**Искусственные органы и тканевая инженерия**

* **6599**
* **4,9**
* [**2**](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#article-comments)
* **6**

[**ДОБАВИТЬ В ИЗБРАННОЕ**](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia)

**0**

**8**

[**ОБЗОР**](https://biomolecula.ru/articles?kind=review)

**Созданные с помощью 3D-печати почка, кости и уши.**

*сайт*[*cosmosmagazine.com*](https://cosmosmagazine.com/life-sciences/make-your-own-spare-parts)

* **АВТОР**
	+ [**Юлия Кондратенко**](https://biomolecula.ru/authors/4265)
* **РЕДАКТОРЫ**
	+ [**Вера Башмакова**](https://biomolecula.ru/authors/1814)
	+ [**Ольга Волкова**](https://biomolecula.ru/authors/4338)

**ТЕМЫ**

* + [**ЛИЧНОСТЬ**](https://biomolecula.ru/themes/person)
	+ [**МЕДИЦИНА**](https://biomolecula.ru/themes/medicine)
	+ [**СТАРЕНИЕ**](https://biomolecula.ru/themes/starenie)
	+ [**ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ**](https://biomolecula.ru/themes/tkan-inzhenerija)

Спецпроект о проблемах старения мы продолжим рассказом о самых выдающихся и знаменитых исследователях, положивших начало работам по созданию искусственных органов. Большинство из них и сейчас продолжает работу над новыми амбициозными проектами.

[**Старение и долголетие**](https://biomolecula.ru/specials/starenie-i-dolgoletie)

Цикл статей, задуманных в рамках спецпроекта «биомолекулы» для фонда «[Наука за продление жизни](http://www.scienceagainstaging.com/)».

В этом цикле рассмотрим общие проблемы старения клеток и организмов, научные подходы к долголетию и продлению здоровой жизни, связь сна и старения, питания и продолжительности жизни (обратимся к нутригеномике), расскажем про организмы с [пренебрежимым старением](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%B1%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), осветим темы (эпи)генетики старения и анабиоза.

Конечно, феномен старения настолько сложен, что пока рано говорить о радикальных успехах в борьбе с ним и даже о четком понимании его причин и механизмов. Но мы постараемся подобрать наиболее интересную и серьёзную информацию о нащупанных связях, модельных объектах, разрабатываемых и уже доступных технологиях коррекции возрастзависимых нарушений.

Краткое содержание спецпроекта освещено в видеоролике «[Стареть или не стареть? // Всё как у зверей](http://www.youtube.com/watch?v=by46Cxgnw50)». Подробности же узнаете из наших статей.

Следите за обновлениями!

**Линда Гриффит и Чарльз Ваканти**

***Линда Гриффит****— профессор биоинженерии и механической инженерии*[*Масачуссетского технологического института*](http://web.mit.edu/)*. В 2006 году получила стипендию Мак-Артура, также известную как «грант для гениев». Соавтор пионерской работы по выращиванию хряща в форме человеческого уха. На данный момент развивает технологии культивации 3D-культур клеток, а также участвует в проекте «Человек на чипе».*

***Чарльз Ваканти****— профессор*[*медицинской школы Гарварда*](http://hms.harvard.edu/)*. Соавтор пионерских работ по выращиванию хряща в форме человеческого уха, а также первой искусственной кости анатомической формы (для пациента с травмой большого пальца). Убежден в существовании способа переключения специализированных клеток в состояние стволовых, не использующего генетические модификации. Его убежденность не поколебал даже скандал с его бывшей аспиранткой, Харуко Обоката, сфабриковавшей результаты эксперимента по получению стволовых клеток. Чарльз Ваканти до последнего момента утверждал, что протоколы Харуко Обоката должны работать. В сентябре прошлого года, после того, как фальсификация данных японской исследовательницей была доказана, ушел в годовой академический отпуск. Судя по всему, после его окончания Чарльз Ваканти планирует продолжать поиски простого способа получения стволовых клеток.*

**Линда Гриффит и Чарльз Ваканти.**

*сайты*[*be.mit.edu*](https://be.mit.edu/directory/linda-g-griffith)*и*[*bostonglobe.com*](https://www.bostonglobe.com/)

В конце 1990-х годов по интернету разошлась жуткая картинка — мышь с человеческим ухом на спине (рис. 1). Картинку рассылали в основном по электронной почте, и подписи к ней со временем терялись. Многие люди не верили, что картинка настоящая, а другие начинали активно протестовать против генетической инженерии, в результате которой, по мнению этих людей, уродливая мышь появилась на свет. Картинка была настоящей. Человеческое ухо на спине у мыши вырастили, разумеется, без применения генетических модификаций (уже в те времена было понятно, что органы формируются при сложном взаимодействии многофункциональных генов, и никакого «гена человеческого уха» существовать не может). А работа, для которой была получена несчастная мышь, была одной из пионерских в области инженерии искусственных органов человека [[1]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-1).

