

**К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПОЛИЭТИЛЕН (СВМПЭ)  
КАК ОСНОВА КЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ СОЗДАНИЯ 3D КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ**

**А.А. Устюгов<sup>1\*</sup>, М.М. Чичёва<sup>1</sup>, Е.А. Лыскова<sup>1</sup>, Е.А. Вихарева<sup>1</sup>, Н.А. Сипягина<sup>1</sup>, А.Н. Малкова<sup>1</sup>,  
Е.А. Страумал<sup>1</sup>, Е.В. Бовина<sup>1</sup>, Ф.С. Сенатов<sup>2</sup>, А.И. Салимон<sup>2</sup>, А.В. Максимкин<sup>2</sup>, С.А. Лермонтов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; \*эл. почта: alexey@iras.ac.ru

<sup>2</sup>Национальный исследовательский технологический университет “МИСиС”, 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 4

Работа посвящена анализу свойств искусственного материала на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ) с пористой или ячеистой 3D-структурой, который используется в качестве клеточного матрикса – каркаса для выращивания культуры клеток. Разработка такого каркаса обеспечивает культивирование клеточной культуры в условиях, приближенных к тем, которые существуют в живом организме. Как правило, клеточные исследования *in vitro* проводят в 2D-формате, который по своей природе ограничивает межклеточные взаимодействия, морфологию, дифференцировку, выживаемость, сигнальные ответы, экспрессию генов и пролиферацию, наблюдаемые *in vivo*. В качестве материала клеточного матрикса предлагается использовать биоинертный сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ), который позволяет сформировать систему открытых связанных пор с целью обеспечения клеточной жизнедеятельности – “подвод” питания и кислорода, удаление продуктов жизнедеятельности, возможность осуществления межклеточных связей и т.д. В результате использование СВМПЭ в качестве клеточного матрикса позволит изучить процессы, протекающие в клетках в условиях 3D-среды.

**Ключевые слова:** моделирование 3D клеточных культур; полимеры; сверхвысокомолекулярный полиэтилен

**DOI:** 10.18097/BMCRM00048

**ВВЕДЕНИЕ**

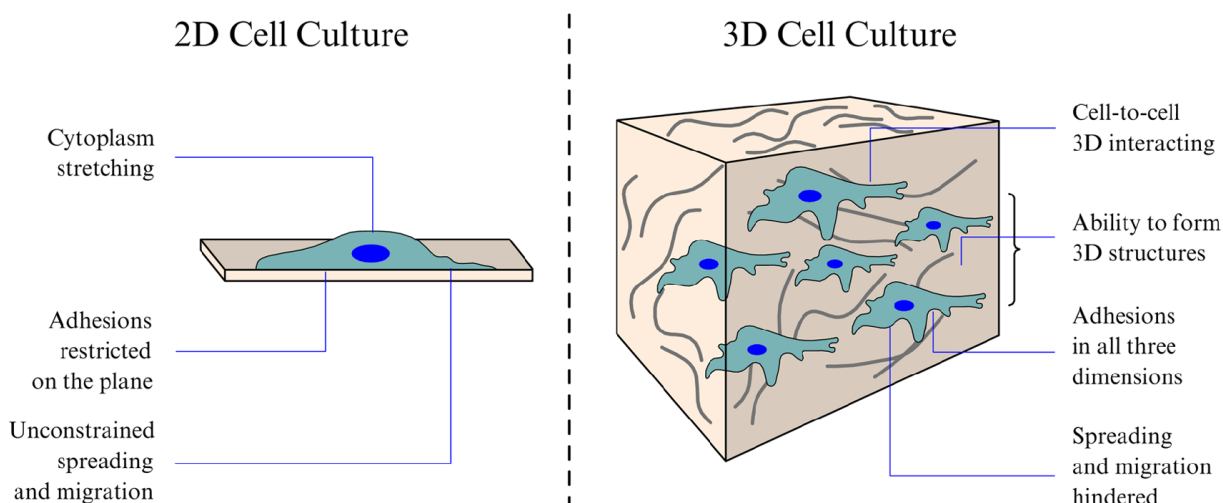
Нейродегенерация и нейровоспаление являются ключевыми проблемами при различных хронических заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также при различных нарушениях мозгового кровообращения [1, 2]. Однако причины возникновения и молекулярные механизмы, ведущие к появлению нейродегенеративных процессов, остаются неизученными. Одним из методов изучения причин нейродегенеративных заболеваний и способов их лечения является работа с клеточными культурами, то есть живыми клетками вне организма. В настоящее время хорошо отработаны методы ведения клеточной культуры в классическом её проявлении в “двухмерном” пространстве, на плоской поверхности, что является ограничивающим фактором в способности воспроизводить среду, которая присутствует *in vivo*. Межклеточные взаимодействия являются жизненно важными для обеспечения биохимического гомеостаза, поэтому важна пространственная многоклеточная организация в среде, схожей с естественной средой в тканях. Ранее было показано, что трёхмерные (3D) клеточные системы приобретают всё больший интерес для разработки лекарственных средств и тканевой инженерии из-за их очевидных преимуществ в обеспечении более физиологически релевантной среды, особенно для тестов *in vivo* [3]. Причина, по которой клетки ведут себя по-разному при многих клеточных процессах, включая рост и пролиферацию, миграцию и инвазию, морфологию и чувствительность к лекарствам, кроется в дифференциальной

