

Возможности применения аллогенных биоматериалов в регенеративной медицине

С.А. Муслимов

заведующий отделом морфологии

**ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
Минздрава России**

В настоящее время отчетливо прослеживается формирование регенеративной медицины как научной дисциплины, в рамках которой можно выделить два направления: первое касается разработки клеточных трансплантационных технологий, а второе основано на применении аллогенных биоматериалов и стимуляции регенерации тканей за счет пролиферации клеток, составляющих регенерационный резерв организма. И если клеточными технологиями занято большинство исследователей, то применению биоматериалов уделяется меньшее внимание. Традиционно считается, что сфера применения аллогенных биоматериалов ограничивается замещением дефектов, образующихся вследствие хирургического иссечения патологически измененных тканей или травмы.

Исследования, проведенные во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии, показали, что спектр применения аллогенных биоматериалов можно значительно расширить и превратить их в инструмент управляемой репаративной регенерации различных тканей организма (Muldashev E.R. et al., 1999; Мулдашев Э.Р. и соавт., 2014). Наибольший регенераторный эффект был получен при использовании диспергированной формы биоматериалов, которые вводятся в ткани инъекционно в виде суспензии (Муслимов С.А., 2000; Muldashev E.R. et al., 2003).

Согласно современным представлениям репаративная регенерация тканей осуществляется за счет пролиферации и дифференциации мезенхимальных стволовых клеток, как местного, так и костномозгового происхождения, которые, в дальнейшем могут дифференцироваться в другие клеточные линии (Keating A., 2006; Phinney D.G., Prockop D. J., 2007). Иммунофенотипирование клеток, обнаруживаемых в очаге имплантации аллогенного и ксеногенного биоматериалов, показало, что уже через 7 суток в месте имплантации аллогенного биоматериала происходит концентрация мононуклеарных клеток-предшественников, среди которых преобладают гематопозитические стволовые клетки костномозгового происхождения, экспрессирующие CD45+ CD90+ антигены (Курчатова Н. Н. и соавт., 2006). Подтверждением указанного факта является значительное снижение

мононуклеарноклеточной инфильтрации при имплантации биоматериалов животным, предварительно получившим сублетальную дозу облучения костного мозга.

Таким образом, приведенные результаты дают основание полагать, что аллогенный биоматериал и продукты его биодеградации, являются аттрактантами гематопоетических стволовых клеток костномозгового происхождения, а также создают условия (микроокружение) для проявления ими относительно высокой пролиферативной активности и дифференциации.

Ключевым фактором, влияющим на процесс репаративной регенерации тканей, является фенотипическая зрелость и активность макрофагов (Muldashev E. R. et al., 2005). С помощью электронной микроскопии удалось проследить все стадии созревания макрофагов из моноцитов, мигрирующих из кровеносного русла и концентрирующихся вокруг частиц имплантированного биоматериала. Этот процесс, по-видимому, обусловлен полноценным микроокружением, формирующимся вначале из продуктов водной экстракции биоматериала, а в последующем - из продуктов его ферментативной деградации (коллаген, протеогликаны, гликопротеины). По ультраструктурным признакам в популяции зрелых активных макрофагов удалось выделить две субпопуляции: фагоцитирующие и секреторные. О регуляторной роли макрофагов можно было судить по экспрессии цитокинов: трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и фактора некроза опухолей (TNF- α). При резорбции и замещении диспергированного биоматериала обнаруживалась низкая экспрессия TGF- β 1 при относительно высокой экспрессии TNF- α . Известно, что TGF- β 1 является индуктором пролиферации фибробластов, синтеза коллагена и, следовательно, - фиброза (Kelly M. et al., 2003). И, наоборот, TNF- α является супрессором фактора роста соединительной ткани, индуцированным TGF- β 1 (Abraham D. J. et al., 2000), что дает основание считать его фактором, препятствующим фиброзу.

Самым значимым фактом, нуждающимся в интерпретации, является обнаружение субпопуляции макрофагов с необычной ультраструктурой. Кроме эллипсоидной формы и размеров (более 20 мкм), они отличаются от обычных зрелых макрофагов наличием в экзоплазме большого количества крупных вакуолей с однослойной мембраной. Гистохимически в их цитоплазме обнаруживалось большое количество гликозаминогликанов. В эндоплазме определялся развитый комплекс Гольджи, что указывает на активный синтез гликозаминогликанов (Ohtsubo K., Marth J. D., 2006). В указанных клетках выявлялись ультраструктурные признаки активного эндо- и экзоцитоза. Принимая во внимание их морфофункциональные особенности можно предположить, что эти макрофаги синтезируют (или ресинтезируют)

гликозаминогликаны (протеогликаны) как компонент внеклеточного матрикса и новообразующихся коллагеновых волокон. На этом основании указанные клетки можно назвать **матриксформирующими** макрофагами и рассматривать как отдельную субпопуляцию (Muldashev E.R. et al., 2005).

