

Развитие биоинженерии: медико-биологические и информационно-коммуникационные технологии

*А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования
Витебского государственного университета имени П. М. Машерова*

Аннотация. В статье представлены данные о пяти важных направлениях развития биоинженерии и об особенностях информационно-коммуникационных технологий в отборе предмета исследований, формировании компетенций и навыков работы в многопрофильных командах специалистов, связанных с современными методами диагностики и лечения заболеваний. Материалы адресованы учителям биологии и химии, преподавателям вузов, школьникам и студентам.

Ключевые слова: биоинженерия, моделирование патологий, цифровые двойники, персонализированная медицина, тканевая и органная инженерия, компетенции специалистов.

В феврале 2024 года по результатам симпозиума, спонсированного Обществом инженерии в медицине и биологии (IEEE), факультетами биомедицинской инженерии Университета Джонса Хопкинса и биоинженерии Калифорнийского университета в Сан-Диего, была опубликована статья международной группы 50 учёных под названием «Большие вызовы на стыке инженерии и медицины» [1]. Синхронно 13 и 14 февраля 2024 года в Москве проходил медицинский «Форум будущих технологий», на котором десятки экспертов из различных сфер высокотехнологичной медицины рассказывали об актуальных трендах, достижениях и вызовах в своих областях. Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета провёл аналогичную конференцию 24 апреля 2024 г. — BIG DATA. На этих форумах было констатировано, что за последние два десятилетия сформировалось перспективное направление научно-практических исследований на базе фундаментальных научных разработок для поддержки состояния здоровья и борьбы с развитием патологий — *биомедицинская инженерия*. Такое научное направление базируется на мультидисциплинарном подходе, включающем пять важных направлений развития медицины будущего:

1. Прецизионная медицина, создание аватаров клеток, тканей, органов и всего человека.

2. Разработка умных и быстро реагирующих систем для оптимизации функций человека, замена утраченных тканей и органов искусственными, созданными в лаборатории.

3. Специальные внешние по отношению к мозгу технологии, которые с учётом обширной информации о функционировании мозга могли бы выполнять терапевтические функции в отношении неврологических заболеваний.

4. Новые подходы для регуляции системы иммунитета у человека.

5. Перспективные стратегии развития инженерных технологий управления генами и клетками.

Целью статьи явилось ознакомление преподавателей, школьников и студентов с основными направлениями развития биоинженерии, необходимыми компетенциями для работы в этой новой и стремительно развивающейся области знаний и принципами создания команд для достижения поставленных целей.

1. Точная медицина — создание аватаров физиологии человека.

Введение. Развитие биологии и химии связано со сменой технологических укладов. Технологический уклад (ТУ) — это совокупность сопряжённых производств, имеющих

единый технологический уровень и развивающихся синхронно. Смену доминирующих в экономике ТУ предопределяет не только ход научно-технического прогресса, но и инерция мышления общества. Новые технологии появляются значительно раньше их массового освоения. Вспомним историю смены ТУ: 1 ТУ (1770–1829), доминирующий ресурс энергии — вода; текстильное и фабричное производство; 2 ТУ (1830–1879), доминирующие энергетические источники — уголь и пар; транспорт и чёрная металлургия; 3 ТУ (1880–1929), доминирующий источник энергии — электричество; машиностроение, электротехническая промышленность; 4 ТУ (1930–1969), доминирующие источники энергии — углеводороды и ядерная энергетика; автомобилестроение, цветная металлургия, нефтепереработка, синтетические полимерные материалы; 5 ТУ (1970–2009), атомная энергетика; электроника, микроэлектроника, информатика, геновая инженерия, геномы биологических объектов, освоение космоса; 6 ТУ (2010–2060), открытие и внедрение новых источников энергии; нанобиотехнология, наноэлектроника, молекулярная и ядерная технологии, стволовые клетки, биоинженерия и др. В ГПНИ «Биотехнология» НАН Беларуси на 2021–2025 годы указано задание «Разработка научных основ создания биотехнологий VI технологического уклада», в том числе: получение новых научных знаний в области геномики, метагеномики, протеомики, метаболомики, клеточной биологии, биофизики, иммунологии и микробиологии; развитие работ по биоинформатическому анализу больших массивов геномных данных и системной биологии; селекция и конструирование штаммов микроорганизмов — суперпродуцентов биологически активных метаболитов и рекомбинантных белков; внедрение эффективных биологических препаратов медицинского, сельскохозяйственного, пищевого, энергетического назначений, новых биомедицинских клеточных продуктов; разработка генетических основ новых перспективных форм и линий растений и животных, характеризующихся высокой устойчивостью, продуктивностью и качеством; разработка способов комплексного использования возобновляемого сырья и отходов производства с получением высокоценных продуктов. Исполнители: «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН

Беларуси», «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», «Институт микробиологии НАН Беларуси», БГУ.

