

Медициналық гидрогельдердің және Клеткалық микротасымалдаушылардың ұлпалық инженериядағы рөлі

14 дәріс

Жоспары:

1. Биомедициналық гидрогельдер

2. Микро тасымалдаушылар

4. Жараларды тез емдеуге арналған гидрогельді таңғыштар

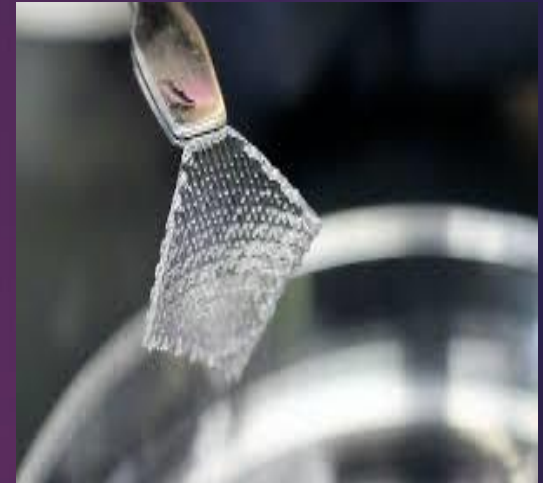
- ▶ Гидрогельдер - бұл жұмсақ ұлпалар мен ағзалардың ұлпаларын қалпына келтіруге арналған, сонымен қатар ұлпалық инженерияда дәрі-дәрмек жүйелерін және ұлпа матрицаларын жеткізуге жарамды суда ерімейтін торлы құрылымдар.
- ▶ Гельдер - бұл бірқатар ерекше қасиеттері бар ерекше материалдар. Кейбір гельдер өз салмағынан 400 есе асып кететіндей суды сіңіреді. Иондық гельдердің сорбциялық қабілеті ион алмастырғыш шайырлардан 2 есе жоғары. Гельдердегі байланысқан су - 78 С дейін қатып қалмайды. Гельдер қасиеттерін сыртқы факторлардың әсерінен өзгерте алады (температура, электр тогы, ортаның рН мәні, гельді қоршаған ерітінділердің иондық құрамы).

- ▶ Гидрогельдер мономерлерден де, ірі макромолекулалардан да әр түрлі реакциялар нәтижесінде түзіледі; олар бұрыннан қалыптасқан тор ішінде полимерленеді және мономерлердің бір түрімен және жартылай өзара әрекеттесетін торлар түрінде болуы мүмкін. Гельдердің пайда болу механизмдері әртүрлі; гидрогельдер физикалық және химиялық желатиндену нәтижесінде түзіледі.



Гидрогельдер синтезі

- ▶ .Полимерлі гидрогельдер негізінен гидрофильді мономерлерді радикалды полимерлеу жолымен алынады (мысалы, акриламид, гидроксил-алкил метакрилаттар, акрил қышқылы және оның тұздары, N-винил пирролидон) өзара байланыстырғыш агенттердің қатысуымен (этиленгликоль диметакрилат, метилен бис-акриламид және т.б.); гидрофильді олигомерлерді (мысалы, олигоэтиленгликолдар) немесе полимерлерді (полиакриламид, полиэтилен оксиді, поливинил спирті, полиацидтер, полиаминдер және т.б.) торлы полимерлерді синтездеудің дәстүрлі әдістерімен өзара байланыстыру; жоғарыда аталған мономерлерді табиғи полимерлерге (крахмал, целлюлоза және оның эфирлері, декстран, желатин) тігу арқылы торды қамтамасыз ету;

