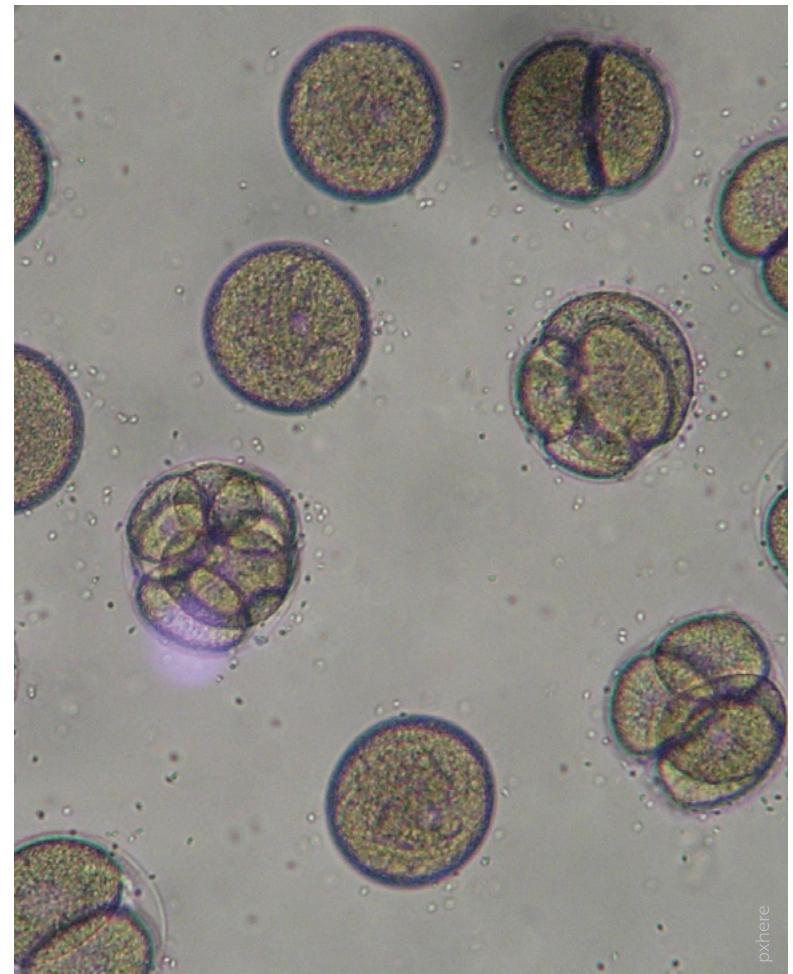


# Регенеративная медицина: будущее уже наступило?

Глядя на то, какие смелые, почти фантастические эксперименты проводят сегодня ученые, появляется надежда, что уже совсем скоро можно будет вырастить новые почки, сердце или сосуды. Рассказываем о наиболее перспективных проектах.



текст: Екатерина Богданова

**С**овсем недавно, около десяти лет назад, появилась регенеративная медицина. В ее арсенал вошли стволовые клетки, тканевая инженерия и 3D-печать. Традиционная медицина нацелена на регуляцию живых клеток – лекарства тормозят или ускоряют какие-либо процессы, а регенеративная медицина предполагает выращивание тканей и органов, которые погибли или не восстанавливаются в организме.

3D-биопечать – это процесс создания клеточных шаблонов в ограниченном пространстве с послойным их выращиванием и сохранением функционирования клеток в печатной конструкции. Биопринтеры способны создавать функциональные биологические структуры, предназначенные для восстановления, поддержания или замены существующей ткани или органа. Как можно догадаться, это непростой процесс, поскольку ткани человека чрезвычайно сложны как по структуре, так и по составу. В мире существуют разные методы биопечати. Самый распространенный – процесс, при котором вязкий материал – биочернила – экструдируется и наносится слой за слоем. Биочернила состоят из клеток и агентов-носителей. Чаще всего это биополимерный гель, работающий как трехмерный каркас.

Итак, рассмотрим самые перспективные мировые многообещающие проекты 3D-печати органов.