На протяжении 1 и 2 ТУ происходило накопление и первичная классификация проявлений заболеваний для эмпирического установления диагноза и отбора способов лечения больных. Последующие 3 и 4 ТУ включали обобщение труда врачей и учёных, определившее основы этиологии (причины) и патогенеза (механизмы развития) большинства распространённых заболеваний, на основании чего были определены подходы к их лечению. Вторая половина XX века стала свидетелем молекулярного подхода к пониманию и лечению патологий, в результате чего появилась концепция молекулярной медицины. Несмотря на эти достижения, ошибочные диагнозы имеют место даже при распространённых заболеваниях, связанных с общей заболеваемостью и смертностью населения. Кроме того, ряд заболеваний, включая рак, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, демонстрирует существенные различия в терапии, требующей индивидуального подхода к каждому пациенту.

Используя модели машинного обучения, было проанализировано старение 11 основных органов у 5676 лиц. По данным, опубликованным в престижном международном журнале в 2023 году, констатировано, что почти у 20 % населения наблюдается ускоренное старение одного органа, а у 1,7 % наблюдается многоорганное старение. Ускоренное старение органов повышает риск смертности на 20–50 %, а органоспецифические заболевания связаны с более быстрым старением этих органов. У людей с ускоренным старением сердца риск сердечной недостаточности увеличивается на 250 %, а ускоренное старение мозга и сосудов предсказывает прогрессирование болезни Альцгеймера. В статье представлен «простой и понятный» метод изучения старения органов с использованием данных протеомики (спектра 4778 белков в плазме крови) [2]. Национальный глазной институт (NEI) США в текущем году представил базу AHP DB, которая включает 307 образцов водянистой влаги глаза человека, проанализированной с помощью жидкостной хроматографии / тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) и содержащей информацию о 1683 белках. Такие данные объясняют потребность в *прецизионной*

медицине, в сущности которой основное внимание уделяется индивидуальным параметрам каждого пациента с учётом сопутствующих заболеваний, генетических, экологических факторов, а также факторов образа жизни. Такой подход называют также персонализированной медициной (AccuMedicine), и он включает сочетание точной биоинженерии и точной медицины.

Персонализированная медицина, также называемая персонифицированная медицина, прецизионная медицина, индивидуализированная медицина, представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. К подобным индивидуальным особенностям относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков — как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток. Первоначальное значение термина «диагноз» (от греч. «diagnosis» — «узнать до конца, тщательно») и знаменитый принцип русского врача М. Я. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощаются в настоящее время на новом уровне с помощью самых передовых технологий [3].

Проблемы разработки принципов персонализированной медицины

1. Разработка точных моделей физиологических процессов, объединяющих мультимодальные измерения и физиологические функции. Медицина станет «персонализированной» и «точной», если будут объединены данные отдельных пациентов по диагностике заболеваний, прогнозу факторов риска и оптимальному лечению. Для этого необходимы: а) высокопроизводительные методы анализа, позволяющие исследовать биологические функции человека на молекулярном, клеточном и органном уровнях; б) проверенные методы моделирования, которые используют эти данные в пространственных и временных масштабах; в) высокопроизводительные геномные, транскриптомные, эпигенетические, метаболомные и протеомные данные для диагностики, прогнозирования риска и лечения заболеваний. Необходима дальнейшая разработка специфичных органоидов для пациента

ex vivo (например, технологии «орган-на-чипе»), а также исследование клеточных культур посредством омиксных наук. Известно, что конгресс США недавно одобрил законопроект, позволяющий предоставлять физиологические данные, полученные *in vitro*, вместо доклинических биофармацевтических исследований на животных. Однако далеко не все учёные медико-биологических специальностей приняли этот принцип, поскольку наблюдения на клеточных культурах не отражают многочисленные эндогенные регуляторные процессы в организме. Поэтому возможно использование простейших организмов, например лёгочных пресноводных моллюсков, занимающих промежуточное место между организмами млекопитающих и культурами клеток [4].

