспиннинга с целью улучшения биосовместимости [4]. Более того, при использовании тканевых сфероидов из первичной культуры фибробластов человека и анализе кинетики их прикрепления и расплывания на поверхности микроволокнистого полиуретанового матрикса были показаны оптимальная биосовместимость данного материала *in vitro* и отсутствие цитотоксичности [1, 9].

Цель настоящего исследования — изучить биосовместимость *in vivo* напечатанных полиуретановых небиodeградируемых протезов ушной раковины, покрытых и не покрытых дополнительным слоем волокнистого полиуретанового матрикса, путем их подкожной имплантации половозрелым самцам крыс и последующего гистологического и морфометрического анализа в различные сроки после имплантации.

Материал и методы. Биосовместимый полиуретан EG-85A (Lubrizol, США), разрешенный для клинического использования в США, был любезно предоставлен проф. Сюэнем Веном (Xuejun Wen, Университет дружества Вирджинии, США). Полиуретановые протезы ушной раковины были напечатаны с использованием 3D-принтера Wanhao Duplicator i3 (Wanhao, Китай) согласно цифровой модели отсканированного уха человека. Протезы с полиуретановым покрытием создавали путем дополнительного нанесения слоя микроволокнистого полиуретана методом электроспиннинга на специальной коммерческой установке Professional Electrospinning Machine (Yflow, Испания)¹.

В итоге формировали дополнительное покрытие протезов толщиной 80–100 мкм. Производили подкожную имплантацию ряда матриксов, полученных путем 3D-печати, различной формы и размеров, только на полиуретановой основе и на полиуретановой основе с дополнительным полиуретановым покрытием с целью последующего исследования их морфологических особенностей и прочностных характеристик. Подкожная имплантация выполнена 18 половозрелым самцам линии Вистар массой 190–210 г (ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, филиал «Андреевка») с соблюдением принципов и норм гуманного обращения с животными [Европейская конвенция ET/S 129 (1986) и директива 86/609 ESC работы с экспериментальными животными]. Стерилизацию материалов осуществляли гамма-облучением (15 кГр). Перед проведением эксперимента образцы с полиуретановым покрытием замачивали на 2 сут в изотоническом растворе хлорида натрия в соотношении 1:5, образцы без покрытия помещали в изотонический раствор на 1 ч непосредственно перед операцией. Оперативное вмешательство животным осуществляли под общей анестезией: премедикация — раствор атропина сульфата (Дальхимфарм, Россия) подкожно, анестезия — раствор ксилазина (Interchemie, Голландия) внутривенно, раствор золептила-100 (Virbac, Франция) внутримышечно. Под наркозом животным выбривали шерсть в области спины и обрабатывали кожу антисептиком экобриз (Мир дезинфекции, Россия). Далее для имплантации образцов животным делали поперечные кожные разрезы, формировали подкожные «карманы» и помещали в них имплантаты так, чтобы в дальнейшем они не соприкасались друг с другом. Далее разрезы ушивали рассасывающимся шовным материалом (Ethicon, США) и обрабатывали раневую поверхность антисептиком.

На всех этапах оперативного вмешательства и в динамике наблюдения проводили фотосъемку и архивирование данных. Крыс выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза через 2 нед, 1 и 3 мес после оперативного вмешательства (по 6 животных — по 3 в группах с имплантатами из материалов с покрытием и без него). Из области имплантации вырезали макропрепарат, в состав которого входил кожный лоскут с подлежащим биоматериалом в соединительнотканной капсуле. Размеры образцов (длину) измеряли цифровым штангенциркулем с точностью $\pm 0,01$ мм.

Механические свойства всех образцов напечатанной конструкции исследовали для оценки влияния нанесения слоя полиуретановых микрофибрилл методом электроспиннинга. Проводили испытания образцов на трехточечный изгиб на лабораторной установке Instron-3345 (Illinois Tool Works Inc., США), оборудованной тензометрическим датчиком. Образцы изготавливали в форме прямоугольного параллелепипеда с номинальными размерами 30×5×3 мм. В процессе испытания регистрировали диаграммы изгиба в координатах «нагрузка — перемещение», определяли модуль упругости, рассчитывали максимальный прогиб образца².