**Рисунок 1. Знаменитая фотография из работы, сделанной в 90-х годах.** Животное, вопреки предположениям многих напуганных людей, не подвергалось генетическим модификациям, а всего лишь служило средой, в которой синтетическая основа уха заселялась нанесёнными на нее клетками. Биореакторов, более подходящих для инкубации искусственного органа, в то время просто не существовало.

[*[1]*](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-1)

Ухо, по правде говоря, было человеческим лишь по форме, а составляющие его клетки были взяты у теленка. Тем не менее авторы работы, в числе которых были Линда Гриффит и Чарльз Ваканти, сделали первый шаг к созданию таких пугающе сложных структур как человеческие органы. Донорских органов настолько мало, и с ними так много проблем (и иммунологических, и психологических), что робость перед созданием искусственных частей человеческого тела было просто необходимо преодолеть.

Стратегия, которую применили Линда Гриффит и Чарльз Ваканти, до сих пор популярна в биоинженерии искусственных органов со сложной структурой. Сначала получают каркас из деградируемого полимера, а потом заселяют его клетками, которые постепенно разъедают каркас, делятся и осваивают освободившееся пространство. В менее «чистом» варианте того же метода используют основы органов, полученные от других животных или доноров, уничтожают их клетки, и заселяют полученный матрикс клетками реципиента. Такой орган нельзя считать полностью искусственным, и все же, он лучше донорского, так как не содержит его клеток и не вызывает отторжения иммунной системой. Такой вариант метода применяют, когда каркас сложно получить искусственно из-за его сложной структуры или состава и когда этот каркас должен войти в состав получившегося органа, а не разъедаться в процессе заселения клетками.

Заселение каркаса должно происходить в условиях, максимально приближенных к условиям внутри организма — с правильной температурой и течением питательных растворов через его части. Сейчас для этого используют специальные реакторы, которые приходится настраивать на форму определенного органа. А в первых работах 90-х годов в качестве биореакторов использовали мышей и крыс, которым заселенные клетками основы органов просто вживляли под кожу. Выглядели такие животные пугающе, зато цель — первые искусственные хрящи в форме человеческого уха — была достигнута.

Линда Гриффит продолжила работу в области инженерии искусственных тканей. Сейчас под ее руководством в специальном биореакторе поддерживают трехмерную культуру клеток печени. Такой культуре далеко до искусственной печени — она не похожа на нее по структуре, но тем не менее подходит для исследований лекарств и метаболизма гепатоцитов в условиях, близких к природным. Занимается исследовательница и разработкой органов на чипах, которые изобрел в 2010 году Дональд Ингбер (о нем речь пойдет позже).

Чарльз Ваканти заинтересовался другой стороной вопроса о выращивании искусственных органов — исследованиями стволовых клеток. Дело в том, что клетки, необходимые для выращивания нового органа, не всегда удобно (если вообще возможно) брать у донора. Поэтому, прежде чем учиться выращивать из подходящих клеток сложные структуры, сначала разумнее научиться получать эти подходящие клетки. Чарльза Ваканти интересовало преобразование клеток, которые легко взять у донора (например, с поверхности кожи), в клетки требуемого типа. Для этого нужно было научиться превращать специализированные клетки в стволовые — то есть способные приобрести любую специализацию. И, конечно, для биоинженеров важно, чтобы способ перепрограммирования клеток был не слишком сложным, иначе выгоды от его применения сойдут на нет. Чарльз Ваканти был убежден, что у организма должен быть способ переключать клетки в стволовое состояние , если это необходимо, — такая способность казалась ему слишком выгодной.

Возможно, решение кроется в ИПСК — индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, которые можно получать из клеток различной специализации. О проблемах их получения и рисках использования читайте в статьях «[*В поисках клеток для ИПСК — шаг за шагом к медицине будущего*](https://biomolecula.ru/content/1755)» и «[*Предохранитель ИПСК*](https://biomolecula.ru/content/1769)» [[2]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-2), [[3]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-3).

Организму могут понадобиться стволовые клетки, если он испытывает сильный стресс, поэтому Чарльз Ваканти считал, что именно стресс может заставить клетки переключиться в стволовое состояние. Убедительных доказательств этой гипотезы ученому найти не удавалось. Зато ему удалось заинтересовать своими идеями японскую аспирантку [Харуко Обоката](https://en.wikipedia.org/wiki/Haruko_Obokata). Поработав в лаборатории Ваканти в Гарварде, молодая исследовательница вернулась в институт [RIKEN](https://ru.wikipedia.org/wiki/RIKEN), где продолжила искать тот самый тип стресса, который заставит специализированные клетки стать стволовыми. Через Харуко Обоката история Чарльза Ваканти переплелась с судьбой еще одного выдающегося биоинженера — Ёсики Сасаи.