Приведём важные определения, взятые из Википедии. *Вычислительная геномика*, подраздел геномики, который изучает геномы клеток и организмов с помощью высокопроизводительного геномного секвенирования. В конце XX века на секвенирование генома человека уходили 2–4 года, а сейчас — около 5 часов. Затем идёт последующая обработка — так называемая *геномная сборка*, т. е. *формирование последовательности генов*, например в хромосомах, митохондриях, хлоропластах. При геномной сборке используют метод ДНК-микрочипов для статистического анализа последовательностей дезоксирибонуклеотидов молекул ДНК генов в конкретных типах клеток и их митохондриях (хлоропластах). *Вычислительное биомоделирование*, подраздел биокибернетики, занимающийся построением вычислительных моделей биологических систем. *Молекулярное моделирование*, область исследований, которая привлекает теоретические и вычислительные методы для моделирования или имитации поведения молекул, причём молекул в самом широком смысле — состоящих от нескольких атомов и до «гигантских» биологических цепочек аминокислот (белки), дезоксирибонуклеотидов (ДНК) и рибонуклеотидов (РНК), моносахаридов (гомо- и гетерополисахариды). *Системная биология*, ставящая целью моделирование полномасштабных биологических сетей взаимодействия (для целой клетки или даже всего организма), часто использует дифференциальные уравнения. *Предсказание структур белков и структурная геномика* — позволяет систематически вычислять точные трёхмерные

модели структур белков, которые ещё не были получены экспериментальным путём.

2. Обоснование набора диагностических и терапевтических мероприятий на основе научного моделирования. Разработка моделей состояния пациентов при различных заболеваниях, позволяющих точно характеризовать их статус, потенциально может снизить их смертность и оптимизировать затраты на лечение. Для этого необходимы автоматизированные технологии мониторинга, сбора и обработки данных, а также анализа и моделирования в реальном времени.

3. Определение сенсоров для цифровой характеристики человека с помощью динамической обратной связи. Для этого необходимо использовать носимые инвазивные и неинвазивные датчики (наноатчики), которые измеряют физиологические параметры в цифровом виде. Созданы «ненавязчивые» датчики, часто в виде мониторов окружающей среды, способные сделать самостоятельный вывод о состоянии здоровья. Точная диагностика требует динамичной оценки физиологического состояния пациента. Важной проблемой является интеграция интеллектуальных систем мониторинга, которые непрерывно распознают и интерпретируют множество физиологических переменных на протяжении всей жизни человека. Интеграция и анализ потока физиологических данных человека в режиме реального времени необходимы для обеспечения надёжной цифровой регистрации показателей здоровья человека. Такая динамическая обратная связь обеспечит высокое качество жизни.

4. Разработка цифровых двойников. Быстрый прогресс в области цифрового моделирования и искусственного интеллекта приводит к созданию всё более сложных и реалистичных физиологических моделей. «Цифровой двойник» пациента («аватар») должен позволить по динамике множества показателей жизнеобеспечения реального человека своевременно применять средства, обеспечивающие сохранение состояния «нормы». Согласно Википедии, аватар (от *avatar*), а также юзерпик (*userpic*, сокращение от *user's picture* — «картинка пользователя») — графическое представление пользователя, его «альтер эго», игровой интернет-персонаж. Аватар может быть двухмерным изображением или же трёхмерной моделью. Кроме того, аватар может быть представлен в виде текста. Основная

цель аватара — *публичное графическое представление пользователя*. Возможность создания технологий цифровых двойников для основных систем органов является важнейшей проблемой. Искусственные интеллектуальные инженерные системы здоровья и болезней требуют: а) получения данных от реального цифрового двойника, б) погружения их в систему глубокого анализа и в) в соответствии с результатами анализа проведения текущей корректировки нарушенных физиологических механизмов здоровья пациента.

5. Тканевая и органная инженерия на основе количественного проектирования. Математическое моделирование на основе экспериментальных данных следует оптимизировать в последовательности этапов: формулирование цели и задач исследования, эксперименты *in silico* для оптимизации протоколов медико-биологических исследований и сама экспериментальная работа. В этой последовательности этапов прежде всего необходимо разработать соответствующую инфраструктуру математического моделирования, создать проверенные математические модели, которые могут интегрировать несколько источников данных (например, молекулярные / клеточные, биомеханические / биохимические, визуализационные) и создать крупномасштабные биологические базы данных.