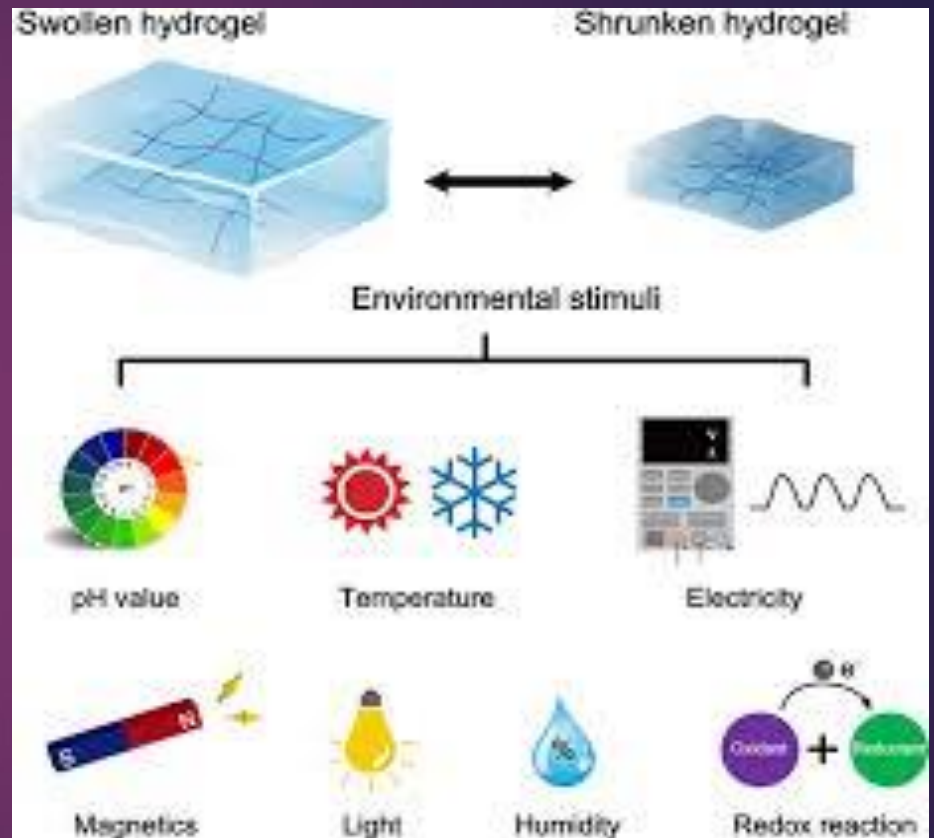


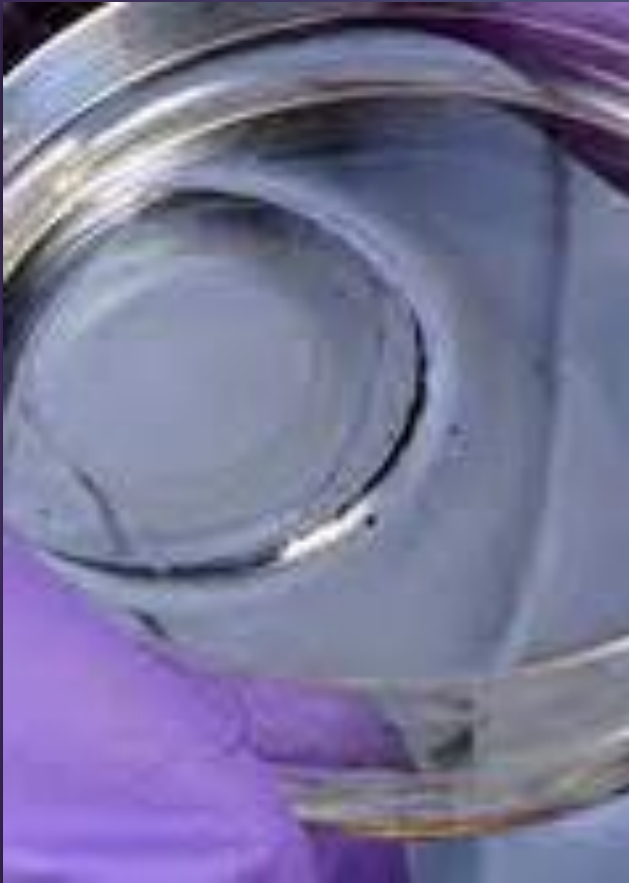
Ісіну және коллапс

- ▶ Полимерлі гидрогельдер : 1 г құрғақ полимер 2 л дейін су сіңіреді. Осы қасиетіне байланысты оларды молекулалық губкалар деп атайды. Суды сіңірудің осындай жоғары қабілеті полиэлектролиттік гельдерге, яғни құрамында зарядталған топтары бар гельдерге тән. Судағы ортада олар диссоциацияланып, зарядталған бірліктер мен төмен молекулалық қарсы иондар түзеді, сол сияқты тұз молекулалары суда катиондар мен аниондарға ыдырайды. Алайда, полимер молекуласында диссоциацияланғанда бірдей зарядты иондар, мысалы, оң иондар тізбекпен байланысқан болып қалады, ал теріс (яғни қарсы) еркін күйде, еріткіште пайда болады. Бірдей атпен зарядталған полимерлі тораптың тізбектері бір-бірін тебеді, демек, бастапқыда шарларға айналдырылған тізбектер қатты созылады. Нәтижесінде гельдік үлгінің мөлшері едәуір ұлғаяды, яғни ісінеді, еріткішті сіңіреді.

