

# РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ, КАК ОДИН ИЗ ПУТЕЙ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

**Фещенко Диана Ивановна**

Московская государственная академия ветеринарной  
медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина

**Фещенко Александр Александрович**

Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова

**Вerezубова Наталья Афанасьевна**

Кандидат экономических наук, доцент,  
Московская государственная академия ветеринарной  
медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина  
nvezub@mail.ru

## SOLVING THE PROBLEMS OF TISSUE ENGINEERING AS ONE OF THE WAYS TO INCREASE LIFE EXPECTANCY

**D. Feschenko  
A. Feschenko  
N. Verezubova**

*Summary.* Tissue engineering is a promising area of medicine, which consists in the development and cultivation of cell populations that can replace damaged human tissues or diseased organs. Growing large populations of cells is a functionally difficult process that requires resolving contradictions at the molecular level. Differentiated cells have limited replicative potential because of multiple mitotic division and approaching the Hayflick limit. It would seem that bypassing the limit and removing restrictions can be a solution to the problem, but such "cellular immortality" is more likely to entail malignant cell degeneration. The article highlights the problems of tissue engineering, as well as the current state of research in this field.

*Keywords:* tissue engineering, replicative potential, Hayflick limit, carcinogenesis, telomerase, biomaterials.

*Аннотация.* Тканевая инженерия — многообещающее направление медицины, заключающееся в разработке и культивировании популяций клеток, которые могут стать заменой поврежденным тканям человека или больным органам. Выращивание больших популяций клеток функционально затруднительный процесс, требующий разрешения противоречий на молекулярном уровне. Дифференцировавшиеся клетки обладают ограниченным репликативным потенциалом в следствие многократного митотического деления и приближению к пределу Хейфлика. Казалось бы, обход предела и снятие ограничений может стать решением проблемы, но такое «клеточное бессмертие» с большей долей вероятности влечет за собой злокачественное перерождение клеток. В статье освещаются проблемы тканевой инженерии, а также текущее состояние исследований в этой области.

*Ключевые слова:* тканевая инженерия, репликативный потенциал, предел Хейфлика, канцерогенез, теломераза, биоматериалы.

## Введение

Тканевая инженерия является одним из самых инновационных направлений регенеративной медицины. Её главной целью является создание из культур клеток тканей или даже целых органов, а перспективы развития непременно связаны с решением проблемы гистосовместимости при трансплантации органов и моделированием и дальнейшем предвидении канцерогенеза [1, с. 269]. Тканевая инженерия пользуется методами культивирования тканей, разработки трехмерных биоматрикс, 3D-биопринтингом и некоторыми другими.

Для правильного функционирования тканей необходимо большое количество клеток, которые будут долгое время работать слаженно и не иметь генетических дефектов [2, с. 500]. Но срок службы дифференцировавшихся клеток ограничен «митотическими часами», что является первой весомой проблемой тканевой инженерии. Второй проблемой, которая, как ни странно,

вытекает из возможного решения первой, есть риск злокачественного перерождения клеток и их дальнейший неконтролируемый рост [2, с. 508–512]. Это открывает возможности для образования злокачественной опухоли. Используя современные возможности моделирования и 3D-биопринтинга, осуществимо изучение развития таких клеток, предвидение их образования и способов лечения. На данный момент человечеству известна «бессмертная» клеточная популяция HeLa. Её активно используют в изучении биологии и фармакологии. Клетки HeLa способны к потенциально бесконечному числу митотических делений за счёт выработки фермента теломеразы. Теломераза — возможный ключ к «клеточному бессмертию» [3].

Кроме того, немаловажную роль в тканевой инженерии играют носители клеток. Носители клеток, или, тканеинженерные конструкции (ТИК), могут быть двух видов: имплантаты из «нежизнеспособных» биологических тканей (например, биопротезы клапанов сердца) и системы, состоящие из биостабильного матрикса или

активных стволовых клетки. Они предоставляют условия для тканей или являются заменителем жизненно важного компонента органа [4].

Итак, тканевая инженерия — инновационный подход к преодолению пропасти между клиническими потребностями и созданными *in vitro* органами и тканями, а также один из путей изучения и лечения рака. Однако это направление медицины включает в себя множество биологических вопросов, часть возможных решений которых будут представлены в данной статье.