Технологии, необходимые для формирования персонализированной медицины

1. Датчики и приборы. Поддержание здоровья человека будет сохраняться благодаря мониторингу физических, химических и электрических сигналов в человеческом организме в режиме реального времени. Это потребует миниатюризации и биосовместимости датчиков внутри тела для постоянного сбора и хранения информации. Мультимодальное зондирование для мониторинга и регулирования здоровья генерирует огромные объёмы данных, которые должны быть доступны и безопасны. Разработка биологических цифровых двойников тканей, органов и процессов организма, включая нейронные сети, требует активного машинного обучения, инновационных методов визуализации данных, в том числе основанных на виртуальной и дополненной реальности.

2. Моделирование и контроль: автоматизированные системы, заменяющие человеческие

функцыі, павінны разумна рэагавать на працэсы в теле пацыента. Для гэтага патрэбуюцца дасягненні ў разробку дынамічных мадэляў фізіялагічных працэсаў і алгарытмаў управлення, якія працуюць у нестационарнай, нелінейнай сярэды чалавечага тэла.

3. Хімія і матэрыялазнаўства. Біясумяшчымасць матэрыялаў мае першаснае значэнне пры выкарыстанні эндогенных сенсорных тэхналогій і матэрыялаў для ўліку і пераўтварэння фізіялагічных параметраў. Дадгасрочнае біяхімічнае зондзіраванне патрабуе разробку новых хімічных рэчываў для імпланціруемых біясенсараў. Неабходны тэхналогіі, якія дазваляюць мадэляваць фізіялагічныя працэсы *ex vivo* для рэалізацыі кампанентаў точнай медыцыны ў кожнага пацыента. Тут неабходны: 3D-печата — аддытыўнае вытворства, мікрафізіялагічныя сістэмы на аснове BioMEMS («арган на чыпе») і трохмерныя полімерныя гідрагелі.

4. Выліснае і матэматычнае мадэляванне неабходна для працягу разробку колькасных інструментаў тканевай і органавай інжынерні, у рамках сістэмнай / сінтэтычнай біялогіі.

5. Энергія для воспріятыя, вылісненняў і управлення патрабуе інтэграцыі з тэхналогіямі носімых і імпланціруемых *істочнікаў энергіі*. Для гэтага будуць выкарыстоўвацца традыцыйныя беспроводныя сістэмы, пераўтварэнне механічных ці аптычных сігналаў у электрычную энергію для датчыкаў і выканальных механізмаў.

Кваліфікацыі біямедыцынскага інжынера. Асноўная мэта біямедыцынскага інжынернага адукацыі — падрыхтоўка наступнага пакалення лідэраў, якія маюць міждысцыплінарны вопыт і могуць эфектыўна інтэграваць свой вопыт у каманду для правядзення даследаванняў, разробку дыягнастычных і тэрапеўтычных інструментаў ці разробку метадаў точнай медыцыны. Разробка умных і хутка рэагуючых сістэм для ўдасканалення функцый чалавека патрабуе сістэмнага падыхода, які ўлічвае фундаментальныя прынцыпы клінічнай медыцыны, біялогіі, інфарматыкі і інжынерні — а імянна абласцей біямедыцынскага інжынера. Шырокае ўвядзенне інтэлектуальных і хутка рэагуючых

сістэм прывядзе да змянення парадыгмы аказання медыцынскай дапамогі, а спецыялісты па ўвядзенню будуць спосабаваць ўвядзенню гэтых новых тэхналогій і іх інтэграцыі ў сістэму здравоахоўвання. Важныя *ключавыя кваліфікацыі для точнай медыцыны* патрабуюць падрыхтоўкі рэды спецыялістаў, валодаючых ведамі па:

а) інжынернай матэматыцы, біастатыстыцы, разробку і управленню надзейнымі і адказна ўстойлівымі датчыкамі і прыборамі для выяўлення адпаведных біялагічных сігналаў і паводнення;

б) біялогіі, біяхіміі, фізіялогіі і медыцыны для вызначэння адпаведных фізіялагічных і паталагічных рэакцый;

в) структуры апрацоўкі даных і машыннага адукавання для вызначэння дзеянняў на аснове ўнутраных і знешніх сігналаў; сістэме і сродкам управлення для адладкі рэагавання на месце ці удалённа; роботатэхніцы для маніпулявання чалавечым целам на мікра- і макраўзроўні;

г) біоматэрыялам і біоэлектроніцы для разробку адаптыўных устаткаў і біясумяшчымых суррогатных тканей;

д) кібербезопаснасці для абароны персанальных даных;

е) інжынернаму справу, які ўлічвае выкарыстанне энергіі і падачу электрычнай энергіі;

ж) дызайну карыстальніцкага інтэрфейса, каб зрабіць устаткаў і даныя даступнымі і аптымізаваць узаемадзеянне з карыстателем;

з) медыцынскай этыцы, каб разгледзець наступствы распаўсюджанага аўтаномнага кантроля.