**Ёсики Сасаи**

**Ёсики Сасаи.**

*сайт*[*blogs.nature.com*](http://blogs.nature.com/news/2014/08/researchers-death-shocks-japan.html)

***Ёсики Сасаи****— выдающийся биоинженер, пионер в области получения мини-органоидов методом воспроизведения первых этапов эмбрионального развития человека. Воспроизвел начальные этапы развития коры головного мозга, а также глазного бокала и гипофиза зародыша. В его*[*лаборатории*](http://www.cdb.riken.jp/en/)*молодая исследовательница Харуко Обоката вела поиски простого метода превращения специализированных клеток в стволовые. Данные об успехе ее исследований Харуко Обоката сфабриковала. Устав от внимания прессы и обвинений научной общественности в недостаточном контроле за ходом работ под его руководством, Ёсики Сасаи в августе 2014 года повесился на перилах лестницы своего института*[*[4]*](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-4)*.*

Все живые организмы проходят долгий и трудный путь развития, прежде чем приобретают окончательную, зачастую очень сложную структуру. Если мы хотим получить копию искусственного органа, стоит вспомнить, как именно этот орган образуется в природе. Воспроизведение эмбрионального развития органа — очень перспективный путь для биоинженеров. Работами именно в этой области и прославился Ёсики Сасаи. В 2008 году были опубликованы результаты работы по воспроизведению первых этапов развития ни много ни мало человеческого мозга [[5]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-5). А в 2011 году японские исследователи под руководством Сасаи получили зачатки гипофиза [[6]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-6) и глазных бокалов (рис. 2) [[7]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-7). «В пробирке» (точнее, на чашке Петри) удается вырастить только мини-органоиды, потому что дальнейшие этапы их развития требуют сложного трехмерного окружения, которое, в свою очередь, тоже должно развиваться с ростом органа. Тем не менее, подбор условий, стимулирующих клетки повторять хотя бы первые стадии развития органа, уже дает много полезных данных для эмбриологии. Кроме того, на мини-органоидах, выращенных из клеток с генетическими мутациями, можно проследить становление патологии. И конечно, мини-органоиды подходят для тестирования лекарств и особенно для изучения их влияния на ранние стадии развития организма.

**Рисунок 2. Воспроизведение развития глазных бокалов (окрашены зеленым) в культуре клеток.**

[*[7]*](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-7)

К несчастью для Ёсики Сасаи, под его руководством шли работы и на другие темы. В начале 2014 года в журнале *Nature* была опубликована статья, первым автором которой была Харуко Обоката, а последним — Ёсики Сасаи. В статье был описан на удивление простой метод перепрограммирования специализированных клеток в стволовые — с помощью непродолжительной инкубации в растворе лимонной кислоты. Стволовые клетки, полученные таким способом, назвали **STAP**(*stimulus-triggered acquisition of pluripotency*). STAP-клетки могли бы вызвать настоящую революцию в регенеративной медицине — таким простым методом, как описали японские ученые, стволовые клетки можно было бы получать в огромных количествах. К сожалению, никаким другим исследователям, кроме Харуко Обоката, получить STAP-клетки не удалось. На японских ученых посыпались вопросы от разочарованных коллег и прессы, и Харуко Обоката пришлось повторить эксперименты в собственной лаборатории, чтобы доказать, что метод может работать. Ей это не удалось. В ходе расследования под эгидой института RIKEN выяснилось, что Харуко Обоката подтасовала данные скандальной публикации, а руководитель исследования — Ёсики Сасаи — об этом не знал. В августе 2014 ученый, тяжело переживавший скандал вокруг исследования, покончил жизнь самоубийством. Харуко Обоката не стала оспаривать решение экспертной комиссии о подтасовке результатов.

Интересно, что в ходе скандала Чарльз Ваканти (бывший руководитель Харуко Обоката) активно выступал в защиту японских ученых. В конце концов ему пришлось признать, что статья была отозвана обоснованно, но, несмотря на это, он не отказался от своей любимой идеи о возможности получить стволовые клетки из специализированных без трудоемких генетических модификаций. В сентябре прошлого года Чарльз Ваканти ушел в годовой академический отпуск, который к настоящему моменту как раз закончился.