экспрессии генов в 2D и 3D культурах [4, 5]. Исследования показали, что транскрипционные и трансляционные изменения могут быть связаны с адаптацией клеточных линий [6]. Когда опухолевые клетки выделяли из их естественного 3D окружения и культивировали *in vitro*, происходила перенастройка и адаптация клеток для новых 2D условий путём изменений на транскрипционном и трансляционном уровнях (рисунок 1).

Сравнение уровней экспрессии генов клеточных линий, включающих рак молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и лёгких, и их изначальных тканей показало, что примерно 30% генов по-разному экспрессируются в клеточных линиях *in vitro* [6]. Многие гены, которые способствуют быстрому росту и пролиферации клеток, а также те, которые позволяют клеткам реагировать на факторы в культуральной среде, часто усиливаются в клеточных линиях в условиях 2D культуры [3]. Экспрессия генов, ограничивающих рост и пролиферацию, репрессируется в 2D адаптированных клеточных линиях по сравнению с их соответствующими тканевыми предшественниками: в раковых клетках толстого кишечника [7], рака груди [8], в опухоли лимфатической ткани [9], при лейкемии [10], рака лёгких [11], яичников [12] и простаты [13]. Это подтверждает наблюдение, что пролиферация клеток в 2D культурах быстрее по сравнению с 3D условиями [6].

Одна из причин отсутствия эффективных лекарственных средств для лечения нейродегенеративных расстройств связана с лимитированным набором моделей, которые используются при отборе активных





**Рисунок 1.** Сравнение 2D клеточной культуры с 3D культурой, показывающее основные различия между поведением клеток и ограничениями при культивировании в 2D среде по сравнению с клетками, культивируемыми в 3D матрице.

соединений на стадии разработки. Как правило, клеточные исследования *in vitro* проводят в 2D формате, который по своей природе ограничивает межклеточные взаимодействия, морфологию, дифференцировку, выживаемость, сигнальные ответы, экспрессию генов и пролиферацию, наблюдаемые *in vivo*. Череду неудач при поиске лекарств можно объяснить несоответствием условий при отборе препарата на традиционной 2D модели, которая не обеспечивает трансляцию действия активного вещества в 3D окружение [14]. Следовательно, разработка 3D матрикса может обеспечить условия, максимально приближённые к среде *in vivo*, которые можно будет использовать для изучения молекулярных механизмов нейродегенеративных процессов, а также одновременно использовать данную систему для исследования функций нейроактивных веществ.