Морфологическое исследование. Извлеченные в разные сроки после подкожной имплантации полиуретановые конструкции фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине (pH 7,4) в течение 120 ч, после чего осуществляли проводку на гистопроцессоре карусельного типа Microm

¹ Подробная информация о параметрах процесса электроспиннинга может быть предоставлена авторами заинтересованным лицам при получении соответствующего запроса.

² Информация об использованных для расчетов формулах указанных параметров может быть предоставлена авторами заинтересованным лицам при получении соответствующего запроса.

STP-120 и станции заливки Microm EC 390-1 (Thermo Fisher Scientific, США) и заливали в парафин Paraplast Plus (Klinipath, Нидерланды) с температурой плавления +56 °С. Затем на микротоме Microm HM 340-E (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали серийные срезы толщиной 3 мкм, которые переносили на стекла Star-Frost (Kisker Biotech GmbH, Германия), окрашивали в автоматическом режиме гематоксилином — эозином (DAKO, США) на аппарате Microm HMS 740 (Thermo Fisher Scientific, США) и заключали в Bio-Mount (Bio Optica Milano S.P.A., Италия). Анализ полученных препаратов проводили посредством световой микроскопии на инвертированном микроскопе Eclipse Ti (Nikon, Япония), оснащённом цифровой фотокамерой. На гистологических срезах оценивали выраженность и характер реакции тканей, прилежащих к протезу. Морфометрический анализ включал измерение с помощью окулярной линейки толщины соединительнотканной капсулы, сформированной вокруг протеза. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы GraphPad Prism (Jla Хойя, США).

Результаты исследования. Полученные результаты показывают, что небиodeградируемые полиуретановые протезы ушной раковины (рис. 1) после подкожной имплантации на протяжении всех выбранных сроков исследования не вызывают дистрофических изменений в коже, а также сохраняют изначальную форму и размеры. Сразу после имплантации длина протеза составила $49,1 \pm 1,1$ мм, через 3 мес после имплантации его длина без покрытия — $49,3 \pm 1,6$ мм, через 3 мес после имплантации с электроспиннинговым покрытием — $49,6 \pm 2,3$ мм (рис. 2).

Гистологический и морфометрический анализы продемонстрировали умеренную реакцию на инородное тело в виде формирования относительно тонкой соединительнотканной капсулы (рис. 3, а–в). Толщина капсулы постепенно увеличивается в течение выбранных сроков наблюдения: к концу 2-й недели — $17,6 \pm 2,3$ мкм, 1-го месяца — $25,6 \pm 4,0$ мкм, 3-го месяца — $45,0 \pm 5,0$ мкм ($p < 0,001$).

Материальные свойства полиуретановых имплантатов на протяжении сроков эксперимента изменяются. Результаты испытаний и вычислений

показали, что у образцов с дополнительным покрытием и без него модуль упругости различается, однако наблюдалось сходство при записи диаграмм с характерными участками.

В то же время, были обнаружены существенные отличия в биосовместимости подкожных имплантатов, покрытых и не покрытых дополнительным слоем полиуретана. При отсутствии микроволокнистого полиуретанового покрытия в месте имплантации наблюдались врастания богато васкуляризированной соединительной ткани с признаками воспаления через поры имплантата (см. рис. 3, ж–з). При наличии дополнительного слоя полиуретана подобных врастаний соединительной ткани и признаков воспаления с экстравазацией клеток крови обнаружено не было (см. рис. 3, г–е). Однако в зоне контакта подкожной рыхлой волокнистой соединительной ткани с волокнами полиуретанового покрытия наблюдалось образование типичных гигантских многоядерных клеток (см. рис. 3, и).

