# ДОРОЖНАЯ КАРТА РАЗВИТИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 1.2

**Дорожная карта развития регенеративной медицины – необходимый инструмент для увеличения масштаба исследований и привлечения потенциальных инвесторов.**


**РАЗРАБОТЧИКИ:**

**Батин** Михаил (Фонд «Наука за продление жизни»);
**Кокурина** Елена (Фонд «Наука за продление жизни»);
**Коноваленко** Мария (Фонд «Наука за продление жизни»);
**Спрыгин** Александр (к.б.н., ФГУ Федеральный центр охраны здоровья животных, Владимир);
**Thomas** Maria (PhD, Institute of clinical pharmacology Robert Bosch Stiftung, Stuttgart);
**Тутукина** Мария (к.б.н., лаборатория функциональной геномики и клеточного стресса, Институт биофизики клетки РАН, Москва);
**Уласов** Алексей (отделение молекулярной генетики внутриклеточного транспорта, Институт биологии гена РАН, Москва);
**Чистяков** Дмитрий (д.б.н., НИИ Генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва);
**Шкроб** Мария (к.б.н., Институт Биоорганической химии РАН, Москва);
**Macchiarini** Paolo (MD, PhD, professor, department of regenerative surgery and biotransplantation, University of Florence, Hospital Clinic University of Barcelona);
**Пальцев** Михаил (академик РАН и РАМН, Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова)

Благотворительный фонд поддержки научных исследований **«Наука за продление жизни»**
longevity.foundation@gmail.com
www.scienceagainstaging.com


## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ АСПЕКТ

- «Увеличение масштаба»
- Монетизирование технологий
- Нормативно-правовые вопросы
- Медицинское страхование

## НАУЧНЫЙ АСПЕКТ

- Диагностические платформы
- Математическое моделирование
- Базы данных
- Культивирование в биореакторах и синтетических средах
- Сопутствующие технологии
- КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ
- Терапии заживления
- ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

## Диагностические платформы

### Клеточный мониторинг в режиме реального времени
- Флуоресцентная микроскопия для обнаружения амилоидогенного состояния белков
- Сканирующая электрохимическая микроскопия для наблюдения за живыми клетками
- Тканевые микрочипы: мониторинг экспрессии геновсупрессоров опухоли (p16, p53, RB)
- Микрожидкостные платформы для получения изображения
  - Анализ клеток и динамики изменения субклеточных компонентов
  - Мониторинг взаимодействий хозяин-патоген и сигнальной трансдукции

### Микроэлектромеханические системы (БиоМЭМС)
для изучения культивируемых микротубул (биоинженерия искусственной мышцы)

### Мониторинг имплантированных СК в реципиентном органе
**Отслеживание миграции, деления и дифференцировки СК, имплантированных в сердце**
- Магнитное резонансное сканирование
- Оптическая микроскопия
- По экспрессии меченого репортерного гена (Na/Iсимпортера, D-люциферина и т.д.)
- Позитронноэмиссионная томография и/или фотонная томография
  - Нерадиактивные способы детекции

### Разработка систем биомаркеров старения, жизнеспособности, здоровья, патологий

### Диагностические устройства для обнаружения биомаркеров клеточных нарушений
**Обнаружение раковых клеток с помощью рибозима Tetrahymena**
- Замещение распецифического транскрипта новым (нераковым)
- Селективная доставка цитотоксического гена в раковую клетку

**Наночастицы для обнаружения мишеней и точечной доставки лекарств**
- Суперпарамагнитные наночастицы окиси железа для детекции раковых клеток, патогенных микроорганизмов и т.д.
- Наночастицы из благородных металлов (коллоидное золото и серебро) для обнаружения вирусов, бактерий, антител, специфической ДНК и т.д.

## Сопутствующие технологии

### Сохранение регионарных СК молодого организма
**Методы сохранения**
- СК пуповинной крови;
- СК плацентарного комплекса;
- СК периодонта;
- СК волосяных фоликулов;
- МСК эндометрия;
- другие виды СК (более инвазивные процедуры сбора).