Неизвестно, будет ли найден однажды простой способ получения стволовых клеток. Как бы то ни было, другое направление исследований Ёсики Сасаи — получение органоидов — оказалось очень плодотворным. В последующие годы ученым разных групп удалось получить мини-органоиды кишечника, желудка и почек [[8–11]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-8). Последнее достижение в этой области — органоиды сердца — принадлежит знаменитому специалисту по созданию искусственных органов Энтони Атала [[12]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-12).

**Энтони Атала**

**Энтони Атала.**

*сайт*[*wakehealth.edu*](http://www.wakehealth.edu/Research/WFIRM/News/Tissue-Photos.htm)

***Энтони Атала****— директор*[*института регенеративной медицины Уэйк Форрест*](http://www.wakehealth.edu/WFIRM/)*. Научился получать из собственных клеток пациентов искусственный мочевой пузырь, уретру и влагалище. Сейчас во всем мире живут десятки людей с такими искусственными органами, созданными под руководством Энтони Атала. Сейчас знаменитый биоинженер работает над созданием искусственного пениса, который подошел бы жертвам несчастных случаев и мужчинам с врожденными патологиями репродуктивной системы.*

Энтони Атала — директор целого института регенеративной медицины. Под руководством ученого в этой области было сделано много замечательных работ, все более и более сложных. В основном Энтони Атала занимается созданием искусственных органов мочеполовой системы. Начал он с самого простого — мочевого пузыря [[13]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-13). По сути дела, мочевой пузырь — это просто мешок из клеток, и операции, в которых мочевые пузыри делают из тканей кишечника, проводятся уже довольно давно. Конечно, у этих органов очень разные функции — стенки кишечника всасывают питательные вещества, а мочевой пузырь просто служит резервуаром для мочи перед ее выведением. Поэтому, конечно, хотелось научиться получать этот несложный орган из более подходящего материала. Энтони Атала использовал для этого уже упомянутый метод — выращивание клеток на специальном каркасе анатомической формы. Такие искусственные мочевые пузыри вживили нескольким мальчикам с патологиями этого органа в 1999 году. Спустя 5 лет наблюдений Энтони Атала с коллегами доложили, что искусственные органы прижились хорошо, и не вызвали осложнений у реципиентов [[14]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-14). После этого ученый перешел к более сложной задаче — созданию искусственных влагалищ. В отличие от мочевых пузырей, эти органы никогда не пытались получить искусственно. В то же время, устройство влагалища тоже не очень сложное — это трубка из клеток. В 2005-2009 годах четырем девочкам с редкими патологиями, при которых половая система развивается неправильно, были вживлены такие искусственные влагалища. В 2014 году ученый доложил об успехе всех операций, благодаря которым подросшие пациентки смогли жить нормальной половой жизнью [[15]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-15). Параллельно ученые под руководством Энтони Атала научились получать другой орган трубчатой структуры — уретру (мочеиспускательный канал)[[16]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-16). Такие искусственные органы вживили пяти мальчикам, и операции также прошли успешно и не вызвали осложнений.

На очереди оказался самый сложный орган мочеполовой системы — пенис. Современная хирургия уже позволяет пришивать пациентам, потерявшим пенис из-за несчастных случаев, орган донора. Первая такая операция была проведена еще в 2006 году. Однако спустя две недели после этой сложнейшей операции пациент попросил удалить донорский пенис [[17]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-17). Такое решение кажется странным лишь на первый взгляд. Пенис относится к органам, которые жертвуют лишь посмертно, а привыкнуть к жизни с пенисом умершего человека явно сложнее, чем к жизни с донорской почкой. От первой в мире пересаженной руки, к примеру, реципиент также отказался вскоре после операции [[18]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-18). Так что инженерия наружных органов — вопрос, в определенном смысле, даже более срочный, чем инженерия жизненно важных частей тела. Ведь, пока хирургам в качестве материала предоставляют только донорские органы, многие сложнейшие операции будут проходить напрасно. К тому же, помимо психологических проблем, с донорскими органами возникают еще и проблемы иммунологической совместимости — пациентам часто приходится принимать препараты, подавляющие деятельности иммунной системы, чтобы она не начинала атаковать чужеродную часть тела.

Пенис сконструировать намного труднее, чем просто пузырь или трубку из клеток, ведь для функционирования этого органа необходима правильная структура во всем его объеме. Совершенно необходимо воспроизвести губчатую ткань пещеристых тел, которые разбухают при эрекции, а также структуру сосудов, по которым к этой ткани поступает кровь. И, само собой, нужно разместить в нем уретру, которая не должна пережиматься при набухании пещеристых тел. С нуля воспроизвести такую структуру очень сложно, поэтому Энтони Атала использует для получения искусственных пенисов коллагеновые основы донорских органов, которые очищают от клеток с помощью ферментов. Потом ее заселяют клетками человека, которому орган впоследствии можно будет без проблем пересадить (пока такие операции не проводили). По словам Энтони Атала, какой бы тяжелой не была травма пениса, благодаря тому, что этот орган продолжается и внутри таза, у человека всегда можно взять клетки на выращивание нового [[19]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-19).

