

## ХИМИЧЕСКИЕ СШИВАЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ КОЛЛАГЕНА: МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

© 2020 г. Ю. А. Нащекина<sup>1, \*</sup>, О. А. Луконина<sup>1</sup>, Н. А. Михайлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

\*E-mail: yuliya.shved@gmail.com

Развитие регенеративной медицины способствует внедрению в практику клеточных технологий и разработке новых биоактивных материалов. Для культивирования и трансплантации клеток необходимо создавать такие носители, структура и свойства которых были бы идентичны нативному окружению клеток в тканях. Идеальным материалом для создания подобных носителей является основной белок соединительных тканей млекопитающих – коллаген. В процессе выделения коллагена из тканей разрушаются межмолекулярные связи, что приводит к существенной потере его структурных и механических функций. Актуальной задачей является поиск и создание сшивающих агентов, изучение их структурных свойств и молекулярных механизмов их взаимодействия с молекулами коллагена. Работа по поиску сшивающих агентов является важной фундаментальной и прикладной задачей современной биохимии. В обзоре рассмотрены разные способы и механизмы сшивания коллагеновых молекул, а также влияние полученных материалов на биосовместимость с культивируемыми клетками.

**Ключевые слова:** коллаген, глутаровый альдегид, карбоновые кислоты, генипин, имида

**DOI:** 10.31857/S0041377120070044

Коллаген изучают в исследовательских лабораториях с начала 20-го века, а в последние десятилетия он находит широкое применение в регенеративной медицине в качестве носителя для культивирования и трансплантации клеток. Коллаген используют для модификации синтетических полимерных материалов (Швед и др., 2007; Nashchekina et al., 2019). Интерес к этому белку, прежде всего, обусловлен тем, что коллаген является самым распространенным белком в тканях человека и занимает одну треть от общего белка организма. Это главный опорный гликопротеин, присутствующий во внеклеточном матриксе и в соединительной ткани, и поддерживающий их структурную целостность. Поэтому он является наиболее благоприятным субстратом для культивирования и трансплантации большинства клеток *in vitro* (Нащекина и др., 2017).

К настоящему времени описано 28 типов коллагена, различия между которыми обусловлены их разной локализацией в тканях, выполняемыми функциями и структурной сборкой основной полипептидной цепи (Sandhu et al., 2012). Большое количество коллагена находится в коже, костях, хрящах, базальной мембране, гладких мышцах, при

этом во всех тканях организма коллаген представлен различными типами. Так, например, кожа в основном состоит из смеси коллагенов I и IV типов, хрящ – I и II типов, роговица – I и V типов. Около 95% всего коллагена в организме человека составляют коллагены I, II и III типов, которые образуют механически прочные фибриллы. При биосинтезе коллагена *in vivo* происходит образование внутри- и межмолекулярных поперечных связей, которые придают его фибриллам стабильную структуру, механическую прочность и устойчивость к действию ферментов. Однако в процессе выделения коллагена из нативных тканей эти связи разрушаются, в результате чего сформированные на его основе носители в виде плёнок, гелей или пористых матриц, предназначенных для культивирования и трансплантации клеток, не обладают достаточной механической прочностью для трансплантации. Важным этапом при создании любых коллагеновых носителей является разработка условий сшивания, обеспечивающих не только механическую прочность и стабильность в процессе всего срока культивирования, но и не оказывающих токсического влияния на культивируемые клетки.

В последнее время активно проводятся исследования по поиску и разработке различных химических агентов и физических факторов для сшивания молекул коллагена *in vitro*. Самыми популярными способами для сшивки коллагена при формировании коллагеновых носителей являются фермента-

**Принятые сокращения:** ГА – глутаровый альдегид; EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодимид; NHS – гидроксисукцинимид; ПА – проантоцианидины; PBS – фосфатно-солевой буферный раствор.