- Технологии взятия, обработки и тестирования
- Криоконсервация и размораживание
- Культивирование в биореакторах и синтетических средах

## УДАЛЕНИЕ ДЕФЕКТНЫХ КЛЕТОК

### Идентификация маркеров опухолевых СК в различных видах новообразований
- Гомогенность популяции
- Молекулярные механизмы устойчивости
- Сигнальные механизмы обновления и канцерогенеза

### Уменьшение количества анергических киллерных Т-клеток

### Снижение доли макрофагов висцеральной жировой ткани

### Маркеры «стареющих» клеток

### Возможные маркеры удаления дефектных клеток:
- реактивация теломеразы,
- уменьшение уровня репарации,
- увеличение окислительного повреждения ДНК и инактивации опухолевых супрессоров

### Методы удаления клеток
- Суицидная генная терапия
- Элиминация клеток на основе активации ангиогенеза

**Индукция апоптоза**
- Активация апоптоза воздействием на сигнальные каскады
- Прямая активация проапоптотических белков, «рецепторов смерти» и снижения активности белков-супрессоров апоптоза

**Стимуляция иммунного ответа**
- Терапевтические «гуманизированные» моноклональные антитела
- Изучение механизмов устойчивости опухолевых клеток
- Идентификация антигенов дефектных клеток
- Адаптивная Т-клеточная терапия

## ДОБАВЛЕНИЕ КЛЕТОК

### КОНТРОЛЬ ГОМОГЕННОСТИ ПЕРЕСАЖИВАЕМЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИЖИВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ИМПЛАНТА С ПОМОЩЬЮ БИОМАРКЕРОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

#### Поверхностные маркеры

**Мезенхимальные СК**
- Muc-18 (CD146)
- Рецептор морфогенетического костного белка
- CD44
- c-Kit
- Thy1
- Антиген Stro-1
- Поверхностный антиген родословной
- Антиген стволовых клеток

**Гемопоэтические СК**
- Thy1
- CD34
- c-Kit
- Антиген стволовых клеток
- CD133
- Антиген Stro-1
- Поверхностный антиген родословной

**Предшественники лейкоцитов**
- Mac-1
- CD45
- CD38

**Предшественники эндотелиальных клеток**
- Киназа-1 печени плода

**Нервные СК**
- CD133
- O4
- Нестин

**Плюрипотентные СК**
- Вимeнтин
- Нестин
- Антитело TRA-1-60
- Антитело TRA-1-81
- Определитель кластера-30 (CD30)
- Фактор стволовых клеток (SCF или лиганд c-Kit)
- Адгезивная молекула нервных клеток
- Стадий-специфичный эмбриональный антиген-4
- Стадий-специфичный эмбриональный антиген-3

**Предшественники эндотелиальных клеток**
- Цитокератин-19
- Нестин

#### Маркерные гены

**Плюрипотентные СК (ПСК)**

*Недифференцированные ПСК*
- OCT4/POU5F1 (фактор транскрипции)
- Усиление экспрессии щелочной фосфатазы
- Ядерный фактор зародышевых клеток
- Genesis (фактор транскрипции)
- GCTM-2 (молекула внеклеточного матрикса)

*ПСК, дифференцированные в эндодерму*
- Альфа-фетопротеин
- Гепатоцитарный ядерный фактор-4
- Увеличение экспрессии GATA-4 (фактор транскрипции)

*ПСК, дифференцированные в мезодерму*
- Морфогенетический белок костной ткани-4
- Brachyury (фактор транскрипции)

*ПСК, дифференцированные в эктодерму*
- Cripto (TDGF-1)
- Pax6 (transcription factor specific for ES differentiates to neuroepitelium)

**Мышечные СК и миобласты**

*Факторы транскрипции*
- MyoD
- Pax7
- Myogenin
- MR4

*Тяжелая цепь*
- Миозин

**Панкреатические СК и клетки-предшественники**
- Инсулин-стимулирующий фактор-1

**Предшественники адипоцитов**
- Липид-связывающий белок адипоцитов
- Переносчик жирных кислот

**Остеобласты**
- Остеокальцин
- Гидроксиапатит
- Щелочная фосфатаза, специфическая для костной ткани

**Предшественники хондроцитов и кератиноцитов**
- Коллаген (тип II и IV)
- Сульфатированный протеогликан
- Кератин

**Нервные СК и клетки-предшественники**
- CD133
- Ноггин
- Нейротубулин
- Кислый глиальный фибриллярный белок (для астроцитов)
- Основной миелиновый белок (для олигодендритов)
- Нейрофиламент
- Синаптофизин
- Тау-белок (разновидность MAP)
- Белок, ассоциированный с микротубулами-2 (MAP-2) (для дендроцитов)