**ЗАПАТЕНТОВАНА ТЕХНОЛОГИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ОЧЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СОСТАВА РАЗЛИЧНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА,  
КОТОРЫЕ ТОЧНО ВОСПРОИЗВОДЯТ СВОЙСТВА  
СЕРДЦА МЛЕКОПИТАЮЩИХ. ПРОЩЕ ГОВОРЯ,  
ИСПОЛЬЗОВАНЫ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИВОТНЫХ.  
ЭТО ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ШАГ НА ПУТИ К ЦЕЛИ  
СОЗДАНИЯ СЕРДЦА В НАТУРАЛЬНУЮ ВЕЛИЧИНУ,  
ПРИГОДНОГО ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.**

## Почки: самый сложный орган

Если объявить среди органов конкурс на самый необходимый орган для трансплантации, то почки, пожалуй, могут претендовать на первое место. Только в США за последние 30 лет операций по трансплантации почек было выполнено больше, чем операций со всеми другими органами. Получается, что почки – самая подходящая кандидатура для серийного производства. Но есть небольшая проблема: среди всех органов, потенциально подходящих для трехмерного

изготовления, именно почка – самая сложная. Ни одна технология в мире не может имитировать архитектурную сложность этого органа. Кроме того, еще одно препятствие, понятное для специалистов, – отсутствие контролируемых систем распределения клеток и депонирование клеток с высоким разрешением для васкуляризации и иннервации. Сложно? Попробуем разобраться.

Исследователи из Гарвардского университета (лаборатория Льюиса) в 2016 году разработали новый метод биопечати, который позволил со-

здать небольшие сегменты нефрона, называющиеся «проксимальные канальца». Нефроны – это основная структура почек, отвечающая за фильтрацию и поглощение питательных веществ из крови. В почках человека их содержатся миллионы. Эта разработка была важна для скрининга лекарств, моделирования заболеваний и, в итоге, инженерии органов почек.

Спустя три года исследовательская группа лаборатории взяла новую планку: по результатам исследований в марте 2019 года вышла статья «Почечная реабсорбция в трехмерных моделях васкуляризованных проксимальных канальцев». Основной месседж ученых – изготовление микрокровеносного сосуда, который проходит бок о бок с проксимальным канальцем. Это позволяет воссоздать активную реабсорбцию растворенных веществ через трубчато-сосудистый обмен. Проще говоря, это означает, что обмен питательными веществами между кровеносными сосудами и структурами нефронов может быть воспроизведен в тканях, напечатанных на 3D-принтере.

Еще дальше пошел Институт регенеративной медицины Уэйк Форест (Уинстон-Салем, Северная Каролина). Ученые института успешно вырастили клетки почек, которые позже были имплантированы животным. В результате эти клетки сформировали структуры почек и даже частично смогли функционировать в «мини-почке». Институт Уэйк Форест использовал модифицированный настольный струйный принтер для создания трехмерных структур с выращенными клетками. В 2016 году успешно распечатали структуры живых тканей на специально разработанном учеными института 3D-биопринтере. С помощью этого оборудования доктор Энтони Атала и его команда смогли создавать уникальные биоматериалы. Следующим шагом была 3D-печать структурированной модели почки. Хотя это всего лишь макроструктура, или прототип, но он может стать первым шагом на пути к созданию полностью функциональной почки.