Обсуждение полученных данных. Отсутствие выраженного воспаления и мелкоклеточной лимфоцитарной инфильтрации вокруг имплантированного под кожу полиуретанового протеза, равно как и интенсивного капсулярного фиброза и капсулярной контрактуры, свидетельствует об удовлетворительной биосовместимости

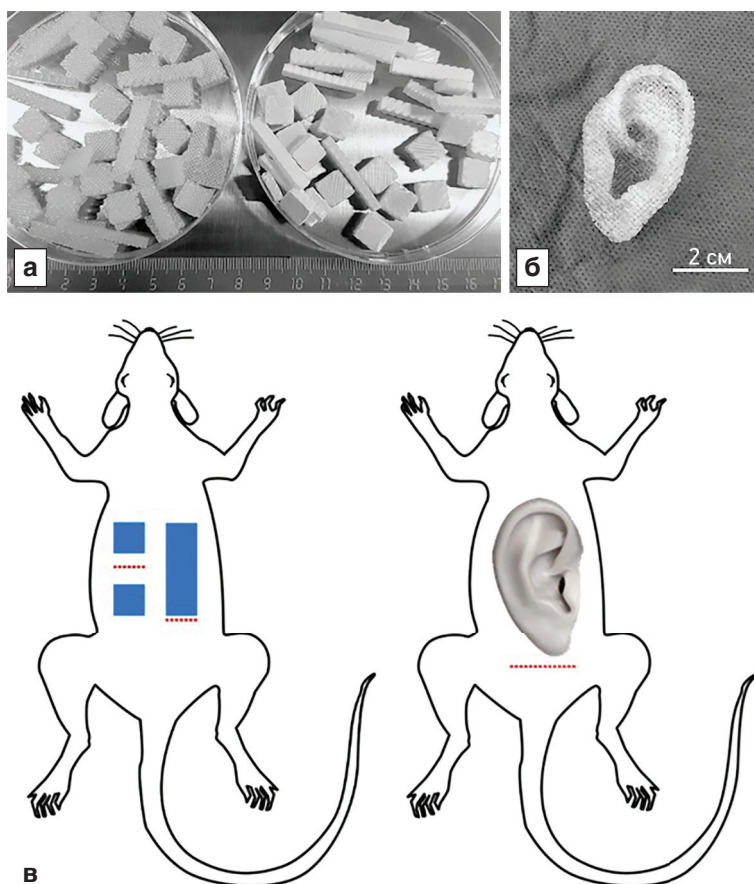


Рис. 1. Общий вид напечатанных на 3D-принтере полиуретановых конструкторов (а) и протеза ушной раковины (б).

в — схема подкожной имплантации 3D-конструкторов крысам. Пунктирные линии — области хирургических разрезов