Человеческие искусственные пенисы пока в разработке — чтобы их можно было пересаживать реципиентам, они должны пройти много сложных тестов. Зато уже есть успешные результаты для кроликов — животные с пенисами, полученными методом Энтони Атала, успешно спариваются и обзаводятся потомством. Однако перейти от кроликов к людям оказалось не так просто — чтобы получить орган большего размера, недостаточно просто пропорционально увеличить количество клеток, время инкубации и прочие параметры. К тому же с увеличением объема органа становятся выше и требования к его внутренней структуре — ведь каждая клетка живого организма должна находиться от ближайшего капилляра на расстоянии не больше 200 микрометров (что примерно равно толщине человеческого волоса). Поэтому вырастить крупный объемный орган всегда сложнее, чем плоский (как фрагмент кожи), трубчатый (как искусственная уретра) или мешковидный (как мочевой пузырь).

Интересы Энтони Атала не ограничиваются мочеполовой системой. В его лаборатории идут работы по получению искусственных тканей печени, сердца и легких. В 2011 году во время[конференции TED](http://www.ted.com/) знаменитый ученый взбудоражил общественность, продемонстрировав полученный методом 3D-печати прототип искусственной почки [[20]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-20). Ключевым словом, на которое многие не обратили внимания, было «прототип» — искусственная почка имела правильную форму, а также доказывала, что с помощью 3D-печати можно получить нечто, хотя бы внешне сходное с желаемым объектом. Но структура прототипа почки даже близко не приближалась к сложности настоящего органа, которая совершенно необходима, чтобы почка выполняла свою функцию. Этот орган должен состоять из тончайших канальцев, опутанных сосудами, для того, чтобы выделять с мочой только ненужные вещества, а все полезное возвращать в кровь. К такой сложности биоинженерам до сих пор не удалось подойти, и, конечно, ее невозможно было достичь в 2011 году. Однако, по-видимому, именно метод биопечати со временем позволит ученым получать точно те биологические структуры, которые ему необходимы. Этот метод разработал и активно развивает еще один знаменитый биоинженер — Габор Форгач.

**Габор Форгач**

**Габор Форгач.**

*сайт*[*organprint.missouri.edu*](http://organprint.missouri.edu/www/team.php)

***Габор Форгач****— знаменитый биоинженер и предприниматель от науки. Под его руководством был создан первый коммерческий 3D-биопринтер, на котором уже напечатаны образцы многих тканей. Вместе со своим сыном Андрасом основал компанию*[*Modern Meadow*](http://www.modernmeadow.com/)*, производящую искусственную кожу и искусственное мясо для употребления в пищу.*

В 1996 году Габор Форгач обратил внимание на факт, уже давно известный ученым —клетки, образовавшиеся в ходе деления зародыша, могут двигаться по нему, но, попав в окончательное место назначения, склеиваются с другими клетками. Это навело его на мысль, что клетки можно использовать в качестве элементарных единиц для конструирования — если подобрать правильные условия, то клетки, уложенные в желаемые структуры, сами склеятся между собой. Однако, идея о том, что для такого укладывания клеток можно применять специальный принтер, ему в голову не пришла.

Первым додумался печатать биологические объекты Томас Боланд [[21]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-21). Он модифицировал обычный принтер таким образом, что на нем стало возможным печатать биологическими материалами, например, белками или бактериями. Для 3D-печати прибор не подходил. Идея, тем не менее, оказалась здравой, и со временем привела к разработке биопринтеров, способных печатать сложные объемные структуры.

Форгачу потребовалось много времени, чтобы развить свою идею о самостоятельном склеивании клеток в технологию получения трехмерных искусственных тканей. Несколько лет потребовалось и на разработку принтера, способного применить эту технологию. Устройство должно было стать достаточно точным и деликатным по отношению к чувствительным клеточным «чернилам». Такой прибор под названием [Organovo](http://www.organovo.com/) компании Форгача удалось создать только в 2009 году [[22]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-22). В 2010 году на этом первом биопринтере напечатали человеческий сосуд, и, что с самого начала было важно для Форгача, без всяких дополнительных каркасов. Благодаря этому появляется уверенность, что в органе не будет содержаться абсолютно ничего, вызывающего иммунологическое отторжение у реципиента (если орган выращивать из его собственных клеток).

