

«Сейфуллин окулары – 18: « Жастар және ғылым – болашаққа көзқарас» халықаралық ғылыми -практикалық конференция материалдары = Материалы международной научно-практической конференции «Сейфуллинские чтения – 18: « Молодежь и наука – взгляд в будущее» - 2022.- Т.І, Ч.ІІІ. - С. 111-113

## **ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ОСТЕОХОНДРАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С ПОМОЩЬЮ ГЕПАРИН-КОНЬЮГИРОВАННОГО ФИБРИНОВОГО ГИДРОГЕЛЯ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМИ СИНОВИАЛЬНЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ**

*Сагадибек А. С., магистрант 2 курса  
Карагандинский Медицинский университет, г. Караганда*

Остеохондральные дефекты обычно характеризуются разрушением суставного хряща и подлежащей субхондральной кости, вызванное травмами, хронической перегрузкой или же различными заболеваниями. На сегодняшний день восстановление остеохондральных дефектов является главной целью регенеративной медицины, поскольку поврежденный хрящ не может спонтанно самовосстановиться из-за отсутствия кровеносных сосудов и низкой метаболической активности хондроцитов.

В настоящее время основным направлением в регенеративной медицине является разработка и внедрение в практику композитных биоматериалов с хондро- и остеоиндуктивными свойствами, в состав которых входят стволовые или прогениторные клетки человека, а также факторы роста [1, 2]. В связи с этим, в области тканевой инженерии активно проводятся исследования, направленные на создание хондроиндуктивных и остеоиндуктивных биоматериалов нового поколения, основанных на применении белков семейства TGF (трансформирующие ростовые факторы) и BMP (костные морфогенетические белки) [3]. TGF и BMP являются гепарин-связывающими белками участвующие в формировании хрящевой и костной ткани [4, 5]. Данные белки являются одним из ключевых факторов в реконструкции и восстановлении поврежденной костно-хрящевой ткани. Было показано, что TGF и BMP обладают хондро- и остеоиндуктивными эффектами и способны стимулировать образование новой хрящевой и костной ткани за счет дифференцировки МСК в хондроциты и остеобласты [6]. Однако, несмотря на эффективность рекомбинантных TGF и BMP, до сих пор существуют некоторые проблемы, связанные с их клиническим применением. В первую очередь это связано с коротким периодом жизни этих белков. Введенные в участок повреждения белки теряют свою биологическую активность за короткий период времени и поэтому, чтобы добиться терапевтического эффекта в клинической практике необходимо использовать большие дозы рекомбинантных терапевтических белков [7]. Такие высокие дозы рекомбинантных белков могут диффундировать из участка повреждения и вызывать побочные эффекты, включающие абнормальное перерастание хрящевой ткани и иммунный ответ

[8]. Для того чтобы избежать эти проблемы, существует необходимость в разработке транспортных систем доставки с контролируемым высвобождением хондро- и остеоиндуктивных факторов роста в область остеохондрального дефекта.

В связи с этим, учитывая гепарин-связывающую способность BMP-4 и TGF- $\beta$ 1, в данном исследовании мы разработали гепарин-конъюгированный фибриновый гидрогель (ГКФГ) для ускоренной и эффективной регенерации остеохондральных дефектов. В данный гидрогель были включены BMP-4 и TGF- $\beta$ 1, которые связываются с молекулами гепарина, в результате чего образуется стабильная форма обеспечивающая защиту от протеолитической деградации, длительную сохранность биологической активности и замедленное высвобождение факторов роста BMP-4 и TGF- $\beta$ 1 в область повреждения.

В данной работе мы представляем результаты доклинических исследований по оценке эффективности применения ГКФГ включающий МСК синовиальной оболочки и два ростовых фактора BMP-4 и TGF- $\beta$ 1.