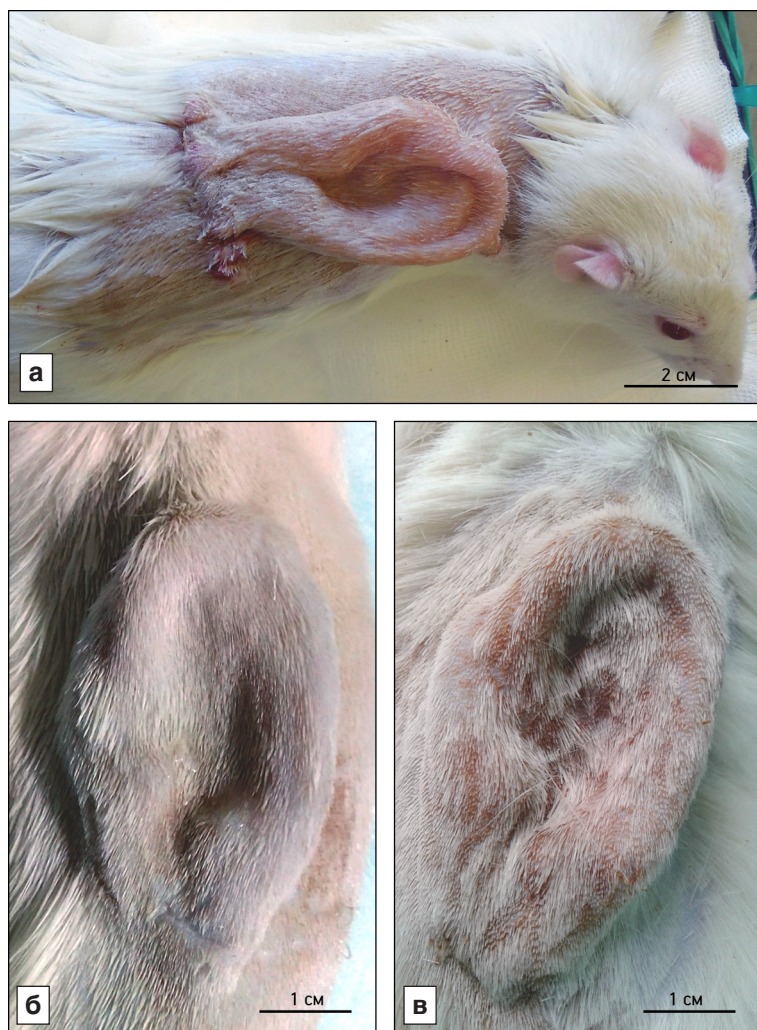


Рис. 2. Внешний вид небиodeградируемых полиуретановых протезов ушной раковины после подкожной имплантации крысам.

а — протез с мембраной, полученной методом электроспиннинга, непосредственно после операции; б — непокрытый протез через 3 мес после операции; в — протез с мембраной, полученной методом электроспиннинга, через 3 мес после операции

мости разработанного имплантата. Полученные данные в целом совпадают с ранее опубликованными материалами об удовлетворительной биосовместимости *in vivo* микроволокнистого полиуретанового матрикса, полученного методом электроспиннинга [11]. Вместе с тем, было показано, что крупные поры способствуют врастанию в толщу напечатанного полиуретанового протеза богато васкуляризированной рыхлой соединительной ткани, сопровождающемуся развитием умеренного воспаления, что может в ряде случаев привести к нежелательным последствиям. Однако предложенное использование протеза, покрытого тонким слоем микроволокнистого полиуретанового матрикса, полностью предупреждает образование подобных соединительнотканых врастаний и, таким образом, значительно улучшает биосовместимость. С другой стороны — при использовании такого типа протеза мы наблюдали образование гигантских многоядерных клеток из макрофагов, что, по-видимому, свидетельствует о наличии остаточных высокотоксичных растворителей, используемых в процессе электроспиннинга. Применение метода расплавленного

электроспиннинга без использования химических растворителей может оптимизировать биосовместимость протеза *in vivo* [7]. Дополнительная функционализация микроволокнистого полиуретанового матрикса с использованием магнитных наночастиц позволит контролировать постимплантационную реакцию на инородное тело путем локального повышения температуры с помощью генератора переменного магнитного поля и предотвратить развитие нежелательной капсулярной контрактуры [6]. В нашем исследовании материальные свойства ушных протезов достоверно изменялись после имплантации *in vivo* в связи с постепенным формированием относительно тонкой соединительнотканной капсулы, при этом сохранялись размеры и форма имплантата, а также желаемый косметический эффект.