Чтобы сделать из клеток аналог чернил принтера, их помещают в специальный гель, который не позволяет клеткам слипаться раньше времени. Принтер печатает, как правило, не единичными клетками, а их шарообразными скоплениями — *сфероидами* (хотя метод позволяет использовать для печати и отдельные клетки, что необходимо для некоторых структур), идея которых также принадлежит Габору Форгачу [[23]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-23). Каждый напечатанный слой клеток отделяют слоем геля, а уже готовый орган отправляют дозревать в инкубатор. При этом гель, использованный для печати, растворяется, а внутри органа развивается его сосудистая сеть — от сосудов отрастают тончайшие капилляры. Это очень удобно для биоинженеров, потому что получать такие мелкие сосуды они пока не умеют. Кроме того, если орган пересадить реципиенту, то в новую часть тела обязательно проникнет сосудистая сеть хозяина. Однако такая практика скорее подходит для животных, а не для человека — в его случае слишком опасно полагаться на то, что нужные сосуды врастут в орган сами. К тому же надеяться на то, что сосуды сами вырастут как нужно, совершенно точно нельзя в случае органов со сложной структурой — таких, как уже обсуждавшиеся почки. Так что остается надеяться на повышение точности 3D-печати в будущем.

3D-биопечать продолжает развиваться уже во всем мире: в 2010 году впервые удалось напечатать фрагмент кожи [[24]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-24), а в 2014 — сердечный клапан (рис. 3) [[25]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-25) и фрагмент ткани печени  [[26]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-26). Такие ткани прекрасно подходят для предварительных испытаний прототипов лекарственных препаратов, а кожа — еще и для тестов косметических средств (компания L’Oreal, к примеру, уже использует для тестов искусственную кожу, напечатанную Organovo[[27]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-27)). Такие тесты проще организовать, чем тесты на животных, которые требуют согласования с биоэтическими комиссиями. Кроме того, тесты на человеческих, пусть и выращенных в лаборатории, органах и коже, дают более достоверные результаты о влиянии продукта на человеческий организм, чем исследования на лабораторных животных.

О том, как в России развивается 3D-печать, рассказано в статье «[*Органы из лаборатории*](https://biomolecula.ru/content/1701)» [[28]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-28).

**Рисунок 3. Сердечный клапан, напечатанный на 3D-биопринтере.**

[*[25]*](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-25)

Последнее достижение биопечати на данный момент — фрагмент нервной ткани человека с точно позиционированными нейронами, полученный в этом году под руководством австралийского биоинженера Гордона Уэлласа (тот самый случай, когда необходимо печатать ткань отдельными клетками, а не сфероидами) [[29]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-29).

Габор Форгач не только положил начало 3D-печати органов человека для больных людей или переживших несчастный случай. Он еще и первым понял, что искусственные ткани и органы могут пригодиться всем людям без исключения. Некоторые продукты животного происхождения — такие как мясо и кожа — настолько хороши, что им трудно создать полноценную замену. Но теперь, благодаря биоинженерии, их можно будет получать этичным образом — без убийств животных. Габору Форгачу первому пришло в голову, что мы уже знаем достаточно для выращивания искусственного бифштекса или куска кожи. Получать их значительно проще, чем многие искусственные органы, над разработкой которых бьются ученые, а потребность в мясе и коже значительно выше, чем в человеческих органах. Также переход на мясо и кожу искусственного происхождения благоприятно сказался бы на экологической ситуации — ведь биореакторы не вытаптывают огромные пастбища и не выделяют в атмосферу такое количество метана, какое может существенно усилить парниковый эффект.

Поэтому вторая компания Форгача, которую он основал вместе со своим сыном Андрасом — Modern Meadow — выращивает мясо и кожу в лабораторных условиях [[30]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-30). Важный аспект деятельности компании — это оптимизация методик, поскольку сейчас искусственные копии продуктов животного происхождения обходятся дороговато. Другая проблема состоит в том, что общественность с недоверием относится к выращенным в лаборатории продуктам. Согласно опросу, проведенному в 2014 году, лишь 20% американцев готово попробовать полученное лабораторными методами мясо [[31]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-31). Поэтому сам Форгач старается доказать людям, что его продукты безопасны, в том числе на собственном примере. Например, в 2011 году на [конференции TedMed](http://www.tedmed.com/) Форгач собственноручно приготовил, а затем съел выращенное в лаборатории мясо [[32]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-32). Кроме того, биоинженер уверяет, что его лаборатории открыты для потенциальных клиентов, и каждый может увидеть, как делается сосиска, в то время как «бойни никогда не приглашают посетителей понаблюдать за их работой» [[31]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-31).