### Теломераза и Предел Хейфлика

Теломеры — это концевые участки хромосом, не несущие генетической информации. Благодаря белковому комплексу шелтерину они защищены от механизмов репарации ДНК и его ферментов: ДНК-фотолиазы, ДНК-N-гликозидазы, ДНК-инсертасы, эндонуклеазы, ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, ДНК-лигазы. Главная функция теломер — защита генетического материала от деградации. Они довольно стабильны и остаются неизменными даже при критическом изменении генетического аппарата.

Необходимость в теломерах вызывает проблема синтеза концов при репликации ДНК. После завершения процессов удвоения полинуклеотидной цепи, удаляется концевой праймер (или РНК-затравка, которая позволяла ДНК-полимеразе во время дупликации достраивать дочернюю цепь) из-за чего 5' концы отстающей цепи остаются недореплецированными. Образуется пробел в нити ДНК, который и заполняется повторяющейся последовательностью нуклеотидов. У позвоночных данная последовательность — TTAGGG. Теломеры в свою очередь синтезируются специальным ферментом теломеразой. Теломераза — это рибонуклеопротеин, несущий свою собственную молекулу РНК, которая используется в качестве матрицы для достраивания цепи ДНК.

В норме теломераза не активна в большинстве соматических клеток. Когда теломеры укорачиваются до критической длины, в клетке активируется ген P-53 и запускается программа апоптоза. Экспрессия гена теломеразы наблюдается в гаметях, клетках эмбриона и в раковых клетках. Такие клетки могут делиться потенциально бесконечное количество раз, так как теломераза постоянно достраивает теломеры хромосом. Казалось бы, вот он, ключ к клеточному бессмертию, однако бесконтрольное и непрерывающееся деление рано или поздно приводит к канцерогенезу. Такие клетки будут делиться и мутировать до тех пор, пока соблюдаются условия их существования. Прекрасным примером «бессмертных» линий является линия онкоклеток HeLa. Она была получена из рака шейки матки в феврале 1951 года у Генриеты Лакс. Данные клетки активно пролифериру-

ют и по сей день, давая тонны биологического материала для экспериментов.

Путь к образованию раковых клеток — теломераза, её активация порождает целый комплекс нарушений [4]. В частности, главные из них: мутации во время деления, нарушение цикла белка апоптоза, активация протоонкогенов.

В норме у большинства клеток организма длина теломер укорачивается примерно на 120 пар оснований за одно деление. Таких делений в соматической клетке может составлять от 20 до 90 раз (рис. 1).

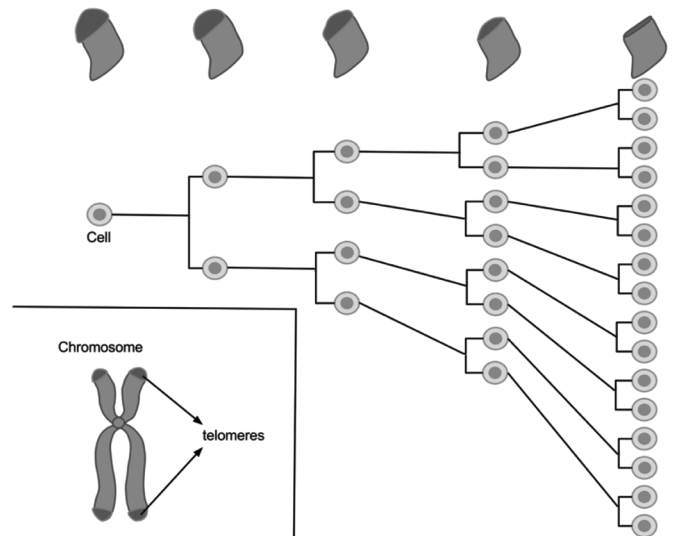


Рис. 1. Схема деления нормальной клетки человека. На схеме в левом нижнем углу так же показана хромосома и расплывённые на её концах теломеры (выделены темно-серым)

Лимит, до которого клетка будет делиться, называется пределом Хейфлика. Продолжительность жизни вида вероятнее всего зависит от максимального числа клеточных делений, хоть до конца этот вопрос остается неразрешенным. Но точно можно сказать, что более длинные теломеры являются прогностическим фактором долголетия [5].