КОЛЛАПС

- ▶ Сыртқы жағдайлардың шамалы өзгеруімен гель көлемінің күрт төмендеуі коллапс деп аталады. Ол сулы ортада тудыратын тарту күштеріне, әдетте, гидрофобты өзара әрекеттесуге немесе сутектік байланысқа байланысты болады. Кейбір сыртқы факторлар (мысалы, температура, еріткіш құрамы, рН және т. б.) тартылыс күштерін басым ете салысымен, гельдің құлаған күйге өтуі сөзсіз болады. Коллапс тудыратын әсеріне байланысты сезімтал гелдер термо, фото және рН сезімтал болып бөлінеді.



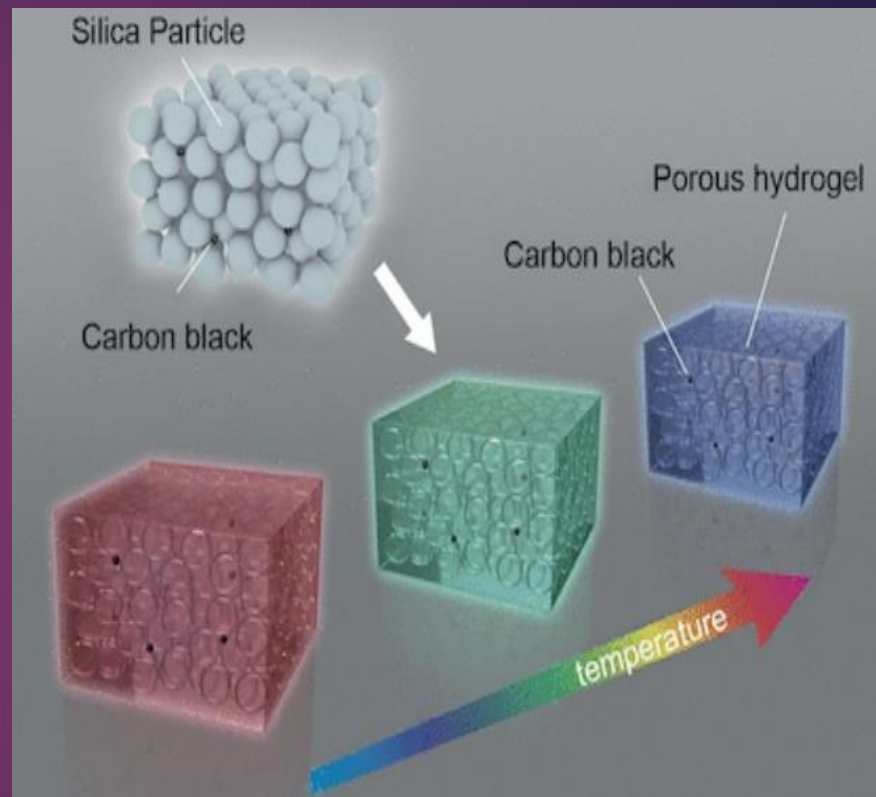


- ▶ Құрамына кіретін полимерлердің табиғаты бойынша гидрогельдер табиғи (хитозан, альгинат, гиалурон қышқылы, фибрин және коллаген негізінде) және синтетикалық (атап айтқанда, поли(этиленгликоль) (ПЭГ), поливинил негізіндегі) болып жіктеледі. алкогель (PVA), поли (пропилен фумараты) (PPF) және поли(гидроксиэтилметакрилат). Топтардың әрқайсысының, жеке материал нұсқаларының өзіндік сипаттамалары, артықшылықтары мен шектеулері бар.

- ▶ Акриламид негізіндегі гидрогельдер медицинада, ауыл шаруашылығында және басқа салаларда кеңінен қолданылады.

пластикалық хирургияда тері астындағы толтырғыш ретінде.