Образцы из двух групп (с дополнительным полиуретановым покрытием и без него) обладают сходными физико-механическими свойствами. Таким образом, разработанный небиodeградируемый полиуретановый протез ушной раковины сохраняет свои размеры, форму и демонстрирует удовлетворительную биосовместимость

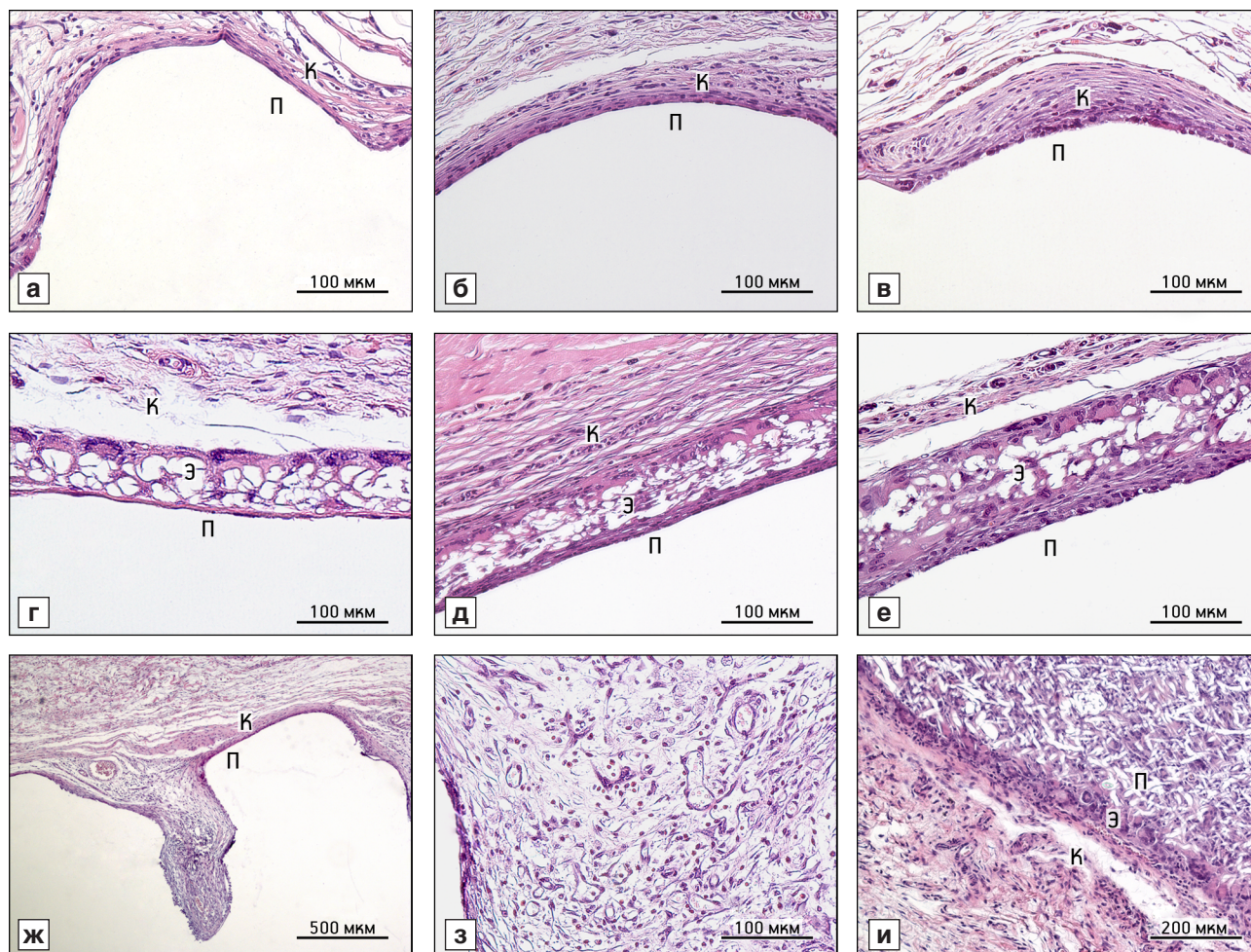


Рис. 3. Тканевая реакция на полиуретановый протез в различные сроки после подкожной имплантации.