Приведенные факты позволяют выдвинуть гипотезу о существовании **двухкомпонентного механизма формирования коллагеновых волокон регенерирующей ткани** на месте имплантации аллогенного биоматериала. Согласно этой гипотезе **коллаген синтезируется фибробластами, а протеогликановый компонент - матриксформирующими макрофагами**. В последующем из указанных компонентов внеклеточно происходит сборка зрелых коллагеновых волокон (Шехтер А. Б., 1995) и формирование адекватного микроокружения (внеклеточного матрикса) для пролиферации и дифференциации клеток различных линий (Muldashev E.R. et al., 2005).

Вышеприведенные теоретические положения нашли подтверждение в серии экспериментальных исследований с моделированием глаукомы, цирроза печени, инфаркта миокарда, повреждений гладкой и скелетной мускулатуры (Muldashev E.R. et al., 2002; Волгарева Е.А. и соавт., 2007; Мусина Л.А. и соавт., 2009; Муслимов С.А. и соавт., 2009; Лебедева А.И. и соавт., 2015). В результате этих исследований была доказана принципиальная возможность коррекции хронического воспаления, лежащего в основе патогенеза большинства распространенных заболеваний, а также обратного развития фиброза, как фактора, препятствующего регенерации.

Литература:

1. Волгарева Е.А., Муслимов С.А., Мусина Л.А., Лебедева А.И., Корнилаева Г.Г. Функциональная морфология меланоцитов сосудистой оболочки глаза при экспериментальной глаукоме и ее коррекции аллогенным биоматериалом // Морфологические ведомости .- № 3, 4 .- 2007.- С. 91-92.
2. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Щербаков Д.А. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом // Цитокины и воспаление. - Т. 14, № 1.- 2015.- С. 27-33.
3. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Андриевских С.И., Лебедева А.И. Миобластоподобные клетки, выявленные у кролика при интрамиокардиальном введении аллогенного биоматериала // Морфология. - № 3.- 2009.-С. 104.

4. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. Уфа: Башкортостан, 2000. – 168 с., илл. 48 с.
5. Муслимов С.А., Сахаутдинова В.И., Муслимова С.Ю., Мусина Л.А. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант в оперативной гинекологии// Морфологические ведомости. - №3. - 2009. - С.105-106.
6. Шехтер А.Б. Фибробласты // Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. – М. Медицина, 1995. - С. 164-176.
7. Keating A. Mesenchymal stromal cells // Curr Opin Hematol.- Vol. 13, № 6.- 2006.- P. 419-425.
8. Muldashev E. R., Muslimov S.A., Nigmatullin R. T., Kiiko Y. I., Galimova V. U., Salikhov A. Y., Selsky N. E., Bulatov R. T., Musina L. A. Basic research conducted on Alloplant biomaterials // European Journal of Ophthalmology.- Vol. 9, № 1.- 1999.- P. 8-13.
9. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Musina L.A., Khasanov R.A. The morphological basis of the dispersed Alloplant biomaterial application in the hepatic cirrhosis treatment. / 11th International Conference on Tissue Banking and EATB Annual Meeting. Oct. 23-26, 2002, Bratislava. P. 78.
10. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Nigmatullin R.T., Musina L.A. Alloplant®: principles of allogeneic tissue selection, treatment and surgery application / 12th International Congress of the European Association of Tissue Banking . Nov. 5-8, 2003, Brugge, Belgium, P. 78.
11. Muldashev E. R., Muslimov S.A., Musina L. A., Nigmatullin R. T., Lebedeva A. I., Shangina O. R. and Khasanov R. A. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials // Cell and Tissue Banking , - V. 6.-2005.-P. 99-107.
12. Ohtsubo K., Marth J. D. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease.// Cell.- Vol. 126.- 2006.- P. 855-867.
13. Phinney D. G., Prockop D. J. Concise Review: Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells: The State of Transdifferentiation and Modes of Tissue Repair// Current Views Stem Cells.-Vol. 25, №. 11.-2007.- P. 2896 -2902.