- линзалар шығару кезінде,



- ▶ Табиғи және синтетикалық материалдардан алынған гидрогельдердің көптеген түрлері бар. Фибрин, коллаген, гиалурон қышқылы (ГҚ) гельдерді қалыптастыру үшін кеңінен қолданылады. Әдетте коллагенді glutaraldehydeпен, карбодиимидпен байланыстырады. Коллаген сияқты, гиалурон қышқылы да эфирлену арқылы химиялық өзгеріске ұшырайды, бұл суда ерігіштігін төмендетеді және гельдің бұзылуын баяулатады. Гиалурон қышқылы гидрогельдері микросфералар, губкалар мен талшықтарды дайындауға жарамды. ГҚ-ны гидрогельге айналдырудың әр түрлі әдістері сипатталған: фототігу, альдегидті тігу, карбодиимидті байланыстыру.

- ▶ Гидрогельге айналдыру үшін фибрин мономерлерін сутегімен байланыстыру арқылы біріктіреді. Фибрин көбік, бөлшектер және желім түрінде және тығыздағыш ретінде қолданылады. Альгинат (α -D-маннурон қышқылы мен D-L-гулулон қышқылынан тұратын табиғи полисахарид) полимер гулуонат тобының карбоксилат топтарын өзара байланыстыру нәтижесінде екі валентті катиондардың қатысуымен гелдер түзеді (мысалы, Ca^{2+} , Mg^{2+}). Альгинат гелдері таңу материалы ретінде кең қолданылады.



Гидрогельдерді дайындауға жарамды материалдар

Природные полимеры	Синтетические полимеры
Фибрин	Полиэтиленгликоль
Коллаген и желатин	Полиакриловая кислота
Гиалуроновая кислота	Поливиниловый спирт
Альгинат	Полипептиды
Агароза	Полифосфазен
Хитозан	Полиоксиэтилметакрилат

Жараларды тез емдеуге арналған гидрогельді таңғыштар

- ▶ Жараны қыртыстан және қышымадан тазарту кезеңінде қолданылады. Оңтайлы ылғалды ортаны сақтайды. Ауыртпай таңуға ықпал етеді.
- ▶ Жараны тазарту жараларды, соның ішінде жарақаттарды, күйіктерді және ұзақ жазылмайтын жараларды - төменгі аяқтың трофикалық жараларын, қант диабетінен туындаған жараларды, төсек жараларын емдеудегі ең маңызды қадам болып табылады. Жараның құрамында қыртыстар, қабыршақтар, некроздар, бөтен бөлшектер, кір, содан кейін бұл қабыну процесі жүреді және емдеуді болдырмайды.



Гидрогельді қолдану арқылы омыртқааралық дискінің көлемін ұлғайту

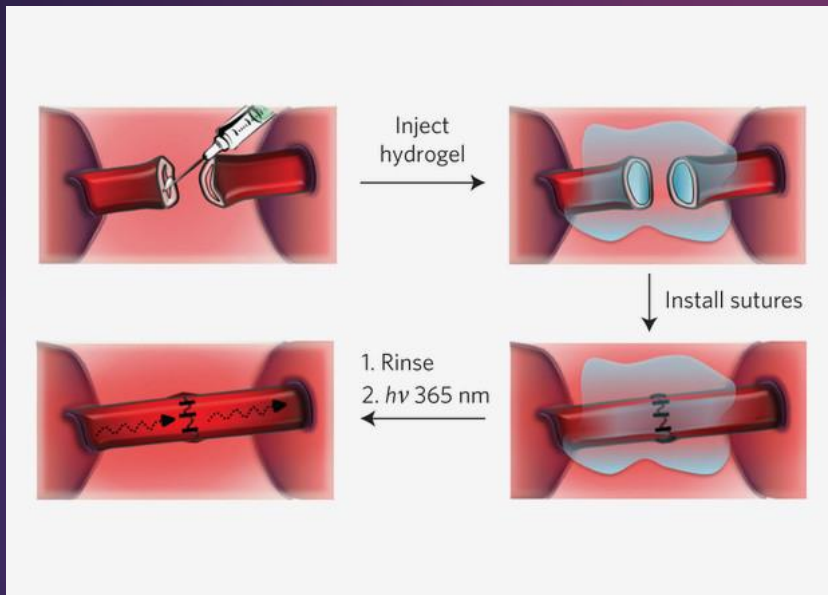


► Гидрогельді инъекциялардың арқасында нашарлаған омыртқааралық дискілердің қалыңдығының төмендеуіне қарсы : жоғары ісінетін полимерлі зат болып табылатын гидрогельді енгізу арқылы омыртқа аралық дискінің тұтқыр өзегіндегі судың байланысуын айтарлықтай арттыруға болады. Омыртқааралық дискінің диаметрі судың ісінуі мен байланыстыруының әсерінен ұзақ мерзімді перспективада артады. Бұл әсер бірнеше жылға созылады.