### ТЕКУЩИЕ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА (СВМПЭ)

К материалу клеточного матрикса предъявляются следующие требования: (1) материал должен быть биосовместимым/биоинертным; (2) материал должен давать возможность сформировать систему открытых связанных пор с целью обеспечения условий клеточной жизнедеятельности – “подвод” питания и кислорода, удаление продуктов жизнедеятельности, возможность осуществления межклеточных связей. Одним из лучших кандидатов на роль такого материала является сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ). СВМПЭ обладает высокой биосовместимостью и необходимым комплексом физико-механических характеристик. На основе СВМПЭ возможно формирование различных пористых 3D структур. Недавние исследования показали перспективность разработки данных полимеров, где СВМПЭ потенциально может использоваться для изготовления пористых

имплантатов, имитирующих пористую ткань [15]. СВМПЭ, помимо высокой биосовместимости и химической инертности, обладает способностью к изменению свойств в широких пределах благодаря формированию надмолекулярной структуры различного вида – в частности, модуль Юнга может меняться на 2 порядка (от 0.8 до 90 ГПа), предел прочности от 30 МПа до 3 ГПа, коэффициент трения снижается с 0.2 до 0.05 [16]. Кроме того, для СВМПЭ характерно проявление эффекта памяти формы [17]. Формирование пористой/ячеистой структуры в СВМПЭ в настоящее время осуществляется в основном путём спекания или горячего прессования порошкового сырья, в том числе с растворимыми солями, хотя данная технология ограничивает возможности по управлению формой ячейки (только квазиравноосная, сфероподобная) и толщиной стенки ячейки (сравнима с размером исходных частиц порошка).

### ИССЛЕДОВАНИЯ 3D НЕЙРОНАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ

Распространённость исследований с использованием сложных пористых материалов для выращивания нейрональных клеток невелика, поскольку необходимо взаимодействие и синергия научных коллективов из разных отраслей науки. Группа химиков из США сообщает о подтверждении эффективности созданного ими 3D печатного материала на основе графена и полилактида-ко-гликолида – биосовместимого эластомера, который позволяет выращивать из плюрипотентных клеток нейрональные структуры, обладающие направленной проводимостью. Материал опробован при оперативном лечении повреждения позвоночника у крыс [18]. Есть сведения о неструктурированных 3D клеточных моделях, созданных путём направленной клеточной дифференцировки из hiPSCs в ростовой среде в отсутствие структурирующего агента и веществ, способствующих адгезии. В результате получают

структуры, названные человеческими кортикальными сфероидными, которые эффективно моделируют процессы, происходящие в нейрональных тканях [19]. Основная масса современных работ в области 3D культивирования нейрональной ткани посвящена созданию новых композитных гидрогелей на основе белковых компонентов с добавлением синтетических структур, способствующих направленному росту и дифференцировке культур по нейрональному типу, что достигается за счёт депонирования ростовых факторов в ячейках геля.

Другая исследовательская группа из США (Wilmington, Delaware) работает над материалом, на основе которого возможно выращивание нейрональных 3D структур. Их изобретение – гидрогель на основе самоорганизующегося пептида MAX8, который в физиологических условиях образует в воде сеть с порами необходимой величины для выращивания клеточной культуры. Эксперименты были поставлены с использованием культуры клеток человеческой медуллобластомы – опухоли, возникающей в мозжечке в детском возрасте [20]. Однако эти работы выявили основной недостаток использования гидрогелей, который заключается в появлении некротических участков, формирующихся в результате затруднённого оттока отходов жизнедеятельности клеток, а также ограниченного доступа питательных сред. Группа исследователей из Университета Джорджа Вашингтона, работая в области регенеративной медицины, создала материал на основе многослойных углеродных нанотрубок, встроенных в структуру полимера PEGDA, который печатается с помощью 3D принтера. Материал обладает высокой электропроводностью, что позволяет нейрональной культуре сохранять функциональность, присущую нервной ткани [21].

