

УДК 576.5

ВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ: КАК ДОБИТЬСЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КОНСТРУКТОВ**А.И. Шпичка, П.С. Тимашев***Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

В настоящее время одним из ключевых вызовов в регенеративной медицине и тканевой инженерии является формирование микрососудистого русла, которое бы обеспечивало транспорт кислорода и питательных веществ внутри конструктов и предотвращало некроз при трансплантации. Одним из подходов для решения этой задачи является использование биоматериалов, индуцирующих васкуло- и ангиогенез, и среди них особый интерес представляет фибрин. Однако существенными недостатками фибрина являются быстрая биодеградация и мутность. В связи с этим целью нашей работы является синтез нетоксичной биодеградируемой модификации фибрина, которая может индуцировать васкулогенез. Нами были получены конъюгаты фибрина с ПЭГ в разных молярных соотношениях, были охарактеризованы их структурные (сканирующая электронная и атомно-силовая микроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, малоугловое рассеяние рентгеновского излучения, спектроскопия и др.) и биологические (жизнеспособность клеток, индукция васкулогенеза) свойства. ПЭГилирование фибриногена позволило нам преодолеть указанные выше недостатки и достичь прозрачности геля и сохранения его биосовместимости. Использование кристаллографических структур фибриногена в высоком разрешении дало возможность провести моделирование формирования олигомеров и восстановить взаимную их ориентацию. Атомно-силовая и сканирующая электронная микроскопия вместе с другими методами позволила установить структуру конъюгатов и их свойства. Было выявлено, что ПЭГилированный 5:1 фибрин обеспечивал наиболее благоприятные условия микроокружения для распластывания, роста и пролиферации клеток. Внутри геля эндотелиальные и стромальные клетки формировали отростки и межклеточные контакты и экспрессировали специфичные белки экстрацеллюлярного матрикса и васкулогенеза. Морфологическое развитие совместной культуры внутри перфузируемой камеры вело к формированию взаимосвязанной сети из клеток. Кроме того, полученный гель поддерживал лучше развитие ветвящихся отростков по сравнению с чистым фибрином и другими его модификациями. Анализ скорости роста тубул, их длины и ветвления показал, что пред-дифференцированные стромальные клетки жировой ткани имеют более высокий ангиогенный потенциал, чем клетки из пупочного канатика. Полученные результаты дают возможность установить оптимальную модификацию фибрина, необходимую для контролируемого формирования геля с определенными свойствами для успешного инкапсулирования клеток и индукции васкуло- и ангиогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (18-15-00407) и Российского фонда фундаментальных исследований (18-29-06059).