3D биопринтингінде қолданылатын гидрогельдер



Бүгінгі таңда биомедициналық қолданбалы гидрогельдерді қалыптастыруға, сондай-ақ олардың өнімділік сипаттамаларын арттыру үшін күрделі құрамды «композициялық» гидрогельдерді алуға бағытталған зерттеулердің саны артуда. Жасалатын гидрогельдердің пайдалы қасиеттерінің саны артып келеді және олар күрделірек және жоғары мамандандырылған болып келеді. Мұндай зерттеулердің бір бағыты - биопринтинг үшін қолданылатын гидрогельдерді жасау. 3D биопринтингінде қолданылатын гидрогельдерге келесі талаптар қойылады: жоғары биоүйлесімділік және адгезия, уыттылықтың болмауы. Мұндай гидрогельдер, әдетте, қатты торлы немесе кеуекті құрылымға ие болуы керек, бұл олардың дің жасушаларымен себу үшін қолданылатын, олардың көбеюіне және дифференциациясына ықпал ететін механикалық тығыз субстрат ретінде әрекет етуге мүмкіндік береді.



- ▶ Делавэр университетінің зерттеушілері тұтқырлығын аминқышқылдары мен ультракүлгін сәулелерімен басқаруға болатын жаңа пептидтік гидрогельді ойлап тапты. Зерттеулер Nature Nanotechnology журналында жарияланған. Ғалымдар жаңа гель капиллярлар мен жұқа тамырларды дәл байланыстыруды қажет ететін микрохирургиялық операцияларда қолданылады деп сенеді.
- ▶ Гидрогельдің құрамына глутамин қышқылының фотоактивті пептидтері кіреді. Қалыпты жағдайда гидрогель тұтқыр зат болып табылады. Жіңішке инемен жасалған шприцтің көмегімен оны кесілген тамырдың саңылауына құюға болады. Бұл жағдайда зат саңылауды толтырып, жіңішке тамырдың немесе капиллярдың қабырғаларының жабысып қалуына жол бермейді, сонымен бірге қанды сығып, оны кесу орнында қатып қалудан сақтайды. Гидрогельді кесілген тамырдың айналасында да қолдануға болады.

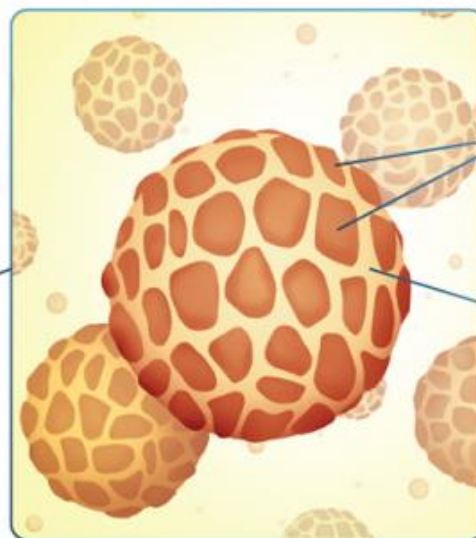
▶ **Микро тасымалдаушылар**-диаметрі 100-ден 400 мкм-ге дейінгі бөлшектер, олар әртүрлі материалдардан жасалады және жасушаларды бекіту және кейіннен ағзаға енгізу үшін қолданылады. Бұл тәсілді алғаш рет 1967 жылы Ван Везель және басқалар сипаттаған.

▶ **Микротасымалдаушылар** - бұл жасушалар моноқабат түрінде өсетін ұсақ қатты бөлшектер (араластыру нәтижесінде суспензияда сақталады). Микротасымалдағыштарды қолдану адгезиялық қасиеттері бар жасушаларға ірі суспензия дақылдарының барлық артықшылықтарын береді.