Работы китайских коллег сфокусированы на методе создания 3D нейрональных культур на углеродных нанотрубках (УНТ). Ими был предложен альтернативный материал, полученный путём смешивания модифицированных УНТ с раствором хитина. Материал хорошо зарекомендовал себя в экспериментах с культурами PC12 и RSC96, улучшал пролиферативные показатели и формирование дендритных сетей [22]. Однако был также выявлен токсический эффект использования УНТ для выращивания нейрональных культур.

Корейские учёные, опираясь на опыт коллег по созданию эффективных 3D нейрональных культур на базе УНТ, создают свой композитный материал с добавлением гиалуроновой кислоты в качестве основы для гидрогеля. Кроме УНТ был использован полипиррол. Созданный ими материал способствовал нейронной дифференциации эмбриональных нервных стволовых клеток человека (hfNSC). В заключении учёные рекомендуют свои гидрогели и для регенеративных целей [23].

Европейские коллеги работают над созданием гибридного гидрогеля с использованием графена, который применяется для поддержки роста культивируемых клеток головного мозга и развивает их синаптическую активность [24]. Параллельно

другая группа учёных из США не только создала гидрогель под названием micro-TENN, но и осуществляет попытку моделировать продольный рост нейронов вдоль тяжа гидрогеля, что, по мнению авторов, позволит их разработке занять место в регенеративной медицине при повреждениях спинного мозга [25].

Ряд научных коллективов, занимающихся исследованием нейродегенеративных заболеваний на 3D моделях нейрональных культур, предпочитают коммерчески доступные гидрогели на основе самополимеризующихся белков, так как они обладают необходимым для культивирования нейрональной ткани объёмом пор. Однако и в этом случае не исключен токсический эффект [5], вызванный возможным взаимодействием клеточных культур с остатками белковых включений, ростовых факторов и других аспектов, связанных с приготовлением используемых гидрогелей [14].

Таким образом, создание 3D нейрональной культуры – очень востребованное направление, поскольку нейрональные клетки выполняют свои функции в мозге при тесном взаимодействии друг с другом. Рост клеток в 3D условиях различен и во многом естественен по сравнению с обычными условиями 2D культуры. В условиях 2D культуры клетки должны адаптироваться к плоской и твёрдой поверхности, что приводит к изменённому клеточному метаболизму, биохимическим особенностям клеточного цикла, морфологии, функциональности и клеточным и физиологическим реакциям, по сравнению с нативными условиями в целых органах. Использование 3D нейрональной культуры снижает степень ограниченности *in vitro* моделей для отбора потенциальных лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, тем самым воспроизводя естественную среду для функционирования нейрональных клеток. Поэтому 3D клеточные модели значительно более релевантны с биологической точки зрения, что в целом является новым направлением в биологических исследованиях.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВМПЭ ДЛЯ СОЗДАНИЯ 3D КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ

Следует отметить, что принципиальным отличием СВМПЭ является его инертность, безопасность и нетоксичность, устойчивость к биоразложению, а также наличие разветвлённого матрикса для устойчивого роста и жизнедеятельности клеток. Стоит также отметить, что СВМПЭ обладает двумя важными оптическими свойствами, что делает его пригодным для анализа. Во-первых, он взаимодействует с линейно-поляризованным светом, что делает его пригодным для анализа с помощью ДИК-микроскопии. Во-вторых, материал инертен к лазерному облучению в диапазоне от 405 до 650 нм и поэтому это позволяет проводить исследование с использованием флуоресцентных меток и красителей, что является критическим при изучении динамики клеточных метаболизм в реальном времени.

Общий подход при подготовке клеточной культуры заключается в исследовании условий культивирования клеточных культур на 3D матрицах на основе СВМПЭ. Например, может быть использована культура нейробластомы человека SHSY5Y, в которой дифференцировка клеток по нейрональному типу при наличии нейрональных маркеров (нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин) может служить характеристикой используемого материала. Также может быть использован нейротрофический эффект роста нейритов в изучаемых полимерах.