а, б, в — протезы без покрытия; г, д, е — протезы с покрытием, полученным методом электроспиннинга в сроки 2 нед, 1 и 3 мес соответственно; ж — врастания соединительной ткани с явлениями воспаления внутрь протеза без покрытия, 2 нед; з, и — тангенциальный срез капсулы, формируемой вокруг протеза с покрытием, полученным методом электроспиннинга, 2 нед. П — локализация ушного протеза; Э — покрытие, полученное методом электроспиннинга; К — формирующаяся соединительнотканная капсула. Окраска гематоксилином — эозином. Ув.: а–в — 200; ж — 40; з, и — 100

in vivo, а его материальные свойства гарантируют желаемый долговременный косметический эффект.

Данная работа проведена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00173).

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ф.Д.А.С.П., Е.А.Б., Ю.Д.Х., В.А.М., Н.С.С., В.А.К.

Сбор и обработка материала: П.А.К., Ф.Д.А.С.П., В.А.П., Е.В.К., А.Д.К.

Статистическая обработка данных: А.А.Г., В.А.П., Е.В.К.

Написание и редактирование текста: П.А.К., А.А.Г., В.А.П., Е.А.Б., Ю.Д.Х., В.А.М., Н.С.С.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

Благодарности. Авторы искренне благодарны проф. Сюджуну Вэну (Хуеюн Вэну, Университет дружества Вирджинии, США) за любезно предоставленный небиодegradуемый полиуретан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудан Е.В., Перейра Ф.Д.А.С., Парфенов В.А., Касьянов В.А., Хесуани Ю.Д., Буланова Е.А., Миронов В.А. Распластывание тканевых сфероидов, сформированных из первичных фибробластов человека, на поверхности микроволоконистого электроспиннингового полиуретанового матрикса (сканирующее электронно-микроскопическое исследование) // Морфология, 2015. № 6. С. 70–74 [Kudan Ye.V., Pereira F.D.A.S., Parfyonov V.A., Kasyanov V.A., Khesuani Yu.D., Bulanov Ye.A., Mironov V.A. Spreading of tissue spheroids from primary human fibroblasts on the surface of microfibrillar electrospun polyurethane matrix (A scanning electron microscopic study) Morfologiya. 2015. Vol. 148, № 6. P. 70–74. In Russ.]
2. Bichara D.A., O'Sullivan N.A., Pomerantseva I., Zhao X., Sundback C.A., Vacanti J.P., Randolph M.A. The tissue-engineered auricle: past, present and future. Tissue Eng. Part B: Rev. 2012. Vol. 18, № 1. P. 51–61.
3. Bly R.A., Bhargava A.D., Murakami C.S., Sie K.C. Microtia reconstruction // Facial Plast. Surg. Clin. North Am. 2016. Vol. 24, № 4. P. 577–591.

4. Efimov A.E., Agapova O.I., Parfenov V.A., Pereira F.D.A.S., Bulanov E.A., Mironov V.A., Agapova I.I. Investigating the micro- and nanostructure of microfibrillar biocompatible polyurethane scaffold by scanning probe nanotomography // *Nanotechnologies in Russia*. 2015. Vol. 10, № 11–12. P. 925–929.
5. Gendron C., Schwentker A., van Aalst J.A. Genetic advances in the understanding of microtia // *J. Pediatr. Genetics*. 2016. Vol. 5, № 4. P. 189–197.
6. Huang C., Soenen S.J., Rejman J., Trekker T., Chengxun L., Lagae L., Ceelen W.P., Wilhelm C., Demeester J., De Smedt S. Magnetic electrospun fibers for cancer therapy // *Adv. Functional Materials*. 2012. Vol. 22. P. 2479–2486.
7. Karchin A., Simonovsky F.I., Ratner B.D., Sanders J.E. Melt electrospinning of biodegradable polyurethane scaffolds // *Acta Biomaterialia*. 2011. Vol. 7, № 9. P. 3277–3284.
8. Kasyanov V.A., Pereira F.D.A.S., Parfenov V.A., Kudan E.V., Bulanov E.A., Khesuani Yu.D., Mironov V.A. Development and Implantation of a biocompatible auricular prosthesis // *Biomed. Eng.* 2016. Vol. 49, № 6. P. 327–330.
9. Koudan E.V., Bulanov E.A., Pereira F.D.A.S., Parfenov V.A., Kasyanov V.A., Khesuani U.J., Mironov V.A. Spreading of tissue spheroids on an electrospun polyurethane matrix // *Biomed. Eng.* 2016. Vol. 50, № 1. P. 1–4.
10. Naumann A. Porous polyethylene implants for ear reconstruction of middle to high-grade ear defects // *HNO*. 2011. Vol. 59, № 2. P. 197–212.
11. Wang K., Hou W.D., Wang X., Han C., Vuletic I., Su N., Zhang W.X., Ren Q.S., Chen L., Luo Y. Overcoming foreign-body reaction through nanoporetopography: biocompatibility and immunisolation properties of a nanofibrous membrane // *Biomaterials*. 2016. Vol. 102. P. 249–258.