**Предшественники гепатоцитов**
- Альбумин
- Интегрин B-1

#### Эпигенетические факторы

**Нервная ткань и глия**
- Gadd45b (индуктор эпигенетического деметилирования ДНК)
- Repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor (REST1/NSRF)
- Корепрессор REST (CoREST)
- Brg1 (АТР-зависимый фактор ремоделирования хроматина)

**Гладкая мускулатура (ГМ)**
- ГМ-специфические модели модификации гистонов: Метилирование гистона H3: по лизину-4 (эухроматин) по лизину-9 (эухроматин) по лизину-79 (эухроматин) Ацетилирование гистона H3 по лизину-14 (эухроматин) Ацетилирование гистона H4 (эухроматин)
- Сывороточный фактор ответа (индуктор ГМ-специфической экспрессии генов)

**Скелетная мускулатура**
- Мышечные регуляторные факторы Pax3/Pax7
- Транскрипционные факторы семейства MyoD
- Белки семейства энхансер-связывающего факторов-2 миоцитов
- Регуляторный фактор Foxk1

**Контроль плюрипотентности ПСК**
- Факторы регуляции плюрипотентности: Nanog, Sox2, Oct4

### Новые стратегии получения клеток
- Повышение эффективности индуцированных плюрипотентных клеток
- Выделение СК без использования вирусных векторов и протоонкогенов
- Получение плюрипотентных клеток с ядром от человеческих доноров

### Особенности культивирования *in vitro*
- Оптимальное микроокружение для культивирования сателлитных клеток

**Контроль дифференциации и деления СК**
- Через сигнальные пути (JAK/STAT, MTMMP, P19 ARF)
- Контроль деления СК
- Эпигенетический контроль
- Использование направленных siRNA

### Особенности роста стволовых клеток *in vivo*

**Влияние факторов роста**
- Органоспецифические ростовые факторы (LGF, EGF, FGF, HGF, IGF, VEGF, BNDF, Epo, GCSF, GMCSF)

**Регуляция экспрессии рецепторов ростовых факторов**
- Транскрипционный фактор NFкB

### Возможность дифференцировки чЭСК
- В гематопоэтические или дифференцированные клетки крови
- В инсулинпродуцирующие бета-клетки
- Создание охарактеризованных линий ЭСК в банках клеток

**Применение диференцированных чЭСК в терапии:**
- Дифференцированные ЭСК – для восстановления целостности ЦНС (рассеянный склероз, травма)
- Клетки сосудистого эндотелия или их предшественники – для лечения сосудистых патологий
- Допаминэргические нейроны – для трансплантации пациентам с болезнью Паркинсона
- Дифференцированные чЭСК в нейроэпителий – для лечения глазных болезней

### Использование СК для восстановления функций, утраченных в процессе старения

**Лечение нейродегенеративных заболеваний**
- Болезнь Паркинсона
- Болезнь Альцгеймера
- Рассеянный склероз
- Боковой амиотрофический склероз)

Изучение особенностей интеграции всех типов специализированных клеток в тканях животных

**Лечение заболеваний, связанных с «износом» опорно-двигательного аппарата**
- Восстановление костной ткани и суставных хрящей с помощью аутологичных МСК
- Получение МСК из жировой ткани

**Лечения заболеваний, связанных с ослаблением функции миокарда и кровоснабжения тканей**
- Реактивация СК миокарда
- Получение предшественников кардиомиоцитов из чЭСК или иПСК
- Клеточная и генная терапия (CD133, VEGF, FGF) для лечения ишемии:
  - атеросклероз нижних конечностей
  - диабетическая стопа
  - ишемия миокарда и др.

