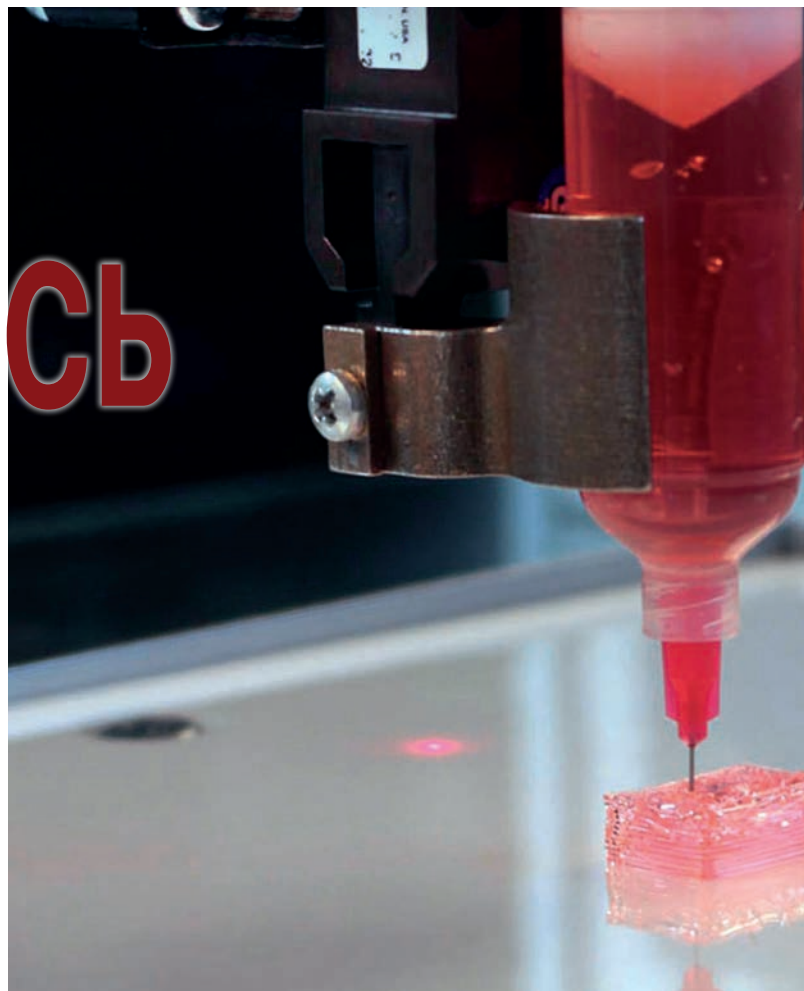


ЧТО СЛУЧИЛОСЬ НА МКС?

Медицина будущего рождается в космосе



9 октября 2019 г. на сайте «Эха Москвы» появилось (<https://echo.msk.ru/news/2516137-echo.html>) сообщение: **«Космонавты на МКС напечатали на 3D-биопринтере бактерии кишечной палочки и получили их реакцию на терапию антибиотиками в условиях космоса»**. Видимо, мы что-то пропустили. И не мелочь какую-нибудь, а момент сотворения жизни в лабораторных условиях. Теперь вот узнаем, что с помощью биопринтера создали живую клетку, которая совершает обмен веществ, реагирует на раздражители (антибиотики) и, вероятно, умеет размножаться. Правда, академические источники по-прежнему утверждают, что хотя биотехнологии и движутся вперед семимильными шагами, создавать живое из неживого мы пока не умеем, только менять уже живое. Удалось получить абиогенным путем несколько довольно сложных органических соединений, но даже синтез ДНК пока не получается, не говоря уже о полноценной бактериальной клетке. Очевидно, что на Международной космической станции произошло нечто другое. Чтобы понять, что именно, нам придется слегка углубиться в историю вопроса.

Во многих случаях спасти человеческую жизнь может лишь пересадка органов. Причем органы для пересадки приходится брать у тех, кого спасти не удалось, что явно не лучшее решение. Во-первых, это тяжело психологически и для врача, и для спасенного, и тем более для близких донора. Во-вторых, органов всегда не хватает. Причем с ростом уровня медицины в целом дефицит тоже будет расти. Чем больше спасенных другим способом, тем больше умерших от того, что им не нашли в нужный момент донорское сердце или почку. Подсчитано, что в США, стране с очень высоким уровнем жизни и медицинского обслуживания, в среднем умирает 22 человека ежедневно, потому

что не дождалась своей очереди на нужный орган.