Поступила в редакцию 05.05.2017
Получена после доработки 04.12.2017

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF IN VIVO BIOCOMPATIBILITY OF PRINTED AURICLE PROSTHESIS

Karalkin P.A.^{1,2}, Gryadunova A.A.¹,
Pereira F.D.A.S.¹, Parfyonov V.A.¹, Kasyanov V.A.^{3,4},
Bulanov Ye.A.¹, Koudan Ye.V.¹, Knyazeva A.D.¹,
Sergeyeva N.S.², Khesuani Yu.D.¹, Mironov V.A.¹

Objective — to study in vivo biocompatibility of non-biodegradable printed polyurethane auricle prostheses, covered and

not covered with an additional layer of a fibrous polyurethane matrix, by placing subcutaneous implants into rats and their subsequent histological and morphometric analysis at different time intervals after the implantation.

Materials and methods. Polyurethane prostheses of the external human ear were created on the basis of a digital model using a 3D printer and then were covered by a thin polyurethane microfibrillar layer by means of an electrospinning. In vivo biocompatibility of the constructs obtained was studied 2 weeks, 1 month and 3 months after subcutaneous implantation into 18 sexually mature male Wistar rats. The intensity and nature of reaction of tissues adjacent to the prosthesis were assessed on histological sections. Morphometric analysis included measurement with an eyepiece micrometer of the thickness of the connective-tissue capsule formed around the prosthesis. Mechanical properties of all samples were evaluated using the laboratory device, equipped with strain gauge sensor.

Results. Subcutaneously implanted ear prostheses were found to retain their size, shape and initial material properties and to cause the formation of a thin connective tissue capsule. Capsule thickness increased gradually during the selected observation periods from $17.6 \pm 2.3 \mu\text{m}$ by the end of the 2nd week to $25.6 \pm 4.0 \mu\text{m}$ by the end of the 1st month and up to $45.0 \pm 5.0 \mu\text{m}$ by the end of the 3rd month. In the absence of microfibrillar polyurethane coating, highly vascularized connective tissue with the signs of inflammation was found to grow through the pores into an implant. In implants with an additional polyurethane layer no similar ingrowths and signs of inflammation were found. However, in the contact zone of loose fibrous subcutaneous connective tissue with the polyurethane coating, the formation of giant multinucleated cells was observed.

Conclusions. Non-biodegradable polyurethane prosthesis of the external ear developed demonstrated a satisfactory biocompatibility in vivo and a long-term cosmetic effect.

Key words: tissue reactions, in vivo biocompatibility, polyurethane, auricle prosthesis, 3D printing

¹ «3D Bioprinting Solutions», Laboratory of Biotechnological Research, 68/2, Kashirskoe highway, Moscow 115409, Russia; ² Department of Prognosis of Conservative Treatment Efficiency, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia; ³ Laboratory of Biomechanics, Riga P. Stradins University, Latvia; ⁴ Laboratory of Biomechanics, Riga Technical University, 1 Kalku St, Riga LV-1658, Latvia