

ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

М.В. Руснак, А.Ю. Коваленко, 4 курс

Научный руководитель – **В.В. Грызунов**, д.м.н., проф.

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова**

Тканевая инженерия представляет собой междисциплинарную деятельность по восстановлению функциональных тканей и органов после травм, терминальной стадии органной недостаточности и врожденных аномалий. Истинная регенерация тканей у взрослых млекопитающих очень ограничена и происходит только в отдельных тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и наружные слои кожи [1, с. 579]. Тканевая инженерия предоставля-

ет возможность создания конструкций из различных материалов, способных стимулировать и модулировать функциональное восстановление тканей, предотвращая рубцевание.

Многие современные конструкции сталкиваются с ограничениями в воспроизведении сложной тканевой композиции и достижении оптимальной способности к регенерации и функциональному восстановлению. Для решения этих проблем перспективным подходом стало использование децеллюляризованного (лишенного клеток) матрикса на основе различных биоматериалов. Эти биосовместимые и биологически активные конструкции могут быть сконструированные в виде пористых каркасов и трансплантатов, которые имитируют структурные и композиционные аспекты нативной ткани или микросреды органа, как *in vitro*, так и *in vivo*. Децеллюляризованные продукты, выполненные в виде «матрикса» или «гидрогеля», обладают уникальным компонентным и функциональным составом, содержат достаточное количество факторов роста для пролиферации клеток, создают тканеспецифическую микросреду, которая может регулировать и направлять клеточные процессы, тем самым улучшая регенерацию [2, с. 99].

Исследователи в качестве исходного продукта обычно используют биоматериал, тканеспецифичный предполагаемому месту дефекта. Известно, что применение тканеинженерных продуктов из тканей, гомологичных поврежденной, обеспечивает достаточно эффективное конструктивное и функциональное восстановление, что можно связать с особенностями состава и архитектоники различных тканей. К различным биоматериалам могут быть применено несколько технологий децеллюляризации. К физическим методам децеллюляризации относятся циклы замораживания-оттаивания, прямое механическое воздействие, градиент давления, обработка ультразвуком. Для удаления клеток химическим способом применяют различные кислоты, щелочь, поверхностно-активные вещества (ионные – додецилсульфат натрия, неионные – Triton X-100), гипертонические растворы [3, с.51]. Также для децеллюляризации могут использоваться ферменты. В результате процесса децеллюляризации необходимо удалить клетки, нуклеиновые кислоты во избежание формирования иммунного ответа реципиента, сохранив структурно-компонентный состав внеклеточного матрикса. Достичь этих двух целей в полной мере на данный момент не удастся, и вместе с удалением клеток материал теряет часть сигнальных молекул, структурных белков. К примеру, обработка биоматериала неионными детергентами приводит к значительному уменьшению содержания гликозаминогликанов – важного структурного компонента матрикса. Гипертонические растворы, не оказывая влияния на внеклеточный матрикс, недостаточно качественно удаляют клетки из материала [4, с. 195]. Минимальными критериями качественно проведенной децеллюляризации являются количественное содержание дцДНК менее 50 нг на мг сухого веса, длина фрагментов ДНК менее 200 пар нуклеотидов и отсутствие ядерного материала в тканевых срезах при гистологическом окрашивании 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) и гематоксилином и эозинном [5, с. 3233].

Для создания тканеинженерного гидрогеля бесклеточный матрикс подвергают солюбилизации с использованием ферментов, к примеру раствора солянокислого пепсина. Коллаген и другие структурные компоненты матрикса подвергаются частичному разрушению, что обеспечивает ускоренную биодеградацию и замещение функциональными тканями в организме реципиента. Также солюбилизация позволяет достичь полужидкого состояния продукта, что дает возможность создать инъектабельные формы для заполнения труднодоступных дефектов.

Бесклеточные тканеинженерные конструкции могут найти широкое применения в различных областях медицины. К примеру, активно ведутся работы по созданию децеллюляризованной ткани миокарда, выполненной впервые в 2008 году [6, с. 214]. Данные продукты на экспериментальных моделях *in vivo* показывают улучшенную адгезию клеток реципиента, васкуляризацию, преобладание противовоспалительного ответа над провоспалительным, что может обеспечить безрубцовое восстановления тканей у пациентов с инфарктами и повреждениями миокарда другого генеза. Существуют эксперименты по трансплантации матрикса и гидрогеля и в другие ткани и органы: почки, легкие, печень, мышцы, кости и даже в такую сложно организованную ткань, как нервная.

Уникальный состав бесклеточных тканеинженерных продуктов, наличие в них достаточного количества факторов роста, противовоспалительных цитокинов, адгезионные способности структурных белков, биодеградируемость, неиммуногенность способствуют функциональному восстановлению тканей и органов после трансплантации в организм реципиента. Дальнейшее развитие

технологий создания матриксов и гидрогелей может способствовать более широкому внедрению данных продуктов в клиническую практику.

Список использованных источников

1. Londono R., Badylak S. F. Biologic scaffolds for regenerative medicine: mechanisms of in vivo remodeling //Annals of biomedical engineering. – 2015. – Т. 43. – С. 577-592.
2. Golebiowska A. A. et al. Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative therapies: Advances, challenges and clinical prospects //Bioactive Materials. – 2024. – Т. 32. – С. 98-123.
3. Товпеко Д.В. и др. Биотехнологический бесклеточный неиммуногенный продукт сохраняет основные регенеративные структурные компоненты пуповины человека // Биотехнология. – 2023. – Т. 39. – С. 49-59
4. Cesur N.P. Decellularization of tissues and organs / N.P. Cesur, V. Yalman, N. Laçin Türkoğlu – DOI 10.7197/cmj.vi.609592 // Cumhuriyet Medical Journal. – 2020. – Т. 42, № 2. – С. 192-197.
5. Crapo P.M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes // P.M. Crapo, T.W. Gilbert, S.F. Badylak – DOI 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057 // Biomaterials. – 2011. – Т. 32, № 12. – С. 3233-3243
6. Ott H. C. et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart //Nature medicine. – 2008. – Т. 14. – №. 2. – С. 213-221.