Микротасымалдаушылар биореакторы. Микротасымалдаушылар биореакторларда адгезиялық клеткаларды өсірудің әдісі



Microcarrier
suspension



Adherent
cells

Microcarrier
surface

Cells grown on
microcarrier

АРТЫҚШЫЛЫҚТАРЫ:

- ▶ ыдыстың барлық көлемінде бірдей бақыланатын жағдайларды жасау;
- ▶ жасуша популяциясының жоғары тығыздығын алу (1 мл-де бірнеше миллионға дейін) және бір уақытта үлкен көлемдегі жасушаларды өсіру;
- ▶ жасушалардың өсу динамикасын үнемі бақылау;
- ▶ операциялар санының азаюына байланысты ластанудың төмендеуі;
- ▶ қоректік орталардың үнемдеуі;

Микротасымалдаушыларға қойылатын талаптар:

- ▶ Микротасымалдаушылар :
- ▶ - улы болмауы керек,
- ▶ - қоректік орта компоненттері мен жасуша метаболизмі өнімдерін сіңірмеуі керек;
- ▶ - жасушаларды бекітуге жеткілікті болатын беттік заряд, қайталап қолдану мүмкіндігі болуы керек.

Коммерциялық
классикалық
микротасымалдаушылардың
диаметрі 100-
250 мкм және 6
негізгі топқа
бөлінеді:

Көлденең тігілген декстранды
микротасымалдаушылар

Декстранды
микротасымалдаушылар

Қоллаген немесе желатинмен
қапталған микротасымалдаушылар

Полистиренді
микротасымалдаушылар

Шыныдан жасалған
микротасымалдаушылар

Целлюлозалы
микротасымалдаушылар

1. Кеуекті құрылымы бойынша әр түрлі жасушалық линияларды өсіруге жарамды, бірақ заряды бөлшектер көлеміне біркелкі таралған және қоректік ортадағы ақуыздарды және төмен молекулалық компоненттерді жақсы сіңіретін **көлденең тігілген декстранды микро тасуымалдаушылар** (Cytodex 1);

2. Декстранды микротасуымалдаушылар, бірақ субстратты сорбциялану қабілеті аздап төмендеген (Cytodex 2);

3. Коллагенмен немесе желатинмен қапталған микротасуымалдаушылар (Cytodex 3) - сонымен қатар денатурацияланған коллагенмен немесе айқас-байланыстырылған желатинмен қапталған декстранның бөлшектері;

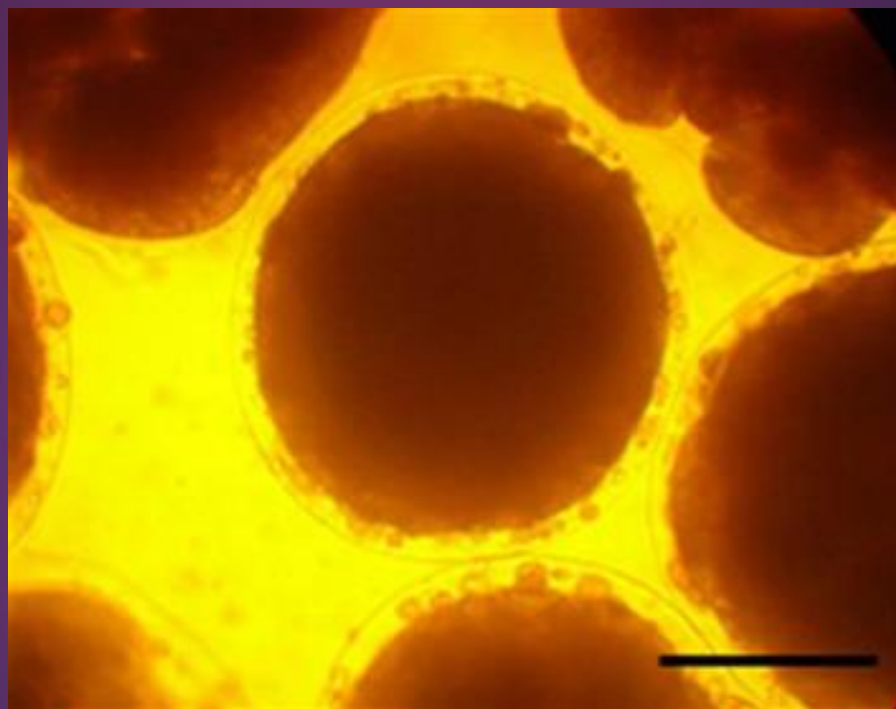
4. Полистиренді микротасушымалдаушылар (Биосилон, цитосфера). Олардың кеуекті құрылымы жоқ, бұл қоректік ортаның сорбциясын болдырмайды;

5. Шыны микротасымалдаушылар (Биогласс). Пластик сияқты, олардың өсу бетінің кеуекті құрылымы жоқ;

6. Целлюлозалы микротасымалдағыштары (DE-53), олар микрокристалды целлюлоза матрицасы бар цилиндрлі формаға ие және алып агрегаттарда өсуге бейім бастапқы және диплоидты дақылдарды өсіру үшін қолданылады.