Таким образом, инактивированная теломераза не замок на двери бессмертия, а необходимый защитный элемент, ограничивающий наши клетки от злокачественного перерождения. В свою очередь, укорочение теломер — это регулятор клеточной пролиферации, поддерживающий уровень делящихся и стареющих клеток. Кроме того, теломеры, синтезированные теломеразой, играют принципиально важную роль не только в реализации генетической информации, но и в жизнедеятельности клетки в целом: они фиксируют хромосомы на ядерной ламине, препятствуют деградации ДНК и служат механизмом, контролирующим число делений клетки и ее запрограммированную гибель [6].

## Универсальный маркер онкологических процессов

Иммортализация — процесс, позволяющий клеткам делиться бесконечное количество раз, причем программа апоптоза в таких клетках не активируется из-за возникших мутаций. Любая клетка прежде, чем переродиться в злокачественную, должна пройти иммортализацию. Условное перерождение можно представить следующей цепочкой событие: активация теломеразы — иммортализация — опухоль (рис. 2).

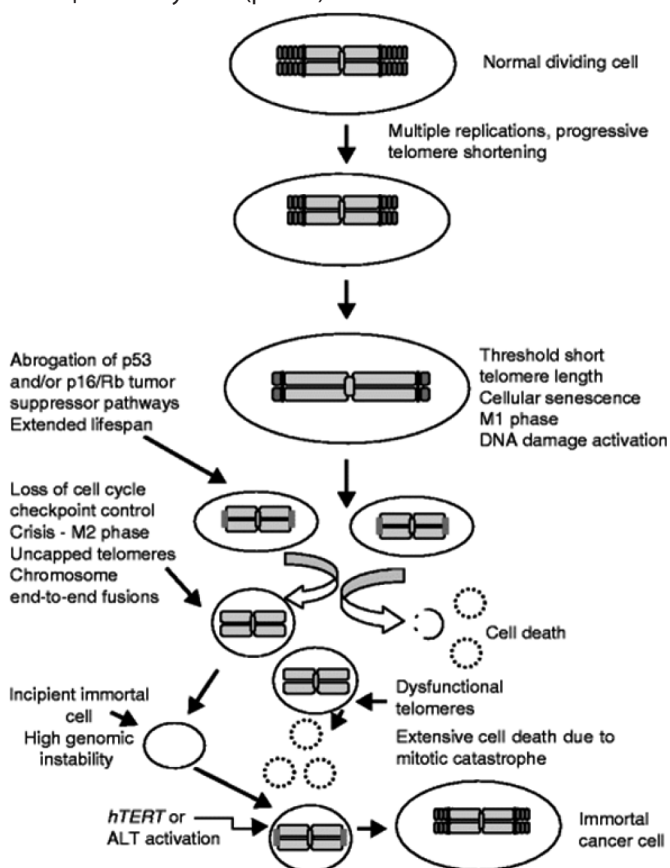


Рис. 2. Превращение нормальной клетки в опухолевую

Активность теломеразы является универсальным маркером канцерогенеза. Изучение этой активности и совершенствование методов её обнаружения может стать решающими аспектами в вопросе ранней диагностики рака [6].

Тканевая инженерия стремится к преодолению лимита Хейфлика и снижению рисков канцерогенеза для более успешного культивирования большого количества клеток. Моделирование — один из методов, благодаря которым данное направление медицины может без затраты большого количества ресурсов и опытов над животными изучать поведение клеточных линий в определенных условиях.

Сопутствующим моделированию методом тканевой инженерии так же является 3D-биопринтинг. Это отно-

сительно новая технология, позволяющая изготавливать биологические конструкции путем размещения клеток на биосовместимой поверхности. У 3D-биопринтинга в недалеком будущем есть все шансы стать важным компонентом в сложной системе выращивания органов. Выращенные органы могут быть использованы в том числе и для изучения поведения раковых клеток в «естественной» среде.

## Теломеразная терапия и опрос у разных групп населения

Активация теломеразы наблюдается в 90 % раковых клеток. На основе данной статистики можно говорить о ключевой роли теломеразы в митотическом бессмертии опухоли. В таком случае, разумно использовать средства ингибирования фермента «бессмертия». Однако стоит учесть небольшую оговорку: некоторые опухоли используют механизм альтернативного сохранения теломер (ALT — alternative lengthening of telomeres). Этот механизм не до конца изучен. Исследования в данной области активно ведутся в настоящее время [7, 8].