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ

### ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК
- Влияние селектина П и других молекул адгезии на скорость старения СК
- Изучение дедифференциации *in vivo*
- Воздействие на клеточное микроокружение ниш СК для повышения опосредованного восстановительного потенциала СК
  - Защита клеток от окислительного стресса
  - Привлечение СК в место репарации ткани
  - Стимуляция дифференциации

#### Механизмы поддержания регенеративного потенциала популяций СК, за счет:
- Трофических воздействий на СК
- Механических воздействий на СК
- Секреции цитокинов и хемокинов
  - Стимуляция и продолжительность воздействия фактора роста нейронов
- Изменения параметров контактов с базальной мембраной и внеклеточным матриксом
  - Биоматериалы для контроля функций стволовых клеток
- Изменения параметров межклеточных контактов
  - Перенос генетического материала между СК с помощью микровезикул
- Взаимодействия с клетками эндотелия капилляров
  - Роль адгезина тромбоцитов SDF1 в дифференциации CD34+ в предшественники эндотелиальных клеток
- Секреции небелковых соединений
  - Влияние оксида азота (NO) на внутриклеточные процессы заживления
- Секреции коктейлей ростовых факторов (например, BMPs)
  - Регенерация мышечной ткани:
    - СК мышечного происхождения под влиянием микроокружения ниши
    - СК немышечного происхождения
    - стимуляторными и ингибиторными ростовыми факторами
  - Проангиогенное действие экзогенного эритропоэтина Изучение экспрессии рецептора к эритропоэтину на макрофагах при фибрининдуцированном заживлении ран
  - Влияние различных химических соединений на хоуминг трансплантированных клеток
- Изменения физических параметров межклеточной среды
  - Значения давления кислорода в ткани для модуляции процессов регенерации
  - Роль ионов Ca в регуляции дифференциации остеобластов для регенерации костной ткани
  - Воздействие внешнего электрического поля на цитоскелет и мембраны клеток

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ
- Регуляция транскрипции регенерации ткани, а также ковалентной модификации ДНК и топологической реорганизации хромосом для селективной манипуляции генной экспрессии
- Активация сигнальной системы Notch для регенерации сосудов с помощью предшественников эпителиальных клеток

#### Гены, определяющие регенеративный потенциал СК:
- контролирующие пролиферативную активность (напр.,Plzf)
- семейства IGF, кодирующие инсулиноподобные факторы роста
- семейства Hox, кодирующие факторы транскрипции
- кодирующие MAP киназы
- определяющие структуру цитоскелета (например A-ламин)
- семейства Stat, кодирующие белки активаторов транскрипции
- системы генов p53/p21

### ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

#### Старение соединительной ткани под действием УФ-излучения
**Стратегии предотвращения и профилактики фотоиндуцируемого старения**
- Использование противовоспалительных агентов (ингибиторы циклооксигеназы, выработки провоспалительных цитокинов)
- Антиоксидантная терапия
- Ингибирование активности матрикcных металлопротеаз (ММП) с помощью:
  - ингибиторов эластазы нейтрофилов,
  - ретиноидов,
  - природных и искусственных ингибиторов

**Изучение механизмов фотоиндуцирумого старения:**
- функции и свойства ММП,
- механизмы фотоиндукции и активации ММП,
- специфические и мощные ингибиторы ММП

#### Накопление продуктов неферментативного гликирования
- Обнаружение и количественная оценка неферментативно гликозилированных белков (НГБ) межклеточного матрикса
- Изучение механизмов образования и регуляции НГБ
- Уровень экспрессии растворимой изоформы рецептора НГБ как биомаркер хронических воспалений (сосудистого атеросклероза, диабета, почечной недостаточности)

**Предотвращение накопления НГБ и удаление межмолекулярных сшивок:**
- Разработка лекарств, снижающих уровень глюкозы
- Поиск эффективных ингибиторов (пиридоксин, пиридоксамин, аминогуанидин, 2,3-диаминофеназон и проч.)
- Разработка синтетических агентов (производные тенилсетама, феноцилтиозолина и т.д.) и поиск природных соединений
  - Использование Nацетилкарнозина и гистидилгидразида для лечения катаракты и диабетической ретинопатии

#### Отложения бета-амилоидов
**Механизмы образования амилоидных отложений**
- Молекулярные механизмы возникновения и развития спорадических форм болезни Альцгеймера
- Механизмы накопления ионов металла в мозге и их роль в формировании амилоидных отложений