Асноўная задача — фарміраванне многіх спецыялістаў з спецыялістаў, якія маюць кваліфікацыі, характэрныя для наступнага пакалення лідэраў, якія маюць міждысцыплінарны вопыт і могуць эфектыўна інтэграваць свой вопыт у каманду для правядзення даследаванняў, разробку дыягнастычных і тэрапеўтычных інструментаў ці разробку метадаў точнай медыцыны.

2. Smart Human — разробка умных і хутка рэагуючых сістэм для аптымізацыі функцый чалавека.

Ввядзенне. Працягласць і якасць жыцця чалавека залежаць ад функцыо-

нирования жизненно важных систем органов. Поскольку продолжительность жизни человека увеличивается, стареющее население испытывает растущую потребность в восстановлении или замене тканей и органов, утраченных в результате травмы, врождённой аномалии или болезни. Трансплантация органов по-прежнему ограничена количеством доступных донорских органов и необходимостью пожизненной иммуносупрессии, предотвращающей отторжение органов. Искусственные устройства, такие как аппараты для гемодиализа или устройства для поддержки дыхания, не заменяют все функции органов и обременительны для пациента.

Тканевая инженерия возникла в конце 1980-х годов в результате слияния инженерии с науками о жизни в ответ на необходимость восстанавливать или заменять ткани и органы их биологическими эквивалентами, созданными в лаборатории. Первоначально тканевая инженерия определялась как «применение принципов и методов инженерии и наук о жизни для фундаментального понимания структурно-функциональных отношений в нормальных и патологических тканях млекопитающих и разработки биологических заменителей для восстановления, поддержания или улучшения функции». Это определение области исследований практически не изменилось, как и фундаментальная концепция «инструментирования» клеток восстанавливать конкретную ткань или орган с помощью биологически обусловленных молекулярных, структурных и физических регуляторных сигналов. Эта область знаний претерпела изменения с появлением технологий iPS-клеток (ИПСК — искусственные плюрипотентные стволовые клетки), редактирования генов и сложных инструментов тканевой инженерии (скафолды — каркасы из биоматериалов, способных рассасываться в организме, например полилактиды; биореакторы, датчики, нанотехнологии) и «органов на чипе». Все эти технологии служат для воссоздания структур человека на органном или даже системном уровнях. Исследования подобного типа стимулируют разработку новых методов лечения, адаптированного к потребностям пациента. Сегодня тканевая инженерия готова *создавать ткани и органы по требованию для поддержания здоровья и благополучия человека.*

Проблемы разработки тканевой инженерии

Вначале рассмотрим теоретические основы тканевой инженерии. В организме существует небольшой процент стволовых клеток, способных генерировать множество различных типов клеток. Например, мультилинейно-дифференцирующиеся устойчивые к стрессу (англ. *muse cell*) стволовые клетки взрослого человека обладают способностью к самообновлению и образуют в суспензионной культуре характерные скопления (кластеры) плюрипотентных клеток, которые могут дифференцироваться как *in vitro*, так и *in vivo* в энтодермальные, эктодермальные и мезодермальные клетки (т. е. в клетки трёх видов зародышевых листков). Они также легко перепрограммируются в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Со времени, когда профессору Киотского университета Яманаке Синъя удалось создать iPS-клетки человека, прошло более 15 лет. iPS-клетки — это *клетки, способные преобразовываться в различные виды клеток организма* (клетки мышц, костей, сердца, печени, кровеносных сосудов, нервной системы и т. д.), для получения которых достаточно воспользоваться клетками кожи, кровяными и некоторыми другими клетками.