Габор Форгач уловил, что в биотехнологиях не хватает собственно технологичности — многие методы, использовавшиеся при попытках воспроизвести сложнейшую структуру органов, были старомодными по своей сути. Биология остается не очень точной наукой, но при создании искусственных органов для живых людей, по мнению Форгача, неприемлемо рассчитывать на то, что правильная структура образуется как-нибудь сама. 3D-биопринтеры следуют веяниям времени и воплощают в жизнь мечты о точном контроле над тем, что кажется полностью хаотичным и загадочным, — жизнью. И только одно направление биоинженерии, возможно, еще более технологично и футуристично — органы на чипах.

**Дональд Ингбер**

**Дональд Ингбер.**

*сайт*[*newyorker.com*](http://www.newyorker.com/tech/elements/of-mice-and-micro-organs)

***Дональд Ингбер****— биолог, знаменитый своим инженерным взглядом на живые объекты, благодаря которому ученый сделал несколько открытий в области биологии клетки (например, о влиянии механических воздействий на активность генов). Автор идеи «органа на чипе» — простейшей клеточной системы, расположенной на пластинке стандартного размера и воспроизводящей основные функции моделируемого органа. Создал множество органов на чипах, и сейчас работает над объединением десяти таких органов в «человека на чипе».*

До начала двухтысячных Дональд Ингбер исследовал биологию рака — параметры, влияющие на развитие опухолей и метастазирование раковых клеток. При этом ученый смотрел на живую клетку как инженер. На подход ученого к исследованиям клеточной биологии повлияла, как ни странно, одна необычная скульптура, которую Дональд Ингбер увидел в середине 70-х годов. Скульптура была сконструирована по принципу [тенсегрити](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BD%D1%81%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B8). Такие конструкции состоят из прочных балок, которые не касаются друг друга благодаря системе натянутых тросов. Вся структура поддерживается за счет точно сбалансированных натяжений гибких элементов. Дональд Ингбер предположил, что и структура живой клетки может поддерживаться благодаря тем же принципам. И действительно, ему удалось показать, например, что приложенные к поверхности клетки механические воздействия могут повлиять на форму ее ядра и даже на экспрессию генов. Глубокое понимание того, как механические силы влияют на структуру и функцию клеток, помогло ученому продвинуться в исследовании биологии рака [[33]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-33).

Вероятно, такое стремление ввести исследования клетки в более понятную, «механическую» плоскость, в конце концов и привело Дональда Ингбера к идее органов на чипах. Орган на чипе — это пластинка размером не более кредитной карточки. В пластинке есть ячейки, заселенные клетками определенных типов. Ячейки соединяются каналами, имитирующими кровоток или обмен тканевой жидкости между группами клеток органа. Разумеется, такое устройство не отражает форму природного органа, но зато в максимально компактной и контролируемой форме моделирует саму суть его работы. Жизнедеятельность клеток в органе на чипе нужно поддерживать, помещая чип в специальный реактор, который прогоняет по каналам чипа питательные растворы под правильным давлением и поддерживает определенную температуру и содержание растворенных газов в этих жидкостях.

Важнейшее преимущество органов на чипах соответствует технологическим трендам: это модульность — возможность составлять из таких устройств разные комбинации. Чипы, изображающие различные органы, можно соединять между собой, чтобы изучать влияние этих органов друг на друга, моделировать передвижения болезнетворных микробов по различным системам организма или же изучать, что происходит с молекулами лекарства, когда оно попадает в организм.

Первое устройство такого типа — легкое на чипе — Дональд Ингбер с коллегами разработали в 2010 году [[34]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-34). Каналы этого устройства разделены на две части пористой мембраной, с одной стороны которой располагается слой клеток легкого, а с другой — слой клеток стенки сосуда. В той части каналов, где располагались клетки сосуда, циркулирует кровь, а та, где находятся клетки легкого, заполнена воздухом. В обе части каналов ведут специальные отверстия — туда можно добавлять лекарства или, к примеру, болезнетворных микроорганизмов, чтобы смоделировать их попадание в легкое из воздуха или с током крови.

С тех пор на чипах удалось воспроизвести работу почки [[35]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-35), печени [[36]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-36), а также кишечника с микробиомом и перистальтикой (рис. 4) [[37]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-37). Особенно интересной для клинических исследований оказалась разработка чипа, отражающего устройство гематоэнцефалического барьера [[38]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-38). Разработчики воспроизвели и плотные контакты между клетками сосудов мозга, и расположение глиальных клеток — особенности, благодаря которым многие молекулы из крови не могут легко проникнуть в мозг. При тестировании прототипов лекарств очень полезно узнать, способны ли они проникать сквозь гематоэнцефалический барьер, и если да, то с какой эффективностью. Кроме этого, на чипе удалось воспроизвести устройство гематопоэтической ниши костного мозга, что крайне полезно для исследований болезней, при которых нарушается нормальное развитие клеток крови [[39]](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-39).