Существует несколько путей решения. В ряде случаев может помочь полностью искусственный орган, созданный из искусственных материалов, проще говоря, протез. Определенные успехи в этом направлении есть, но все же это чужеродное тело никогда не сможет взаимодействовать с организмом так же хорошо, как живые

ткани. Другой способ — брать нужный материал не у человека, а у животного. Ученые пытались идти по этому пути еще при зарождении трансплантологии, но столкнулись с немалыми трудностями. Чем дальше донор от реципиента в генетическом отношении, тем больше сложностей возникает. Наиболее беспроblemной является так называемая автотрансплантация, когда ткани пересаживаются



«Биочернила»

в пределах одного организма, который сам себе и донор, и реципиент. Далее следует изотрансплантация, когда донором является однояйцовый близнец реципиента. Потом — аллотрансплантация, или гомотрансплантация, — донором трансплантата является генетически и иммунологически отличающийся человеческий организм. И наконец, межвидовая трансплантация, или ксенотрансплантация, — самая проблемная из всех.

В XXI в. появились новые возможности для развития в этом направлении. Генные инженеры полагают, что смогут создать животных, чьи органы подойдут для пересадки человеку. Это будет свинья, собака или обезьяна, чьи ткани состоят из человеческих клеток на доли процента. В последние годы было несколько успешных экспериментов по созданию такой генетической химеры, но будет ли в ближайшее время продолжение, неизвестно. Посчитали, что такие исследования подпадают под мораторий на эксперименты с геномом человека, и они были приостановлены. А вот создание органов для пересадки с помощью 3D-печати, по-видимому, имеет блестящие перспективы.

Концепция 3D-биопринтера была разработана в 2003 г. Владимиром Александровичем Мироновым, тогда сотрудником Медицинского университета Южной Каролины. В настоящее время он занимает должность научного руководителя российской компании 3D Bioprinting Solutions. Первое

серийное устройство создали в 2009 г. в США (компания Organovo). В 2014 г. появился первый российский 3D-биопринтер FABION (компания 3D Bioprinting Solutions).

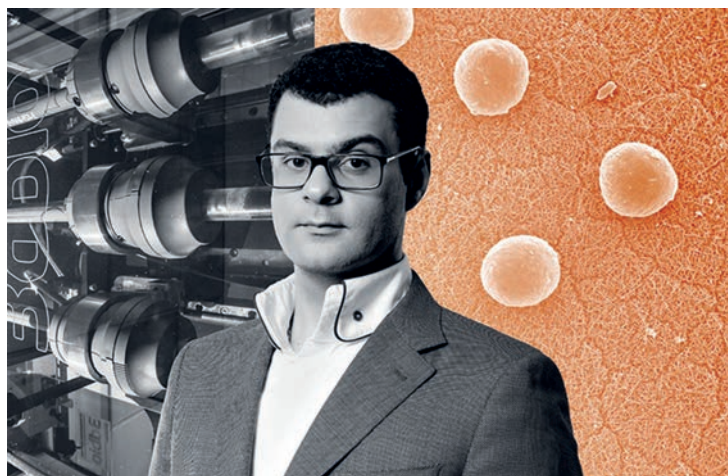
3D-биопринтер отличается от обычного 3D-принтера тем, что использует для печати не пластик, не металл и не керамику, а биоматериалы. Биоматериал представляет из себя гелеобразную субстанцию, более чем на 90 % состоящую из воды, в которую помещены живые активные клетки. Это могут быть бактерии, а могут быть клетки, извлеченные из тканей многоклеточного организма, в том числе и человеческого. То есть речь идет не о печати клеток, а о печати клетками. Причем гель надо подобрать так, чтобы клетки оставались живыми достаточно долго, а это не так уж просто. Из таких «биочернил» строится трехмерная структура, в рамках

которой клетки способны на дальнейшую самоорганизацию. Создается не простая механическая конструкция из биоматериала, а клеточное сообщество, которое после завершения печати заживет собственной жизнью. Клетки начнут взаимодействовать, а гель будет выведен за ненужностью.

Теоретически так можно создать и почки, и сердце из собственных клеток пациента. Для этого нужно сделать биопсию, извлечь небольшое количество живых тканей и поместить их в питательную среду. Современные технологии уже позволяют получать из одних видов клеток другие. Из созданного таким образом биоматериала можно печатать все, что потребуется для трансплантации. Попутно решается еще одна очень важная проблема — отторжения инородных органов организмом. При пересадке чужих



В. А. Миронов. Научный руководитель компании 3D Bioprinting Solutions



Юсеф Хесуани, управляющий партнер компании 3D Bioprinting Solutions

тканей пациенту необходимо подавлять иммунитет, что многократно увеличивает риск умереть от какой-нибудь не слишком опасной в обычных условиях болезни. Органы, созданные из собственных клеток пациента, не отторгаются, следовательно, и подавлять иммунитет не нужно.