С раковыми опухолями очень тяжело бороться, так как иммунная система организма их не опознаёт как чужеродные [8]. В том числе и поэтому теломераза стала главной мишенью для исследований борьбы с раком из-за её экспрессивности почти во всех видах рака. Эта мишень довольно удобна, так как соматические клетки организма имеют иную длину теломер и менее активную теломеразу по сравнению с злокачественными. Таким образом была предложена теломеразно-таргетная терапия. Её основным способом является избирательный апоптоз раковых клеток при минимальном затрагивании нормальных клеток. Было создано многочисленное количество вакцин, антисмысловых олигонуклеотидов и низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на гены, кодирующие определенные подъединицы теломеразы [9]. Однако успешных клинических испытаний данные способы ещё не прошли, так как клинические испытания с ингибиторами теломеразы показали, что теломераза является прекрасной мишенью, но промежуток времени между введением препарата и клиническим ответом большой. Из-за этого пациенты подвержены тяжелой интоксикации [9]. Тестирование ингибиторов теломеразы на людях и животных крайне жестоко и негуманно. И так как тканевая инженерия близка с лечением онкологии не только своими проблемами, но и целями, целесообразно выращивать ткани и органы человека или животного, которые в будущем можно подвергнуть испытанию ингибиторов [10].

Был проведен опрос среди людей разных возрастов и профессиональной принадлежности. Выборка составила 50 человек. В опросе участвовали студенты МГАВ-МиБ — МВА имени К.И. Скрябина и РНИМУ им. Пирогова,

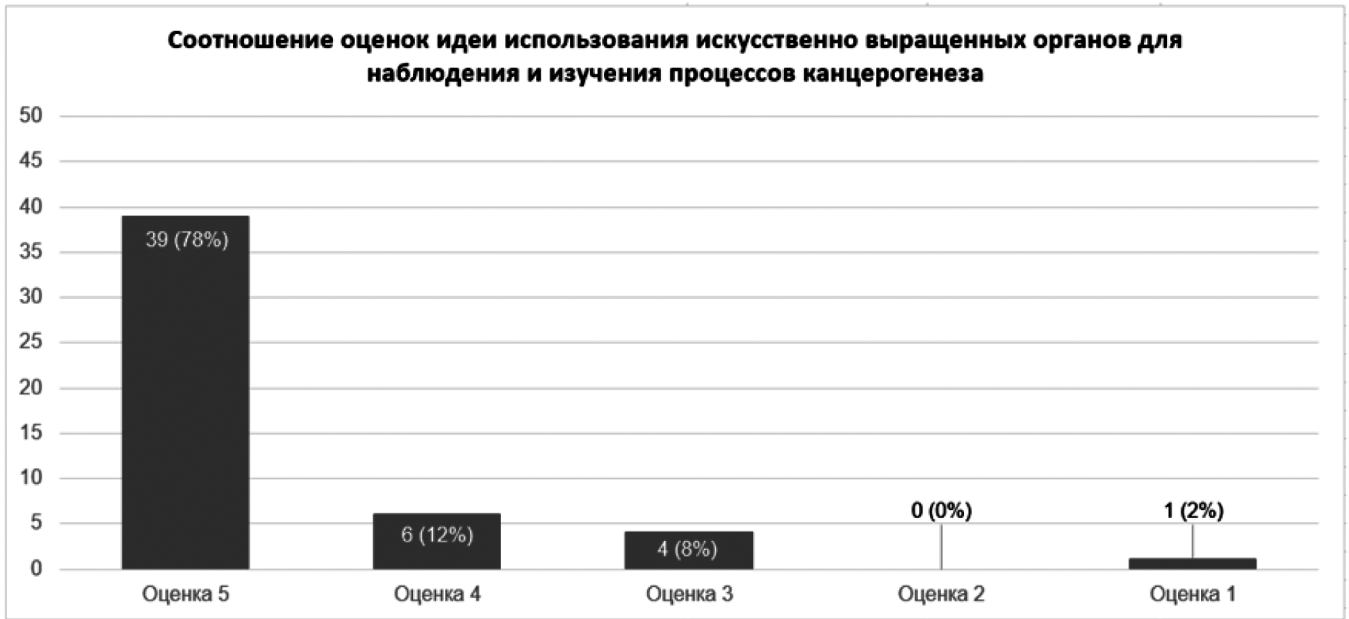


Рис. 3. Оценка идеи использования искусственно выращенных органов в вопросах по изучению рака

а также биологи со стажем и люди, не относящиеся к науке. Целью опроса стояло собрать данные о готовности людей из разных сфер жизни испробовать на себе в будущем возможности тканевой инженерии и оценки использования выращенных *in vitro* органов и тканей.