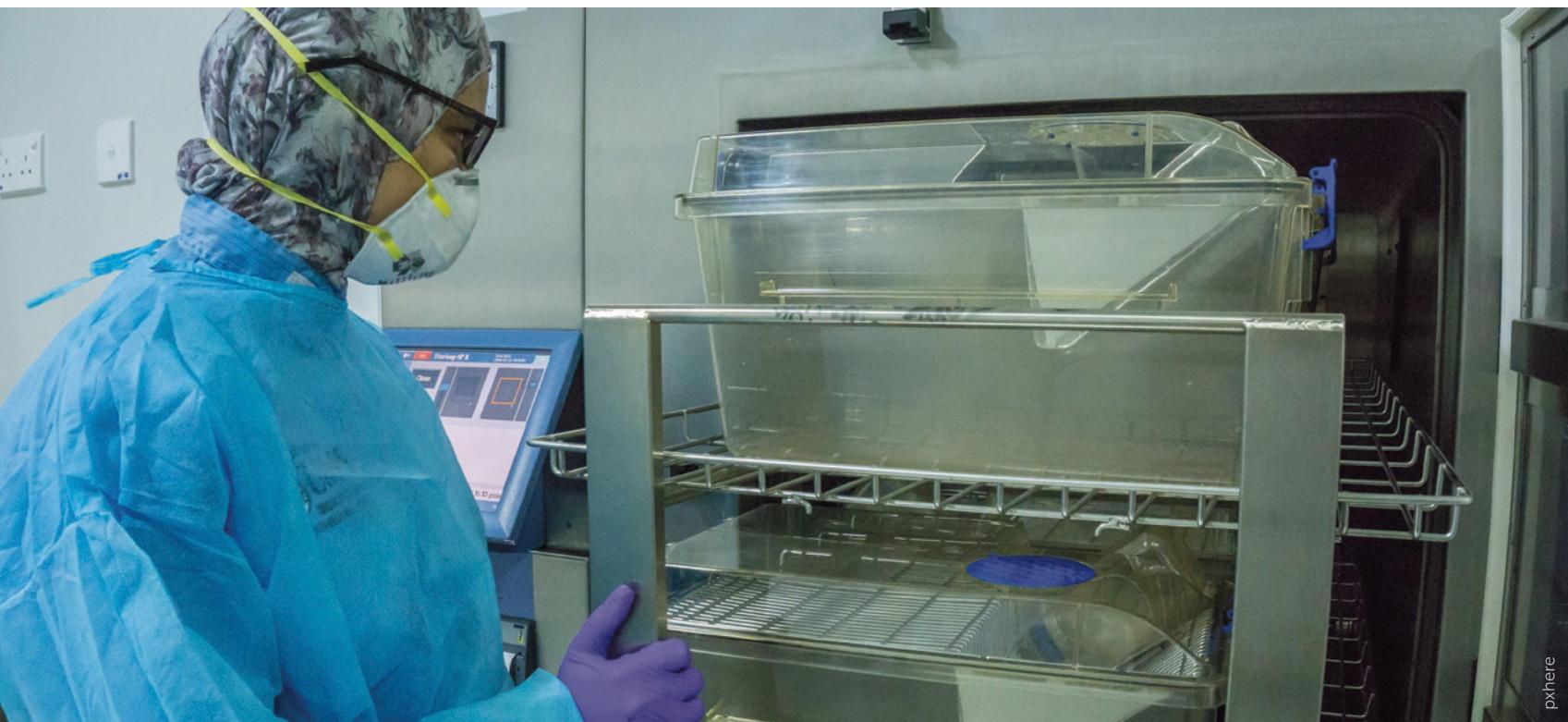
Кроме того, исследователи института работают над еще одним подходом к лечению хронических заболеваний почек. Доктор Атала и его коллеги

показали, что жидкие стволовые клетки, введенные в большую почку, могут улучшить ее функционирование.

В 2019 году американская компания по биопечати Organovo объявила об успешном автоматизированном процессе производства органоидов

почек с помощью собственной платформы для биопечати – принтера Organovo NovoGen. Это позволило печатать самоорганизующиеся структуры на основе стволовых клеток, которые можно производить в больших количествах и относительно быстро, что позволит лечить реальных пациентов с хроническим заболеванием почек.

**В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ТРЕБУЮТ РЕШЕНИЯ ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ, ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ОБЛАСТИ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ, И ТОЛЬКО ПОСЛЕ ЭТОГО ВОЗМОЖНА ОТДЕЛЬНАЯ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА КОНКРЕТНОГО ОРГАНА. К НАСТОЯЩЕМУ ВРЕМЕНИ МЫ ПРИБЛИЗИЛИСЬ К РЕШЕНИЮ БОЛЬШИНСТВА ТАКИХ ВОПРОСОВ.**



## Печень: 90 дней для полного цикла 3D-биопечати

Бич, охвативший добрую четверть человечества, – потребление фастфуда, пристрастие к жирной пище и малоподвижный образ жизни. Все это провоцирует неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Для этой химеры XXI века характерно чрезмерное накопление жира в клетках печени, часто болезнь начинается бессимптомно, но может прогрессировать до фиброза (рубцевания) печени, цирроза и рака.

Бразильские исследователи из Университета Сан-Паулу сообщили об успешной биопечати миниатюрной печени в конце 2019 года. Эти ор-

ганоидные структуры были взяты из клеток крови человека и выполняли функции печени, такие как производство белков, накопление витаминов и даже выделение желчи. По словам исследователей, весь процесс занял около 90 дней: от сбора крови пациента до окончательного созревания «мини-печени».

И опять вернемся к ученым из Organovo, которые осуществили 3D-биопечать участков ткани печени, а в 2018 году имплантировали их живым мышам. Результаты эксперимента были успешны – сохранность тканей и их функциональность были подтверждены через месяц после имплантации. Частичная трансплантация печени человека намечена на 2021 год.