**Предотвращение накопления амилоидных отложений**
- Хелатирующие агенты
  - Наночастицы, содержащие D-пенициламин, – для лечения болезней Альцгеймера, Паркерсона и других поражений ЦНС
  - Липофильный хелатор ионов металлов DP-109 – для предотвращения и растворения амилоидных отложений
  - Клиоквенол – для лечения болезни Альцгеймера
- Препараты для дестабилизации и рассасывания амилоидных отложений
  - Препарат Протоллин
  - «Нарушители бета-слоев»
- Препараты и природные ингибиторы взаимодействия между предшественниками амилоидных фибрилл
  - Ингибиторы сывороточного P-компонента амилоидов
  - Природные вещества (винные полифенолы, таниновая кислота, куркумин, никотин)
  - Ингибиторы взаимодействия между бетаамилоидными фибриллами и «патологическими шаперонами» (аполипопротеин E, глюкозамингликаны и т.д. )

## РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ КЛЕТОК

### Изучение иПСК как самостоятельного типа плюрипотентных клеток
- Морфологические критерии для определения иПСК в культуре

**Особенности профиля экспрессии и эпигенетических элементов иПСК**
- Оптимальная комбинация генетических факторов для получения безопасных иПСК
- Методы повышения эффективности репрограммирования (использование кератиноцитов, витамина C)

### Использование иПСК в терапии
- Получение иПСК, генетически откорректированных и специфических для данного пациента
- Создание вакцин на основе иПСК
- Лечение бесплодия
- Лечение дегенеративных заболеваний:
  - болезнь Паркинсона,
  - амиотрофический склероз и др.
- Лечение генетических заболеваний:
  - серповидноклеточная анемия
  - анемия Фанкони
  - гемофилия типа А
  - мышечная дистрофия Дюшенна и др.
- Получение разных типов клеток на основе иПСК:
  - мотонейроны
  - кардиомиоциты
  - гладкомышечные клетки
  - клетки эндотелия
  - гематопоэтические
  - половые
- иПСК для создания клеточных моделей и моделирования заболеваний на животных:
  - серповидноклеточная анемия
  - семейная вегетативная дисфункция
  - мышечная атрофия спинного мозга
  - синдром Дауна
  - болезнь Гоше
  - мышечные дистрофии
  - болезнь Паркинсона
  - болезнь Хантингтона
  - диабет I типа и др.

### Методы репрограммирования
- С использованием чЭСК (пересадка ядра соматической клетки, слияние с чЭСК)

**Без использования чЭСК**

*Факторы, необходимые и достаточные для получения иПСК*
- С использованием низкомолекулярных соединений
- С использованием генов или продуктов генов
  - Системы доставки факторов репрограммирования:
    - с помощью неинтегрирующих вирусов,
    - с помощью полицистронных невирусных векторов,
    - путем добавлением рекомбинантных белков и др.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

### Бионическая Тканевая Инженерия (BiTE)
**Быстрая активация СК для формирования ткани или органа**
- Увеличение числа доступных СК как in situ, так и в периферической циркуляции (факторы пополнения)
  - Фактор стимуляции колонии гранулоцитов (GCSF)
- Активация заживления раны (Разрешающие факторы)
  - Контроль высвобождения цитокинов травмы (IL-6, IL-1β и TNF-α)
- Контроль направления СК в сторону терминальной дифференцировки (Факторы дифференцировки)
  - Контроль дифференциации in vivo в хрящевые кольца с помощью TGFb и других факторов
- Усиление ремоделирования, уменьшение воспаления и активация СК для размножения и защиты от ишемии (Усиливающие факторы)
  - Изучение эритропоэтина (Epo) в качестве «усиливающего» фактора в процессе регенерации

### Биопринтинг
- Создание 3D биопринтеров

**Быстрая активация СК для формирования ткани или органа**
- Создание двумерных и трехмерных форм из однородных клеток:
  - клеточные листы и трубки
  - кольца и кубы
  - стержни и ветвистые стержни
  - Эмбриоидные тела
- Формирование трехмерных структур из разных клеток:
  - простые модели искусственной кожи и нервов
  - упрощенный костный мозг
  - биоинженерные сегменты кровеносных сосудов
- Создание трехмерных микротканей и тканей, содержащих кровеносные сосуды (сеть биоинженерных микрососудов):
  - искусственная 3-мерная васкуляризованная сердечная мышца
- Получение ветвящихся трубок промежуточного и большого диаметра (макрососуды)
- Получение трехмерного органа с внутренней сосудистой системой