На вопрос «Средняя продолжительность жизни в мире составляет 67 лет. Хотели бы вы прожить дольше?» 82 % респондентов ответили положительно. От 18 % последовал ответ «нет».

На вопрос «Готовы были бы вы в старости пересадить новый орган взамен изношенному?» 76 % респондентов ответили «Да». Остальная часть ответила отрицательно.

Вопрос «Пугают ли вас онкологические заболевания?» получил 68 % ответов «да» и 32 % «нет».

О существовании теломеразной терапии слышали только 34 % людей. Вероятно, в эту выборку попали люди из высших учебных заведений, чья деятельность так или иначе относится к биологии.

Оценка идеи использования искусственно выращенных органов для наблюдения и изучения процессов канцерогенеза (перерождение клетки в злокачественную версию и её дальнейшее развитие в опухоль) получило следующую диаграмму (рис. 3).

Проведём оценку идею использования искусственно выращенных органов для наблюдения и изучения про-

цессов канцерогенеза (перерождение клетки в злокачественную версию и её дальнейшее развитие в опухоль):

На основе полученных данных можно сделать вывод, что людьми разных профессиональных принадлежностей хорошо воспринята идея использования искусственно выращенных органов для наблюдения за поведением раковых клеток. Вероятно, это вызвано тем, что определенная доля респондентов боится раковых заболеваний и ставит перед собой цель прожить дольше 67 лет.

### Выводы

Решение проблем тканевой инженерии тесно связано с увлечением продолжительности жизни человека и лечением рака. В последние годы ситуация с изучением теломер и раковых клеток сильно улучшилась. Изучения проводятся широко и дают свои плоды, несмотря на ограничения в использовании ингибиторов. Развитие тканевой инженерии и более глубокие исследования механизмов работы теломеразы дадут ощутимый толчок для дальнейшей прогрессивной борьбы с раковыми клетками. Опрос показал, что большая часть людей открыта к этому развитию. Последнее слово остается за наукой. Её первостепенной целью является разработка таких ингибиторов, которые не станут влиять на нормальные клетки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биология Том 3 / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут, под ред. Р. Сопера. — пер. 3-го англ. изд. — 11-издание. — Москва: Лаборатория знаний, 2019. — №2.
2. Нил А., Кэмпбелл Биология Том 1 / Кэмпбелл Нил А., Рис Джейн Б. — Сан-Франциско: Бенджамин Каммингс, 2002. — 1247 с.
3. Страйер Л. Биохимия в 3 томах / Л. Страйер. — Москва: Мир, 1984. — 138 с.
4. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/viewFile/452/397>
5. Josh Clark Will the Hayflick limit keep us from living forever? [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://science.howstuffworks.com/life/genetic/hayflick-limit.htm>
6. Ростовский Государственный Медицинский Университет Программируемая гибель клеток. Теломераза и теломеры. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://studfile.net/preview/16685513/>
7. Thomas Petersen Cellular Lifespan and Regenerative Medicine [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706083/#R47>
8. Mohammad A. Jafri, Shakeel A. Ansari, Mohammed H. Alqahtani & Jerry W. Shay Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0324-x#Sec9>
9. Mary-Lou Pardue<sup>1</sup> and P.G. DeBaryshe Retrotransposons that maintain chromosome ends [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251079/>
10. Nuno M.V. Gomes, Oliver A. Ryder, Marlys L. Houck, Suellen J. Charter, William Walker,1, Nicholas R. Forsyth, Steven N. Austad, Chris Venditt, Mark Pagel, Jerry W Shay and Woodring E. Wright Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387546/>

© Фещенко Диана Ивановна; Фещенко Александр Александрович; Вerezубова Наталья Афанасьевна (nverez@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»