Как нами было недавно показано в предварительных экспериментах на примере СВМПЭ с молекулярным весом  $\sim 5 \times 10^6$  г/моль, пористая структура, получаемая по технологии горячего прессования, позволяет проводить культивирование клеток нейробластомы человека SHSY5Y, что подтверждает перспективность использования 3D матриц на основе СВМПЭ в нейробиологии.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работы по изучению свойств полимеров выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (№18-13-00145). Исследования клеточных моделей выполнены в рамках Государственного задания ИФАВ РАН (№0090-2017-0019) и Программы РАН (Тема № 48.8). При подготовке статьи использовалось оборудование Центра доклинических испытаний ИФАВ РАН и ЦКП ИФАВ РАН.

## ЛИТЕРАТУРА

- Chitnis, T. Weiner, H.L. (2017) CNS inflammation and neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 127(10), 3577-3587. DOI: 10.1172/JCI90609
- Kempuraj, D., Thangavel, R., Natteru, P.A., Selvakumar, G.P., Saeed, D., Zahoor, H., Zaheer, S., Iyer, S.S., Zaheer, A. (2016) Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Spine*, 1(1). PMID: 28127589
- Edmondson, R., Broglie, J.J., Adcock, A.F., Yang, L. (2014) Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay Drug Development Technology*, 12(4), 207-218. DOI: 10.1089/adt.2014.573
- Gurski, L.A., Petrelli, N.J., Jia, X., Farach-Carson, M.C. (2010) 3D Matrices for Anti-Cancer Drug Testing and Development. *Oncology Issues*, 25(1), 20-25. DOI: 10.1080/10463356.2010.11883480
- Fang, Y., Eglén, R.M. (2017) Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. *SLAS Discovery: Advancing Life Sciences R&D*, 22(5), 456-472. DOI: 10.1177/1087057117696795
- Birgersdotter, A., Sandberg, R., Ernberg, I. (2005) Gene expression perturbation *in vitro* - a growing case for three-dimensional (3D) culture systems. *Seminars in Cancer Biology*, 15(5), 405-412. DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.06.009
- Alon, U., Barkai, N., Notterman, D.A., Gish, K., Ybarra, S., Mack, D., Levine, A.J. (1999) Broad patterns of gene expression revealed by clustering analysis of tumor and normal colon tissues probed by oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(12), 6745-6750. PMID: 10359783