Индукцированные стволовые клетки (иСК) — стволовые клетки, полученные из каких-либо иных (соматических, репродуктивных или плюрипотентных) клеток путём *эпигенетического перепрограммирования*. В зависимости от степени дедифференцировки клетки при перепрограммировании различают: индуцированные тотипотентные, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и получаемые так называемым прямым перепрограммированием или каким-либо иным способом индуцированные прогениторные (мультипотентные или унипотентные) стволовые клетки, иногда называемые также индуцированными соматическими стволовыми клетками (ИССК).

В настоящее время существует три пути перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки:

- 1) пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в оплодотворённую яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро;
- 2) слияние соматических клеток с плюрипотентными стволовыми клетками;
- 3) модификация соматической клетки, индуцирующая её превращение в стволовую

клетку, осуществляется с помощью: генетического материала, кодирующего белковые репрограммирующие факторы, рекомбинантных белков, микроРНК, синтетической самореплицирующейся полицистронной РНК и низкомолекулярных биологически активных веществ.

Онтогенез начинается от одной клетки — зиготы. Зигота и каждый из бластомеров эмбриона на ранней стадии (морулы) являются тотипотентными с потенциалом развития в целый организм. По мере развития потенциал бластомеров последовательно снижается сначала до плюрипотентных, затем до мультипотентных и унипотентных и, в конце концов, до терминально дифференцированных соматических клеток. Тем не менее потенциал развития соматических клеток может быть восстановлен до тотипотентной стадии методом пересадки ядер, взятых из соматических клеток, в яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро (SCNT — Somatic cell nuclear transfer), или перепрограммированием до плюрипотентного состояния — например, с помощью факторов Яманаки (Oct4, Klf4, Sox2 и c-Myc), РНК или малых молекул.

— Индуцированные тотипотентные клетки обычно используют для клонирования и получения генетически модифицированных животных. Эти клетки можно создать с помощью перепрограммирования соматических клеток путём переноса ядер соматических клеток (SCNT) в ооциты-реципиенты. При этом ооциты не обязательно должны принадлежать тому же виду. Иногда удаётся использовать ооциты других видов, например овец или поросят. И хотя эффективность межвидовой SCNT была примерно в три раза ниже обычной, такие эмбрионы удавалось довести до стадии бластоцисты. Эффективность перепрограммирования можно повысить в два раза, если за сутки до пересадки остановить мейоз ооцитов-реципиентов с помощью бутиролактона1 в комбинации с нейротрофическим фактором мозга (BDNF). Кроме того, эффективность клонирования может быть значительно повышена, а процедура SCNT упрощена благодаря использованию ингибиторов гистондеацетилазы, таких как трихостатин А, и ингибиторов полимеризации цитоскелетного актина, таких как цитохалазин В или латранкулин А (latrunculin A). Для полноценного развития образующихся эмбрионов необходимо также

предварительно уменьшить метилирование лизина 4 в молекуле гистона H3 в клетках донорах ядра. Кроме того, для полноценного развития эмбриона необходимы также экзосомы, выделяемые его клетками [5; 6].

Проблемы, которые необходимо решать

1. Использование стволовых клеток для лечения. Органы человека поддерживаются популяциями резидентных стволовых клеток и клеток-предшественников. Однако внутренняя регенеративная способность органов ограничена, особенно после травм, болезней или в процессе старения. Доставка взрослых стволовых клеток, подобранных к пациенту или полученных из крови пациента, обеспечивает возможность достижения регенерации тканей и органов, что приводит к значительному улучшению физиологических функций. Кроме того, взрослые стволовые клетки или их производные, вводимые отдельно или вместе с лекарствами, можно использовать для лечения заболеваний или для активации пула эндогенных клеток и последующего использования их терапевтического потенциала. Главной задачей является разработка подходов и технологий, которые приведут к терапии на основе стволовых клеток, которая должна быть доступной. Учёные НИЛ «Межклеточная коммуникация» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета установили, что количество везикул, получаемых из стволовых клеток, увеличивается примерно в 20 раз после обработки клеток цитохалазином В. Микроскопические липидные пузырьки размером от 30 нм до 1 мкм, которые клетки производят для передачи информации друг другу, — один из самых перспективных инструментов для бесклеточной терапии, так как они имеют все положительные свойства стволовых клеток, но в отличие от них не способны к нежелательной дифференцировке и неконтролируемому делению. В Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси и ряде других учреждений разрабатываются и используются для лечения стволовые, дендритные и другие клеточные препараты.