## Сердце: цель совсем близко

Сердечно-сосудистые заболевания – проблема номер один в мире, вызывающая треть всех летальных исходов. Но есть и хорошая новость: воссоздать этот орган легче всего, потому что он не задействует никаких сложных биохимических реакций.

В 2018 году исследовательская группа американского научно-исследовательского института регенеративной медицины Wake Forest (WFIRM) заявила, что с помощью клеток, взятых у мышей, реализовала трехмерную биопечать функциональной сердечной ткани.

Исследователи из Школы молекулярной клеточной биологии и биотехнологии Тель-Авивского университета (TAU) в 2019-м году потрясли мир известием о первом в мире полностью воскуляризированном «мини-сердце» человека, напечатанном на 3D-принтере. Сердце было создано с помощью биопечати из человеческих клеток, взятых у пациента, и гелей-носителей. Команда TAU сейчас работает над созреванием сердечных клеток и их полной функциональностью.

Чикагская биотехнологическая компания BIOLIFE4D в сентябре 2019 года сообщила об успешной разработке – 3D-биопечати миниатюрного человеческого сердца. «Мини-сердце» один в один повторяет наше сердце, состоящее из четырех камер, сокращающееся, пульсирующее, живое. Запатентована технология с использованием очень специфического состава различных соединений внеклеточного матрикса, которые точно воспроизводят свойства сердца млекопитающих. Проще говоря, использованы стволовые клетки животных. Это значительный шаг на пути к цели создания сердца в натуральную величину, пригодного для трансплантации. Разработки велись в исследовательском центре компании JLabs в Хьюстоне под руководством доктора Рави Бирла. «Мы прошли этот путь: от напряженной работы нашей команды до запатентованной технологии, от возможности создать с помощью технологии 3D-биопечати сердечную ткань человека прошлым летом до "мини-сердца" с полной структурой сегодня, – сказал доктор Рави Бирла, главный научный сотрудник



BIOLIFE4D. – Инновационный процесс 3D-биопечати нашей компании обеспечивает возможность перепрограммировать собственные клетки крови (белые) пациента в iPS-клетки, а затем дифференцировать эти iPS-клетки в различные типы сердечных клеток, необходимых для 3D-биопечати отдельных компонентов кардиальной системы и, в конечном итоге, человеческого сердца, предназначенного для трансплантации. Это означает, что BIOLIFE4D может успешно выполнять трехмерную биопечать, используя сердечные клетки, полученные из их собственных iPS-клеток, для создания живых жизнеспособных конструкций. Мы считаем, что находимся на передовой биоинженерии сердца – области, получившей стремительное развитие в последнее время. Наша цель – 3D-биопечать полноценного человеческого сердца, пригодного для трансплантации».

Пока это миниатюрное сердце не способно переживать большие человеческие эмоции, да и пересадить его человеку пока невозможно, но оно прекрасно подойдет для тестирования лекарств и изучения и диагностики заболеваний.



Владимир Юдин

## Сосуды тоже можно поменять

В Санкт-Петербурге выращиванием искусственных сосудов занимается Научно-исследовательская лаборатория «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» СПбПУ. Рассказывает заведующий лабораторией Владимир Юдин.

**- В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ОБЫЧНО ИСПОЛЬЗУЮТСЯ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ. ДЛЯ КАКИХ ЦЕЛЕЙ ПОНАДОБИЛАСЬ ТЕХНОЛОГИЯ ВЫРАЩИВАНИЯ?**

В большинстве стран мира первое место в структуре смертности продолжают занимать болезни сердечно-сосудистой системы. Основным методом их лечения является хирургическое вмешательство, в ходе которого протезируют или шунтируют пораженные сосуды. Пластический материал требуется и пациентам, получающим гемодиализ. В настоящее время для этих целей используют синтетические протезы или аутоматериал. Применение первых ограничено диаметром шунтируемых артерий до 5 мм и, кроме того, в растущем организме ребенка, например, параметры синтетических протезов не меняются (не подвергаются ремоделированию), и это является причиной повторных операций в детской кардиохирургии. С другой стороны, недостаточно количество аутовенозного материала, особенно если речь идет о повторных операциях или шунтировании нескольких артерий. Возможным решением указанных проблем является создание тканеинженерного сосудистого имплантата на основе синтетических или природных полимерных материалов.