- Perou, C.M., Jeffrey, S.S., van de Rijn, M., Rees, C.A., Eisen, M.B., Ross, D.T., Pergamenschikov, A., Williams, C.F., Zhu, S.X., Lee, J.C., Lashkari, D., Shalon, D., Brown, P.O., Botstein, D. (1999) Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(16), 9212-9217. PMID: 10430922
- Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., Boldrick, J.C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J.I., Yang, L., Marti, G.E., Moore, T., Hudson, J., Jr., Lu, L., Lewis, D.B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W.C., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D., Armitage, J.O., Warnke, R., Levy, R., Wilson, W., Grever, M.R., Byrd, J.C., Botstein, D., Brown, P.O., Staudt, L.M. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769), 503-511. DOI: 10.1038/35000501
- Ross, D.T., Scherf, U., Eisen, M.B., Perou, C.M., Rees, C., Spellman, P., Iyer, V., Jeffrey, S.S., Van de Rijn, M., Waltham, M., Pergamenschikov, A., Lee, J.C., Lashkari, D., Shalon, D., Myers, T.G., Weinstein, J.N., Botstein, D., Brown, P.O. (2000) Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. *Nature Genetics*, 24(3), 227-235. DOI: 10.1038/73432
- Virtanen, C., Ishikawa, Y., Honjoh, D., Kimura, M., Shimane, M., Miyoshi, T., Nomura, H., Jones, M.H. (2002) Integrated classification of lung tumors and cell lines by expression profiling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12357-12362. DOI: 10.1073/pnas.192240599
- Schaner, M.E., Ross, D.T., Ciaravino, G., Sorlie, T., Troyanskaya, O., Diehn, M., Wang, Y.C., Duran, G.E., Sikić, T.L., Caldeira, S., Skomedal, H., Tu, I.P., Hernandez-Boussard, T., Johnson, S.W., O'Dwyer, P.J., Fero, M.J., Kristensen, G.B., Borresen-Dale, A.L., Hastie, T., Tibshirani, R., van de Rijn, M., Teng, N.N., Longacre, T.A., Botstein, D., Brown, P.O., Sikić, B.I. (2003) Gene expression patterns in ovarian carcinomas. *Molecular Biology of the Cell*, 14(11), 4376-4386. DOI: 10.1091/mbc.e03-05-0279
- Welsh, J.B., Sapinoso, L.M., Su, A.I., Kern, S.G., Wang-Rodriguez, J., Moskaluk, C.A., Frierson, H.F., Jr., Hampton, G.M. (2001) Analysis of gene expression identifies candidate markers and pharmacological targets in prostate cancer. *Cancer Research*, 61(16), 5974-5978. PMID: 11507037
- Langhans, S.A. (2018) Three-Dimensional *in Vitro* Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 6. DOI: 10.3389/fphar.2018.00006
- Maksimkin, A.V., Senatov, F.S., Anisimova, N.Y., Kiselevskiy, M.V., Zalepugin, D.Y., Chernyshova, I.V., Tilkunova, N.A., Kaloshkin, S.D. (2017) Multilayer porous UHMWPE scaffolds for bone defects replacement. *Materials Science&Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 73, 366-372. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.104
- Maksimkin, A.V., Kharitonov, A.P., Mostovaya, K.S., Kaloshkin, S.D., Gorshenkov, M.V., Senatov, F.S., Chukov, D.I., Tcherdyntsev, V.V. (2016) Bulk oriented nanocomposites of ultrahigh molecular weight polyethylene reinforced with fluorinated multiwalled carbon nanotubes with nanofibrillar structure. *Composites Part B: Engineering*, 94, 292-298. DOI: 10.1016/j.compositesb.2016.03.061
- Maksimkin, A., Kaloshkin, S., Zadorozhnyy, M., Tcherdyntsev, V. (2014) Comparison of shape memory effect in UHMWPE for bulk and fiber state. *Journal of Alloys and Compounds*, 586, S214-S217. DOI: 10.1016/j.jallcom.2012.12.014
- Jakus, A.E., Secor, E.B., Rutz, A.L., Jordan, S.W., Hersam, M.C., Shah, R.N. (2015) Three-dimensional printing

of high-content graphene scaffolds for electronic and biomedical applications. *American Chemical Society Nano*, 9(4), 4636-4648. DOI: 10.1021/acsnano.5b01179

19. Pasca, A.M., Sloan, S.A., Clarke, L.E., Tian, Y., Makinson, C.D., Huber, N., Kim, C.H., Park, J.Y., O'Rourke, N.A., Nguyen, K.D., Smith, S.J., Huguenard, J.R., Geschwind, D.H., Barres, B.A., Pasca, S.P. (2015) Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature Methods*, 12(7), 671-678. DOI: 10.1038/nmeth.3415

20. Worthington, P., Drake, K.M., Li, Z., Napper, A.D., Pochan, D.J., Langhans, S.A. (2017) Beta-hairpin hydrogels as scaffolds for high-throughput drug discovery in three-dimensional cell culture. *Analytical Biochemistry*, 535, 25-34. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.024

21. Lee, S. J., Zhu, W., Nowicki, M., Lee, G., Heo, D.N., Kim, J., Zuo, Y.Y., Zhang, L.G. (2018) 3D printing nano conductive multi-walled carbon nanotube scaffolds for nerve regeneration. *Journal of Neural Engineering*, 15(1), 016018. DOI: 10.1088/1741-2552/aa95a5