Соответствующее редактирование генов потенциально может создать универсальные аллогенные клетки, которые будут иммуноприемлемы, масштабируемы и доступны для терапии. Таким образом, будет

функционировать новый специфичный метод лечения. Понимание эпигеномного контроля идентичности и судьбы клеток позволит более эффективно получать желаемые типы клеток с помощью генной инженерии и внеклеточных сигналов. Разработка настраиваемых и чувствительных биоматериалов и оптимизация минимально инвазивных методов доставки будут иметь решающее значение для достижения эффективности таких методов лечения.

2. Разработка постоянных систем для замены или расширения функций человека. Человеческое тело — самая «элегантная из систем управления», постоянно распознающая и регулирующая свое состояние (поддержка гомеостаза) в различных физических средах, во время различных видов деятельности и в ответ на травмы или заболевания. Искусственные системы, заменяющие критические части управления человеческим телом, должны быть наделены аналогичным уровнем сложности. Они должны обладать способностью воспринимать разнообразные сигналы, имеющие отношение к здоровью человека, и выбирать наиболее подходящее вмешательство из ряда доступных химических, электрических и механических раздражителей. Не исключено, что эти системы могут быть *навсегда имплантированы* или носиться пользователем для лечения хронических заболеваний и связанных с ними осложнений. Примеры систем включают интегрированные протезы конечностей, искусственное сердце, устройства для местной доставки лекарств, устройства для контроля функций мозга, управляемые ощущениями и динамической оценкой необходимости поддержания нормального функционирования. Важнейшей задачей является интеграция мультимодальных сигналов, чтобы искусственные органы реагировали в реальном времени. Рассмотрим два примера.

Травмы конечностей могут иметь критические последствия — от потери подвижности суставов до обширного повреждения мягких тканей и серьезного нарушения функции конечности, потери отдельных или нескольких пальцев руки или стопы, а также всей конечности. Разработка протезов конечностей представляет собой важную и перспективную задачу для биомедицинской инженерии. Российские учёные в 2024 году предложили биоразлагаемое полимерное покрытие для

титановых имплантатов, которое повышает механическую прочность этих конструкций, защищает их от коррозии и выделяет контролируемым образом различные лекарственные препараты. Хотя потребности общества очевидны, регенеративных методов лечения в настоящее время не существует. Для достижения регенерации конечностей важно сближение нескольких дисциплин, определяемых *регенеративной инженерией*. Основные подходы решения проблемы включают использование: а) материалов, которые могут чувствовать изменения параметров местной окружающей среды и реагировать на них, б) стволовых клеток и в) технологий, основанных на биологии развития организмов, регенерирующих конечности. Кроме того, потребуется эффективное использование новых клинических моделей и клинических испытаний, что сделает эту задачу идеально подходящей для совместных разработок с клиницистами.

Трансплантация лёгких, единственный метод лечения пациентов на терминальной стадии заболевания лёгких, затруднена из-за нехватки функциональных донорских лёгких и необходимости предотвращения отторжения трансплантированных лёгких с помощью пожизненного подавления иммунитета. Заболевание лёгких остаются третьей по значимости причиной смертности в мире. Биоинженерия лёгких для трансплантации и вмешательства *in situ* при лечении участков повреждения могла бы изменить ситуацию для многих нуждающихся пациентов. Дополнительные проблемы состоят в поиске специфичных биомаркеров ранних стадий неизлечимых в настоящее время патологий (таких как муковисцидоз). Наконец, подходы к биоинженерии лёгких могут быть распространены на другие органы, снабжаемые кровью — печень, почки и сердце. Способность создавать сложные органы, такие как лёгкие, содержащие более 50 типов клеток и сложную иерархическую сеть дыхательных путей и сосудов, представляет собой серьёзную задачу, требующую коллективных усилий биоинженеров, клиницистов и экспертов в области материаловедения, биомеханики, физиологии, клеточной биологии и биологии развития.

Различают следующие типы трансплантации. *Ауто трансплантация*, или аутологичная трансплантация — реципиент трансплантата является донором для самого себя.

Например, аутотрансплантация кожи с неповреждённых участков на обожжённые широко применяется при тяжёлых ожогах. *Изоотрансплантация*, или изогенная трансплантация — донором трансплантата является полностью генетически и иммунологически идентичный реципиенту однояйцовый близнец реципиента. *Аллоотрансплантация*, или гомотрансплантация — донором трансплантата является генетически и иммунологически отличающийся человеческий организм. *Ксенотрансплантация*, или межвидовая трансплантация — трансплантация органов от животного другого биологического вида. Особняком стоит трансплантация костного мозга, которая является не хирургической операцией, а разновидностью переливания крови.