На практике успехи биопринтинга пока не столь впечатляющи, хоть и внушают оптимизм. В настоящее время на 3D-биопринтерах успешно печатается кожа, некоторые другие структуры. Но все же не так уж много удалось напечатать полноценных тканей и органов, годных для пересадки. Многие условно успешные эксперименты — это все же изготовление довольно грубо приближенной модели, а не полноценного органа, который вот прямо сейчас можно брать и пересаживать. Например, в апреле 2019 г. в прессе появилось сообщение, о том, что сотрудникам университета Тель-Авива удалось напечатать человеческое сердце, но это не совсем так. Созданное израильскими учеными сердце является человеческим лишь в том смысле, что для него использовались человеческие клетки. Полученная модель по размеру больше подходит кролику, чем человеку. К тому же и строение у него проще, чем у настоящего, и полноценно функционировать оно не может. Это очень серьезный задел на будущее, но сказать, что мы уже умеем печатать сердце на принтере, пока нельзя.

В 2015 г. в 3D Bioprinting Solutions напечатали щитовидную железу мыши и даже пересадили ее живым грызунам. В 2017 г. вышла научная публикация, где сообщалось, что с помощью такой железы мышкам удалось восстановить гормональный фон на 60 %. Большой успех, но все-таки до совершенства еще далеко.

В процессе создания органов и тканей возникает много проблем. Дело тут в технических тонкостях. Например, гидрогель, в который поме-

щают клетки, должен быть достаточно густым, иначе конструкция попросту завалится при печати. Гель играет роль своего рода «строительного раствора». Но, к сожалению, чем он гуще, тем хуже клетки его переносят. Далее, печать органа должна осуществляться очень быстро, чтобы по завершении тут же поместить орган в питательную среду. Ограничения появляются не только по времени, но и по размеру. В общем, имеется множество мелких и не очень мелких сложностей, из-за которых печать разнообразных органов для трансплантации не удается.

Трудно сказать, кому первому пришло в голову, что многие из этих сложностей исчезают, если биопринтер работает в условиях малой гравитации. Конструкция не заваливается, и можно формировать ее не снизу вверх послойно, а сразу во всех направлениях, что позволяет выиграть время. К тому же, если мы всерьез собрались покорять космос, оснастить космические станции и корабли биопринтерами вообще не помешало бы. Это позволит в будущем оказывать космонавтам необходимую медицинскую помощь, если они получат серьезную травму. Кроме того, 3D-биопринтер станет источником качественных продуктов питания.

Можно разводить на борту клеточные культуры, а потом печатать из них свежее, сочное мясо, совсем как настоящее. Таким образом, освоив космическую биопечать, мы убиваем сразу двух зайцев: оснащаем станцию ценным бытовым и медицинским прибором и решаем научные проблемы, которые исследователям пока не удается решить в земных условиях.

В 2016 г. компанией 3D Bioprinting Solutions было подписано соглашение с РКК «Энергия» (госкорпорация «Роскосмос») о проведении эксперимента на российском сегменте МКС. Так стартовал проект «Магнитный 3D-биопринтер». Похожие эксперименты были запланированы и на американском сегменте, но «Криstopаль Хозеевич любил успевать раньше».

Космический 3D-биопринтер, созданный лабораторией биотехнологических исследований 3D Bioprinting Solutions, получил имя «Орган.Авт». Его устройство несколько отличается от принтеров, которые работают на Земле в условиях нормальной земной гравитации. Те представляют из себя роботизированную руку со шприцем, которая движется в трех измерениях и выдавливает капельки биоматериала в нужном месте пространства. В основе работы «Орган.Авта» лежит магнитная левитация. Материал растет сразу во всех направлениях от центра. Специалисты любят сравнивать этот процесс с формированием снежка. Для биочернил используются не отдельные клетки, а так называемые клеточные сфероиды — плотные шарообразные упаковки по несколько тысяч живых клеток в каждой.

Прибор отправился на МКС 11 октября 2018 г., но, увы, тогда при запуске корабля «Союз МС-10» произошла авария. Во время отделения боковых ускорителей от ракеты один из них задел центральный блок и повредил двигательную установку. К счастью, обошлось без человеческих жертв. Посадочный модуль с космонавтами — американцем Ником Хейгом и россиянином Алексеем Овчининым, приземлился в Казахстане, в 20 километрах восточнее Джезказгана. А вот бытовой отсек, в котором находился «Орган.Авт», грохнулся с семидесятикилометровой высоты без всяких парашютов.