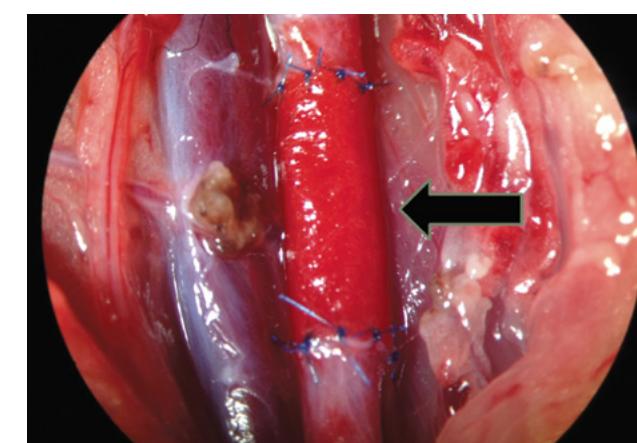
**- С КАКИМИ ТРУДНОСТЯМИ СТОЛКНУЛИСЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ИСКУССТВЕННОГО СОСУДА?**

- Во-первых, необходимо было собрать мультидисциплинарную команду, состоящую из специалистов в области полимерных технологий, биологов, врачей, патоморфологов и так далее. Во-вторых, требовалась разработка и изучение фундаментальных вопросов, касающихся каждого этапа создания искусственного сосуда. Таким образом, с каждым новым шагом приходилось искать ответы на множество принципиальных вопросов.

Искусственный сосуд на основе полимерных материалов должен стать, насколько это возможно, практически копией естественного (трехслойная структура, способность к спазму или дилатации в ответ на нейрогуморальное воздействие со стороны организма реципиента) – только в этом случае проблема повторных операций будет полностью решена.

**- ЕСТЬ ЛИ ЗАРУБЕЖНЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ВЫРАЩИВАНИЯ СОСУДОВ?**

- В настоящее время проводится огромное количество работ в различных странах по созданию нового пластического материала для сердечно-сосудистой хирургии с использованием различных подходов, в том числе тканевой инженерии с использованием биополимеров и клеточных технологий. В Японии и США уже сейчас проведены первые клинические испытания полученных образцов с довольно обнадеживающими, но все еще не идеальными результатами.



Трансплантированный биорезорбируемый протез аорты

**- СЕЙЧАС ПРОВОДЯТСЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ЖИВОТНЫХ. КОГДА ПЛАНИРУЕТСЯ ПЕРЕЙТИ К КЛИНИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ?**

- К клиническим испытаниям мы приступим только после получения убедительных результатов, а именно, когда будет получен тканеинженерный сосудистый имплантат, обладающий строением, максимально приближенным к естественному сосуду, и надежными механическими свойствами. Безопасность такого нового пластического материала должна быть доказана в длительных опытах на животных.



Внешний вид сосудистого имплантата малого диаметра (~1,5 мм) на основе полимерных материалов

**- В ЛАБОРАТОРИЯХ США И ЕВРОПЫ ВЕДУТСЯ РАЗРАБОТКИ ПО ВЫРАЩИВАНИЮ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА, ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, КОЖИ И УШЕЙ. КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЭТОМ НАПРАВЛЕНИИ У НАШИХ УЧЕНЫХ?**

- Разработка каждого отдельного органа требует решения целого ряда проблем. Универсального решения для всех тканей не существует, потому что каждый орган по-своему уникален, обладает оригинальными строением и функцией. Поэтому в первую очередь требуют решения принципиальные, фундаментальные вопросы в области тканевой инженерии, и только после этого возможна отдельная, последовательная разработка конкретного органа. К настоящему времени мы приблизились к решению большинства таких вопросов.

**- КАКИЕ МЕРЫ ПРЕДПРИНИМАЮТСЯ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТАКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, КАК АНЕВРИЗМА АОРТЫ, ПОСЛЕ ВЖИВЛЕНИЯ МАТРИЦЫ В ОРГАНИЗМ?**

- Решение проблемы образования аневризм в искусственном сосуде заключается в том, что необходимо полностью воссоздать строение естественного сосуда, средний слой которого отвечает в том числе за прочность сосудистой стенки. Дополнительной мерой может стать использование полимерных трубчатых матриц, состоящих из двух полимеров. Например, внешний слой такой матрицы может быть выполнен из биостабильного или биорезорбируемого в течение длительного времени полимера, что позволит предотвратить появление аневризмы на ранних стадиях восстановления сосудистой стенки. Второе решение заключается в равномерном распределении волокон двух типов полимеров (биорезорбируемый и биостабильный) в стенке матрицы. В настоящее время нашей командой изучаются оба подхода. **L**