3. «Болезнь на чипе». При развитии заболевания у человека может существовать ряд вариантов лечения, и каждый человек будет по-разному реагировать на любое лечение из-за уникальной генетики и физиологии. Кроме того, заболевание проявляется у каждого пациента по-разному из-за неоднородности самого заболевания и различий при наличии сопутствующих заболеваний. Гетерогенность заболеваний представляет собой особую проблему при лечении таких сложных заболеваний, как рак и аутоиммунные болезни. В отсутствие индивидуального подхода часто решения о лечении принимаются методом проб и ошибок, что увеличивает заболеваемость и смертность, снижает качество жизни и увеличивает стоимость лечения. Проблема состоит в том, чтобы создать качественные модели заболеваний, которые можно использовать для диагностики, прогноза и скрининга лекарств для каждого конкретного пациента. Такие модели должны создаваться на основе собственных клеток пациента, как плюрипотентные стволовые клетки, полученные из крови. К более высокому уровню относится моделирование по направлению «органы на чипе». Это интегрированные системы из нескольких органоидов, с помощью которых возможно точно прогнозировать специфичные для пациента реакции и обеспечивать персонализированные планы лечения с высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Органоид определяется как трёхмерная структура, полученная из стволовых клеток, клеток-предшественников и / или дифференцированных клеток, которые

самоорганизуются посредством межклеточных взаимодействий для моделирования структуры и функции нативной ткани *in vitro*.

Технологии, необходимые для развития тканевой инженерии

Рассмотрим наиболее реальные технологии.

1. Стволовые клетки. Разработка технологичной экономичного производства крупномасштабных, стабильных и высококачественных стволовых клеток, включая производство по заказу, а также методы доставки и хранения, сохраняющие жизнеспособность клеток, является первым шагом.

2. Тканевая инженерия. Начальным этапом в разработке пересаживаемой ткани является выделение, размножение и дифференциация стволовых клеток, специфичных для конкретного пациента. С этой целью необходимо разработать новые технологии биопроизводства и переработки, которые были бы масштабируемыми, доступными и сопровождались соответствующим контролем качества.

3. Технологии визуализации и биомаркеров. Визуализация необходима для оценки состояния клеток и качества созданных тканей, а также для последующего ремоделирования и регенерации функций нативных тканей и органов.

4. Изготовление тканей. Для регенерации целых органов и сложных многотканевых структур необходимы инженерное проектирование и технологии изготовления для совместного культивирования или получения нескольких типов клеток и организации их в соответствующие тканевые структуры с функциональной васкуляризацией, иннервацией и обеспечением иммунными компонентами. Развитие передовых технологий производства, включая 3D-биопечать и биореакторные технологии, требует новых инженерных подходов для создания органоидов.

5. Сложные технологии необходимы для создания микрофизиологических платформ, состоящих из микроразмерных тканей человека, связанных друг с другом сосудистым кровообращением.

Многопрофильные команды и компетенции.

Разработка интеллектуальных и быстро реагирующих систем, интегрированных в физиологию человека, потребует совместного участия врачей, физиологов, биомедицинских

инженеров, биологов, инженеров по электротехнике и приборостроению, а также учёных-компьютерщиков. Встроенные датчики в физиологические системы человека должны быть функциональными, но при этом не быть биологически активными, и это гарантирует понимание принципов проектирования взаимодействий между синтетической и живой материей. Точно так же разработчикам функциональных устройств необходимо понимать физиологию ткани и органа. Многопрофильные группы, созданные для разработки конкретных сенсорных устройств, будут играть важную роль при решении этой задачи. Следует учитывать, что биология стволовых клеток значительно усовершенствовалась, хотя

выращивание тканей продолжает оставаться проблемой. Понимание инженерных принципов физиологии человека будет способствовать разработке биологических систем *ex vivo*.

Кроме того, масштабирование тканевой и органной инженерии является сложной проблемой, которая может быть решена с участием государства, а именно созданием и поддержкой биопроизводства. Исследования в нескольких областях, включающие выяснение принципов проектирования и правил формы и функционирования человеческих тканей / органов, инженерию стволовых клеток и интеграцию датчиков / обратной связи имплантированных устройств / тканей, лягут в основу решения этой задачи.

Продолжение следует.