Первый «Орган.Авт» в Музее космонавтики



Олег Кононенко и «Орган.Авт»

Но все-таки 3D-биопринтер частично сохранил работоспособность. *«Мы изучили упавшую аппаратуру. У биоматериала, разумеется, выжить шансов не было. Сам биопринтер при серьезных повреждениях внешней декоративной части остается в рабочем состоянии (!) благодаря целостности магнитов. Я очень горд нашей командой, умеющей делать оборудование, которое остается в рабочем состоянии даже при падении из космоса. Для сравнения — камеры GoPro разбиты вдребезги»,* — написал у себя в Фэйсбуке управляющий партнер компании 3D Bioprinting Solutions Юсеф Хесуани. Сделали, как видно, на совесть. Но к повторному полету биопринтер все же не допустили и отправили в Музей космонавтики, а для работы на МКС начали готовить «дублера».

Новенький «Орган.Авт» отправился на Международную космическую станцию 3 декабря 2018 г. и на этот раз благополучно достиг своей цели. За проведение экспериментов по 3D-биопечати отвечал космонавт Олег Кононенко. Тогда же, в декабре 2018 г., впервые в истории на орбите была напечатана щитовидная железа мыши и хрящевая ткань человека. В июле 2019 г. свой 3D-биопринтер появился и в американском секторе МКС. Там напечатали ткань сердечной мышцы. Исследования продолжают, и насколько созданные таким образом конструкции отличаются от «земных», нам еще предстоит узнать.

За минувший год на МКС проведен целый ряд впечатляющих экспериментов. Самые известные из них связаны с созданием на станции искусственного мяса. Для этого использовали клетки крупного рогатого скота, кроликов и рыб. Но интересы исследователей очень широки. Например, с помощью «Орган.Авта» формировали так называемые белковые кристаллы, что дало немало информации к размышлению биохимикам и биофизикам.

Осенью 2019 г. космонавты работали с бактериальными культурами, в том числе и с довольно агрессивными. К сообщению, с которого мы начали наш рассказ, Юсеф Хесуани дал следующие пояснения:

«Мы отправили [на МКС] бактерии E. coli, которые собрали в единый конструкт в условиях микрогравитации в магнитном поле. Образованная 3D-структура достаточно быстро сформировала некий аналог биопленки. Мы предполагаем, что это приводит к состоянию антибиотикорезистентности культуры. Далее мы добавляли антибиотик и фиксировали полученный конструкт специальными фиксаторами. В данный момент образцы готовятся к проведению морфологического и протеомного анализа».

Из этого пояснения мы видим, что бактерии были доставлены на космическую станцию, а не созданы там биопринтером. Они служили строительным материалом, а не конечным продуктом процесса. Что же в таком случае было создано?

В природе прокариоты, к которым относится и кишечная палочка, иногда объединяются в сообщества: биопленки, бактериальные маты. Это еще не настоящие многоклеточные организмы (их способны образовывать только эукариотические клетки), но они могут обладать определенными свойствами, благодаря которым отвечают правилу «целое не сводится к простой сумме частей». Например, на поверхности воды возникает биопленка. Составляющие ее

бактерии обильно снабжаются кислородом, тогда как их родичи-одиночки, находясь глубоко в толще воды, могут страдать от его недостатка. При разрушении биопленки это преимущество теряется.

На МКС из отдельных бактерий кишечной палочки создали некую трехмерную структуру, которая обрела свойства бактериального сообщества, и, вероятно, его участники получают некоторые преимущества перед одиночками, например повышенную способность сопротивляться антибиотикам. Свойство нового бактериального сообщества сейчас изучают. Сведения о том, каким образом болезнетворные бактерии могут приобрести повышенную резистентность к антибиотикам, очень ценны для медиков и фармацевтов. Они помогают создавать новые эффективные лекарства. Отмечают, что схожие механизмы поведения бактерий иногда возникают в организме человека в ходе хронических заболеваний, но до сих пор о них было известно очень мало.

Сейчас в планы сотрудников 3D Bioprinting Solutions входит разработка серийного 3D-биопринтера для операционной, который сможет печатать ткани и органы непосредственно на теле пациента. Пока речь идет главным образом о том, чтобы «чинить» таким образом повреждения кожи, но лиха беда начало.

В принципе магнитный 3D-биопринтер, формирующий конструкт, как снежок, может работать и в земных условиях, но для этого нужно сильное магнитное поле, вроде того, в котором левитировали лягушку в знаменитом эксперименте Андрея Гейма. А еще нужны парамагнетики, которые, к сожалению, довольно токсичны. Собственно, они и в космосе нужны, хоть и в меньшей концентрации, поэтому еще одна перспективная идея — создать 3D-биопринтер, который будет использовать не электромагнитные, а акустические волны.