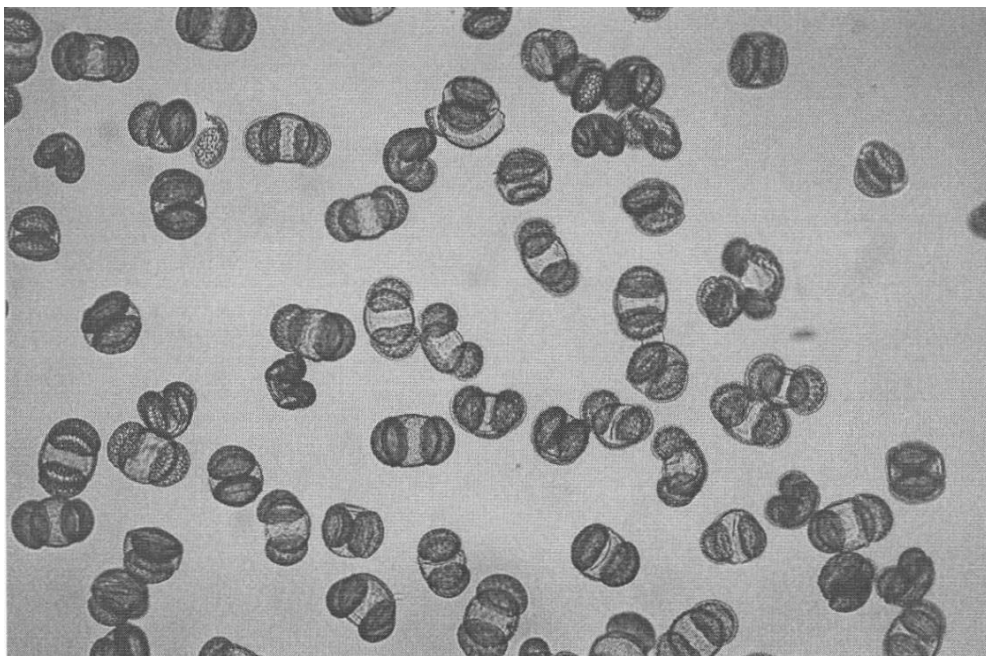
Қазіргі кезде микропоралы желатинге немесе кеуекті боросиликат шыныға негізделген микротасымалдаушылардың сыйымдылығы шамамен 3000 жасуша / мн құрайды.

Альгинат-хитозан микрокапсулаларындағы көп жасушалы сфероидтар (адамның аденокарциномасы MCF-7)