### Терапевтическое клонирование
- Перенос клеточных ядер и цитоплазмы донорской яйцеклетки в акцепторную

**Развитие клеточных ресурсов для терапевтического клонирования**
- Криоконсервация яйцеклеток (банк яйцеклеток, незрелые яйцеклетки)
- СК плода человека из околоплодной жидкости

### Создание нервов в искусственном органе

### Васкуляризация

### Клеточные листы

## СОЗДАНИЕ КАРКАСОВ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

### Децеллюляризация
- Морфологическая оценка цитоархитектоники графтов с применением лазерно-индуцированной флюоресценции
- Децеллюляризация сосудов с минимальным повреждением соединительнотканного каркаса
- Быстрая диагностика полученных графтов с применением лазерного излучения

### Биоматериалы

**Природные биоматериалы**
- Соединительнотканный каркас мочевого пузыря – для восстановления барабанной перепонки
- Чешуя рыбы – для коллагеновых каркасов при регенерации сетчатки
- Биоматериалы из белка шелка и хитозана или желатина – для получения 3D структур-каркасов
- Морские губки – для основы керамических каркасов при инженерии кости
- Хитозан
  - Гибридные хитозан-неорганические микрочастицы с МСК как каркасы при тампонировании костных полостей
- Фибрин
  - Разработка фибриновых каркасов с продолжительным высвобождением эндотелиального фактора роста сосудов
  - Изучение влияния концентраций фибриногена и тромбина на рост нейронов в фибриновых каркасах
  - Решение проблемы использования ксеногенных СК в фибриновых гелях
  - Фотосшивание фибринового геля для повышения прочности
  - Создание гибридной стабильной пористой сети из фибриногена, фибронектина и ламинина

**Синтетические биоматериалы**
- Полиуретановые каркасы – снизить токсичность при биодеградации
- Протезные кровеносные сосуды на основе биактивных полимеров
- Поликапролактоновые каркасы – создавать с использованием лазерных технологий
- Биоимитирующие нановолокна с ростовыми факторами – для контроля СК
- Наночастицы гидроксиапатита с полиэфируретаном – для инженерии кости
- Биоразлагаемые микросферы со связующими компонентами из остатков органических кислот и желатина с политриметилен карбонатом – для конструкции пористых каркасов
- Пористые мембраны из поли ε-капролактона – для улучшения притока питательных веществ и оттока продуктов обмена
- Порошок диопсида ($CaMgSi_2O_6$) с плотной керамикой в качестве биоактивных полимеров – для репарации кости
- Макропористые мультифункциональные химически сшитые эластиновые полимерные каркасы
- Пористые биосовместимые поперечносшитые гидрогели
  - Модификация сахарного остова гиалуроновой кислоты фоточувствительными метаакриловыми группами – для улучшения инженерии нервной ткани
  - Розеткообразные нанотрубки из ДНК оснований, гидрогелей и хондроцитов – для получения 3D каркасов при восстановлении хряща
  - Многослойный гидрогель с каналами – для лучшей доставки кислорода и питательных веществ
  - Фотосшивание остатков гиалуроновой кислоты вокруг отросчатых кристаллов мочевины – для получения пор в каркасе
  - Энзиматическое сшивание декстрантироминовых гидрогелей
  - Гидрогели из жировой ткани – для инженерии жировой ткани

**Естественные биологические мембраны**
- Тканеинженерные каркасы на основе бактериальных мембран

**Разработка протоколов оценки качества биоматериалов по критериям:**
- Отсутствие токсичных продуктов распада
- Биосовместимость с тканями хозяина
- Прочность и устойчивость к воздействиям в месте имплантации
- Минимальный воспалительный ответ
- Сохранение формы и размеров эндопротезированного органа
- Отсутствие грубого капсулирования или отторжения эндопротеза

## ВЫБОР КЛЕТОК ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

### Исследование свойств СК различного происхождения
- Ксеногенные
- Аллогенные
- Аутогенные

### Использование различных стадиоспецифичных тканеинженерных СК:
- ЭСК
- СК взрослого организма