**Рисунок 4. «Кишечник на чипе».** ***а***. Схема устройства. Гибкая пористая мембрана, выстланная эпителиальными клетками кишечника, расположена горизонтально по центру микроканала, по бокам которого находятся вакуумные камеры. ***б***. Фотография «кишечника на чипе», состоящего из прозрачного ПДМС-эластомера (эластомера из [полидиметилсилоксана](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%BD)). По направлению стрелок насосом заливают красную и синюю жидкости в нижний и верхний отсеки микроканала, соответственно, чтобы их визуализировать.

[*[37]*](https://biomolecula.ru/articles/iskusstvennye-organy-i-tkanevaia-inzheneriia#source-37)

Закономерным образом исследователи стремятся к созданию «человека на чипе» — то есть системы из всех жизненно важных органов, в которой можно будет точнее всего изучить транспорт веществ и микробов в организме, а также влияние органов друг на друга. Помимо Дональда Ингбера в этом амбициозном проекте участвует и Линда Гриффит.

**Литература**

1. Vacanti C.A., Cimaa L.G., Ratkowskia D., Uptona J., Vacanti J.P. (1991). [Tissue engineered growth of new cartilage in the shape of a human ear using synthetic polymers seeded with chondrocytes](http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8093606). *MRS Online Proc. Libr.* **252**, 367;
2. [В поисках клеток для ИПСК — шаг за шагом к медицине будущего](https://biomolecula.ru/articles/v-poiskakh-kletok-dlia-ipsk-shag-za-shagom-k-meditsine-budushchego);
3. [Предохранитель ИПСК](https://biomolecula.ru/articles/predokhranitel-ipsk);
4. Бакланов А. (2014). [Ученый покончил с собой из-за научного скандала](https://snob.ru/selected/entry/79373). *«Сноб»*;
5. Eiraku M., Watanabe K., Matsuo-Takasaki M., Kawada M., Yonemura S., Matsumura M. et al. (2008).[Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals](http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909%2808%2900455-4). *Cell Stem Cell.* **3**, 519–532;
6. Suga H., Kadoshima T., Minaguchi M., Ohgushi M., Soen M., Nakano T. et al. (2011). [Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture](http://www.nature.com/nature/journal/v480/n7375/full/nature10637.html). *Nature*. **480**, 57–62;
7. Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., Kawada M., Sakakura E., Okuda S. et al. (2011). [Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture](http://www.nature.com/nature/journal/v472/n7341/full/nature09941.html). *Nature*. **472**, 51–56;
8. Sato T., Vries R.G., Snippert H.J., van de Wetering M., Barker N., Stange D.E. et al. (2009). [Single Lgr5 stem cells build crypt—villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche](http://www.nature.com/nature/journal/v459/n7244/full/nature07935.html). *Nature*. **459**, 262–265;
9. McCracken K., Catá E.M., Crawford C.M., Sinagoga K.L., Schumacher M., Rockich B.E. et al. (2014).[Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270898/).*Nature.* **516**, 400–404;
10. Takasato M., Er P.X., Becroft M., Vanslambrouck J.M., Stanley E.G., Elefanty A.G., Little M.H. (2014).[Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney](http://www.nature.com/ncb/journal/v16/n1/full/ncb2894.html). *Nat. Cell Biol.* **16**, 118–126;
11. [Желудок размером с горошину + человеческий кишечник, выращенный в мыши](https://biomolecula.ru/articles/zheludok-razmerom-s-goroshinu-chelovecheskii-kishechnik-vyrashchennyi-v-myshi);
12. Bargmann J. (2015). [Exclusive: watch this video of 3D-printed heart cells beating](http://www.popularmechanics.com/science/health/a15071/artificial-heart-cells-beating-video-wake-forest/). *Popular Mechanics*;
13. Atala A. (1999). [Tissue engineering for bladder substitution](http://link.springer.com/article/10.1007/s003450000152). *World J. Urol.* **18**, 364–370;
14. [Wake Forest physician reports first human recipients of laboratory-grown organs](http://www.wakehealth.edu/News-Releases/2006/Wake_Forest_Physician_Reports_First_Human_Recipients_of_Laboratory-Grown_Organs.htm). (2006). *Wake Forest Baptist Medical Center*;
15. Raya-Rivera A., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., López-Bayghen E., Valencia P., Ordorica-Flores R. et al. (2014). [Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2960542-0/fulltext). *Lancet*.**384**, 329–336;