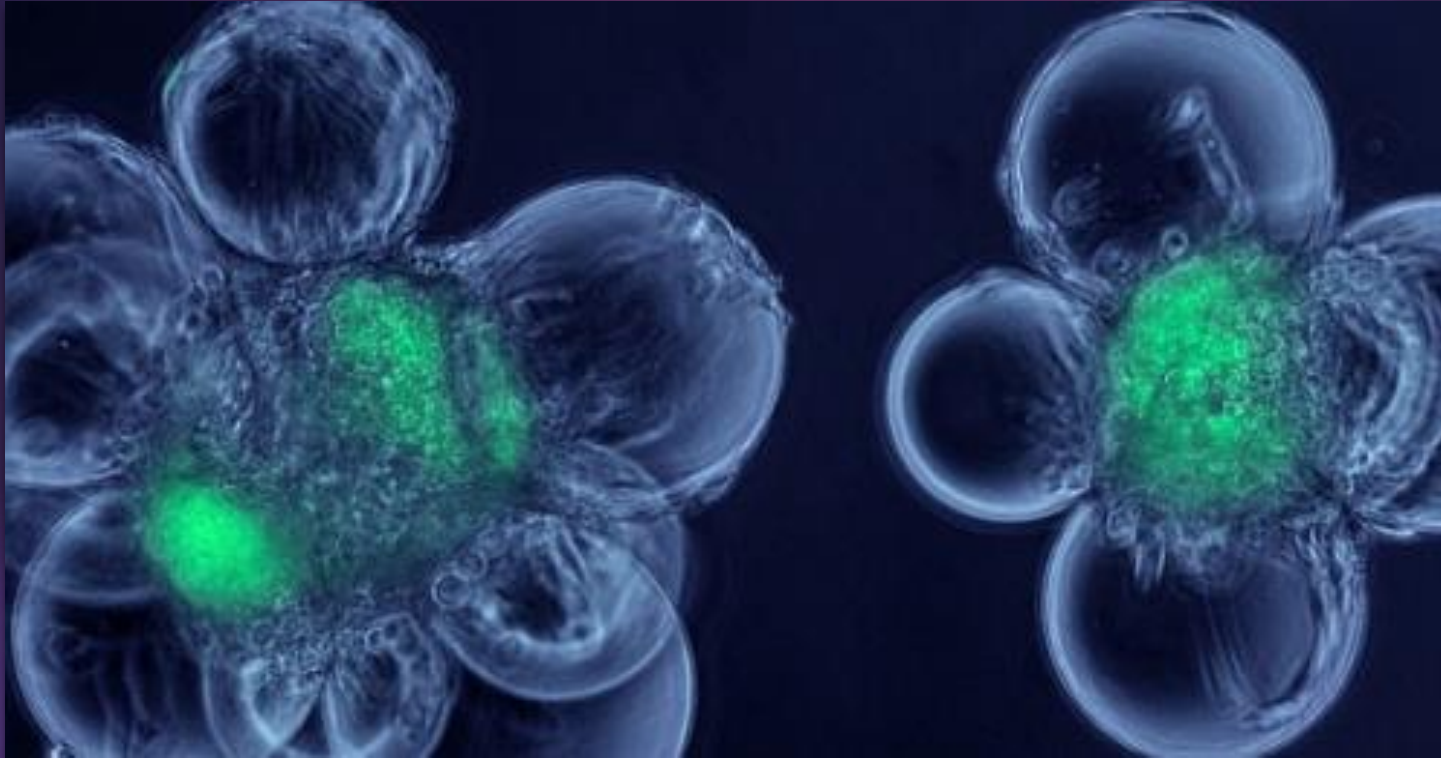


- ▶ Микротасымалдағыштардағы суспензиялы жасуша дақылдарынан айырмашылығы, оларды полимерлі сфераларға (полилизин, агароза, альгинат, полимер шайырларынан) инкапсуляциялау әдістері арқылы жасалады. Бұл әдістер моноклоналды антиденелерді өндіруге арналған гибридомаларды өсіруде пайдалы болды. Микрокапсуланың диаметрі, тесіктердің мөлшері мен қалыңдығы өндіріс процесінде дербес бақылануы және белгілі бір жасуша типіне оңтайландырылуы мүмкін.





Тозаң
жасушалары табиғи
полимерлерінен
жасалған полимерлі беті
бар
микротасымалдаушылар



Жасыл түспен көрсетілген қаңқалық бұлшықет жасушалары миобластар сфералық микротасымалдаушыларға бекітілген

- ▶ Сүйек кемістігін қалпына келтіру үшін остеогенді жасушалармен бірге микротасымалдаушыларды қолдануға болады. Олардың көмегімен тіндердің макроскопиялық құрылымын алуға болады. Остеогендік дифференциация еритін остеогенез индукторлары арқылы ынталандырылады, алайда биоматериал бетінің физикалық және химиялық құрылымы жасушалардың көбеюіне және дифференциациясына әсер етуі мүмкін екендігі белгілі.
- ▶ Жібектің медицинада тігіс материалы ретінде қолданылуының ежелгі тарихы бар және салыстырмалы түрде жақында ұлпа технологиясында қолданыла бастады. *Bombyx mori* жібек құртының жібек фиброині микро тасымалдағыш материал ретінде де қолданыла алады. Бұл материал улы емес, жоғары биоқұрылымымен және биоресорбцияға қабілеттілігімен сипатталады. Жібек фиброині негізіндегі микротасымалдаушылар терінің регенерациясына қатысатын негізгі жасушалар - фибробласттар мен кератиноциттердің адгезиясы мен көбеюін қамтамасыз етеді. Фиброиннің механикалық қасиеттері одан сүйек тіндерінің регенерациясы үшін тіндермен құрастырылған құрылымдардың негізі болатын тіректер жасауға мүмкіндік береді. Фиброин негізіндегі матрицаларды имплантациялау сүйек ақауларының регенерациясының едәуір жеделдеуіне әкеледі.