22. Wu, S., Duan, B., Lu, A., Wang, Y., Ye, Q., Zhang, L. (2017) Biocompatible chitin/carbon nanotubes composite hydrogels as neuronal growth substrates. *Carbohydrate Polymer*, 174, 830-840. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.06.101

23. Shin, J., Choi, E.J., Cho, J.H., Cho, A.N., Jin, Y., Yang, K., Song, C., Cho, S.W. (2017) Three-Dimensional Electroconductive Hyaluronic Acid Hydrogels Incorporated with Carbon Nanotubes and Polypyrrole by Catechol-Mediated Dispersion Enhance Neurogenesis of Human Neural Stem Cells. *Biomacromolecules*, 18(10), 3060-3072. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00568

24. Martin, C., Merino, S., Gonzalez-Dominguez, J.M., Rauti, R., Ballerini, L., Prato, M., Vazquez, E. (2017) Graphene Improves the Biocompatibility of Polyacrylamide Hydrogels: 3D Polymeric Scaffolds for Neuronal Growth. *Scientific Reports*, 7(1), 10942. DOI: 10.1038/s41598-017-11359-x

25. Struzyna, L.A., Adewole, D.O., Gordian-Velez, W.J., Grovola, M.R., Burrell, J.C., Katiyar, K.S., Petrov, D., Harris, J.P., Cullen, D.K. (2017) Anatomically Inspired Three-dimensional Micro-tissue Engineered Neural Networks for Nervous System Reconstruction, Modulation, and Modeling. *Journal of Visualized Experiments*. 10.3791/55609(123). DOI: 10.3791/55609

Поступила: 18. 06. 2018.  
Принята к публикации: 14. 08. 2018.

## DEVELOPMENT OF 3D CELL CULTURE ON ULTRA-HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYETHYLENE (UHMWPE) AS THE BASIS OF CELLULAR MATRIX

*A.A. Ustyugov<sup>1</sup>\*, M.M. Chicheva<sup>1</sup>, E.A. Lysikova<sup>1</sup>, E.A. Vikhareva<sup>1</sup>, N.A. Sipyagina<sup>1</sup>, A.N. Malkova<sup>1</sup>, E.A. Straumal<sup>1</sup>, E.V. Bovina<sup>1</sup>, F.S. Senatov<sup>2</sup>, A.I. Salimon<sup>2</sup>, A.V. Maksimkin<sup>2</sup>, S.A. Lermontov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, 1 Severnoy proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; \* e-mail: alexey@ipac.ac.ru

<sup>2</sup>National University of Science and Technology, 4 Leninskiy prospekt, Moscow, 119049 Russia

The study is devoted to the development of an artificial material based on the ultrahigh-molecular weight polyethylene (UHMWPE) with a porous or cellular 3D structure as a cellular matrix – a framework for growing cell cultures. The development of such matrix provides support for neuronal cell culture under conditions that mimic those that exist in the living body. Typically, *in vitro* cellular studies are conducted in a 2D format, which limits intercellular interactions, morphology, differentiation, survival, signaling responses, gene expression and proliferation that are found *in vivo*. Here, we propose to use UHMWPE as a material of the cellular matrix, the ultra-high molecular weight polyethylene. UHMWP is a bioinert substance, which allows forming a system of open connected pores needed to provide cellular life conditions with supply of nutrients and oxygen as well as the removal of waste products, the possibility of intercellular communication, etc. As a result, the use of UHMWPE as a cellular matrix will allow to study the processes occurring in cells in the 3D environment.

**Key words:** 3D cell culture modeling; polymers; ultra-high-molecular-weight polyethylene

## ACKNOWLEDGMENTS

Studies of the properties of polymers were carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Project No. 18-13-00145). The research of cellular models is carried out within the framework of the State Assignment of the Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences (No. 0090-2017-0019) and the Program of the Russian Academy of Sciences (Theme No. 48.8). The study was conducted using equipment of Center for Preclinical Trials and Center for collective use of IPAC RAS.