Результаты наших исследований показали, что МСК синовиальной оболочки инкапсулированные в ГКФГ способны дифференцироваться в хондрогенном направлении под действием *BMP-4* и *TGF- $\beta$ 1*. Аналогичные исследования были проведены Re'ети коллегами, которые разработали бислойный имплантат на основе альгинатного гидрогеля содержащий BMP-4 и TGF- $\beta$ 1 для регенерации остеохондральных дефектов у кроликов [8]. Они показали, что инкапсулированные МСК костного мозга в альгинатный гидрогель также дифференцировались в хондрогенном направлении.

На следующем этапе исследования, для того, чтобы определить эффективность применения различных вариантов ГКФГ с инкапсулированными МСК синовиальной оболочки и факторами роста были проведены доклинические испытания на кроликах, которым создавали остеохондральные дефекты на коленных суставах. В данном исследовании было протестировано 7 различных вариантов ГКФГ:

1. ГКФГ с МСК
2. ГКФГ с МСК и TGF- $\beta$ 1
3. ГКФГ с МСК и BMP-4
4. ГКФГ с МСК и 2 факторами роста
5. ГКФГ с BMP-4
6. ГКФГ с TGF- $\beta$ 1
7. ГКФГ с 2 факторами роста

По результатам макроскопического и гистологического анализа было определено, что применение ГКФГ с МСК приводило к регенерации остеохондрального дефекта, но в основном с образованием хряще-подобной ткани фиброзного типа. Имплантация ГКФГ с МСК и/или факторами роста улучшала регенерацию дефектов, однако полноценного восстановления хрящевого слоя или субхондральной костной ткани в течение 90 дней не происходило. Самый лучший результат был обнаружен после имплантации

ГКФГ+МСК+ВМР-4+TGF- $\beta$ 1 в остеохондральные дефекты кроликов. В данном случае, гиалиноподобный хрящевый слой и субхондральная костная ткань были полностью восстановлены.

Таким образом, наши предварительные данные, полученные после доклинических исследований показали, что вариант ГКФГ содержащий комбинацию из МСК и двух факторов роста является самым эффективным для регенерации и восстановления остеохондральных дефектов по сравнению с другими вариантами.

### Список литературы

1 De Bari C. F., dell'Accio P., Tylzanowski F.P., Luyten. Multipotentmesenchymal stem cells from adult human synovial membrane[Text]: Article- Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – Issue 8- P. 1928-1942

2 Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions //J OrthopSurg Res. – 2014. – Vol. 9. – № 1 – P. 18.

3 Granjeiro J.M., Oliveira R.C., Bustos-Valenzuela J.C., Sogayar M.C., Taga R. Bone morphogenetic proteins: from structure to clinical use //Braz J Med Biol Res. – 2005. – № 10. – P. 1463–73.

4 McCaffrey T.A., Falcone D.J., Du B. Transforming growth factor-beta 1 is a heparin-binding protein: identification of putative heparin-binding regions and isolation of heparins with varying affinity for TGF-beta 1 //J Cell Physiol.– 1992. – № 152 (2)– P. 430–40.

5 ChoiY.J., LeeJ.Y., ParkJ.H., ParkJ.B., SuhJ.S., ChoiY.S., LeeS.J., ChungC. P., ParkY.J. The identification of a heparin binding domain peptide from bone morphogenetic protein-4 and its role on osteogenesis // Biomaterials.– 2010. – № 31(28) – P. 7226–38.

6 Gautschi O.P., Frey S.P., Sonke P., Zellweger R., Fracs F. Bone morphogenetic proteins in clinical applications // ANZ J Surg. – 2007. – Vol. 77. – № 8. – P. 626–31.

7 Carter T.G., Brar P.S., Tolas A., Beirne O.R. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans // J Oral Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 66. – № 7. – P. 1417–25.

8Re'em T., Witte F., Willbold E., Ruvinov E., Cohen S. Simultaneous regeneration of articular cartilage and subchondral bone induced by spatially presented TGF-beta and BMP-4 in a bilayer affinity binding system // ActaBiomater. – 2012. - Vol. 8. - № 9: - P. 3283-3293.