

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИМОГО РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА Dll4-Fc НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ IN VITRO И ВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ IN VIVO

© 2019 г. Ю. И. Хорольская^{1, *}, О. И. Александрова¹, И. А. Самусенко², Н. А. Михайлова¹,
И. Б. Лобов¹, Н. М. Юдинцева¹, М. И. Блинова¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Россия

²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,
Санкт-Петербург, 194044, Россия

*E-mail: juliya_khorolskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 02.10.2018 г.

После доработки 10.12.2018 г.

Принята к публикации 15.10.2018 г.

В ходе процессов ранозаживления обязательным условием является восстановление системы микроциркуляторного русла. Усиление ангиогенеза в поврежденной ткани может позитивно сказаться на скорости и качестве ее восстановления. В работе проанализировано влияние растворимого рекомбинантного белка Dll4-Fc на функциональную активность эндотелиальных клеток человека линий HUVEC, HUVEC-56 и ECV-304 в условиях дву- (2D) и трехмерного (3D) культивирования *in vitro* и формирование капиллярной сети в процессе раневого заживления у крыс в экспериментах *in vivo* с целью возможного использования белка Dll4-Fc при разработке биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), направленных на стимуляцию роста кровеносных сосудов в процессе репарации поврежденных органов и тканей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях 2D-культивирования Dll4-Fc не оказывает влияния на пролиферативную и миграционную активность эндотелиоцитов. Однако в условиях 3D-культивирования клеток ECV-304 на поверхности коллагенового геля было выявлено позитивное влияние Dll4-Fc на морфологию клеточного пласта эндотелиоцитов и процесс формирования ими капилляроподобных структур. Впервые было показано позитивное влияние применения “Эквивалента дермального ЭД” в композиции с эндотелиальными клетками пупочной вены человека HUVEC и Dll4-Fc на процессы образования сосудов в области заживления.

Ключевые слова: Notch-сигналинг, Dll4-Fc, ангиогенез, эндотелиоциты, дермальные фибробласты, дермальный эквивалент, биомедицинский клеточный продукт

DOI: 10.1134/S0041377119030064

В настоящее время разработка и применение биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) является особенно актуальным вопросом в области регенеративной медицины. Ведущие биотехнологические компании и научные организации всего мира уже давно ведут разработки БМКП с целью восстановления поврежденных участков различных органов и тканей. На мировом рынке клеточных технологий уже есть сертифицированные клеточные продукты, а множество различных вариантов находится в стадии разработки и тестирования. Наиболее востребованными являются разработки, направленные на восстановление сердечно-сосудистой, нервной,

эндокринной систем, покровных тканей и элементов опорно-двигательной системы (Зорин и др., 2009, 2010). БМКП “Эквивалент дермальный ЭД” (далее ЭД), разработанный в Институте цитологии РАН, представляет собой комплекс из коллагенового геля (коллаген I типа) и заключенных в него дермальных фибробластов человека. Приготовленный в условиях *in vitro* ЭД обладает всеми необходимыми компонентами для запуска процесса восстановления поврежденного кожного покрова. Было показано, что ЭД обеспечивает восстановление всех типов кожных повреждений (Блинова и др., 2015).

В ходе восстановления ткани обязательным условием является восстановление системы кровоснабжения, что сопровождается процессами репаративного ангиогенеза в поврежденной области (Schrementi et al., 2015). Доставка кислорода и питательных веществ из новообразованных кровеносных сосудов

Принятые сокращения: БМКП — биомедицинский клеточный продукт, ЭД — БМКП “Эквивалент дермальный ЭД”, Dll4 — белок семейства Delta 4, HUVEC — эндотелиальные клетки пупочной вены человека, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.