https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319

CC BY 4.0

Технология «орган-на-чипе» в урологии

А.Г. Вардикян[1,2,], С.В. Пятницкая[1,3], В.А. Солнцев[3], Б.И. Шамсов[1], В.Н. Павлов[1,2]*

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа
[2] Институт урологии и клинической онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Республика Башкортостан, Уфа
[3] Институт фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета, Республика Башкортостан, Уфа

*** Контакты:** Вардикян Андраник Гарегинович, e-mail: a@urologufa.ru

Аннотация

Органы-на-чипе (ОНЧ) — это микрожидкостные устройства, используемые для создания биомиметических систем физиологических органов. Система содержит инженерные или естественные миниатюрные ткани, выращенные внутри микрофлюидных чипов. Технология ОНЧ дает возможность воспроизводить многочисленные патологии человека, так как классические модели животных не всегда адекватно предсказывают терапевтическую реакцию у людей. Данная технология может быть промежуточным звеном в системе исследования «животное — человек». Более того, в исследованиях рака ОНЧ имитируют трехмерную иерархическую сложность опухолей *in vivo* и имитируют микроокружение опухоли, являясь практичным экономически и эффективным решением для исследования роста опухоли и скрининга противораковых препаратов. ОНЧ представляют собой компактные и простые в использовании микрофизиологические функциональные единицы, которые имитируют физические и биологические процессы в организме человека. Это расширяет возможность доклинических исследований, таких как моделирование заболеваний или даже разработка диагностических устройств. В связи с этим целью настоящей работы является обзор научной литературы в области микрофлюидных устройств, предназначенных для применения в урологии и онкоурологии.

Ключевые слова: орган-на-чипе, опухоль-на-чипе, полимерные микрофлюидные устройства, почка-на-чипе, мочевой пузырь-на-чипе, простата-на-чипе, тестирование препаратов

Для цитирования: Вардикян А.Г., Пятницкая С.В., Солнцев В.А., Шамсов Б.И., Павлов В.Н. Технология «орган-на-чипе» в урологии. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):311–319. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319

Вардикян Андраник Гарегинович — *аспирант, кафедра урологии с курсом ИДПО, лаборатория стволовых клеток, orcid.org/0009-0009-9735-780X*

Пятницкая Светлана Викторовна — *с.н.с., лаборатория клеточных культур, кафедра внутренних болезней, orcid.org/0000-0002-4317-8146*

Солнцев Вадим Алексеевич — *м.н.с., лаборатория клеточных культур*

Шамсов Бедил Исуфович — *аспирант, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-3065-8711*

Павлов Валентин Николаевич — *д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897*

Organ-on-a-chip Technology in Urology

Andranik G. Vardikian[1,2,], Svetlana V. Piatnitskaia[1,3], Vadim A. Solntsev[3], Bedil I. Shamsov[1], Valentin N. Pavlov[1,2]*

[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[2] Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[3] Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

[*] **Correspondence to:** Andranik G. Vardikian, e-mail: a@urologufa.ru

Andranik G. Vardikian — *Postgraduate Student, Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Stem Cells Laboratory, orcid.org/0009-0009-9735-780X*

Svetlana V. Piatnitskaia — *Senior Research Assistant, Cell Culture Laboratory, Department of Internal Diseases, orcid.org/0000-0002-4317-8146*

Vadim A. Solntsev — *Medical Research Assistant, Cell Culture Laboratory*

Bedil I. Shamsov — *Postgraduate Student, Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-3065-8711*

Valentin N. Pavlov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2125-4897*

Abstract

Organs-on-chips (OOC) refer to microfluidic devices used to create biomimetic systems of physiological organs. The system contains engineered or natural miniature tissues grown inside microfluidic chips. Organ-on-a-chip technology enables numerous human pathologies to be reproduced, since classical animal models may fail to adequately predict the therapeutic response in humans. This technology can be an intermediate link in the animal-human research system. Moreover, in cancer studies, OOC simulate the three-dimensional hierarchical complexity of tumors in vivo and the tumor microenvironment, being an efficient and cost-effective solution for tumor growth studies and cancer drug screening. Organs-on-chips represent compact and easy-to-use microphysiological functional units simulating physical and biological processes in human body. This extends the possibility of preclinical studies, such as disease modeling or even the development of diagnostic devices. In this regard, the present study is aimed at reviewing the scientific literature in the field of microfluidic devices intended for use in urology and oncourology.

Keywords: **organ-on-a-chip, tumor-on-a-chip, polymer microfluidic devices, kidney-on-a-chip, bladder-on-a-chip, prostate-on-a-chip, drug testing**

For citation: **Vardikian A.G., Piatnitskaia S.V., Solntsev V.A., Shamsov B.I., Pavlov V.N. Organ-on-a-chip technology in urology. Creative surgery and oncology. 2023;13(4):311–319. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-311-319**

ВВЕДЕНИЕ

Существует большой интерес к поиску альтернатив испытаниям на животных, поскольку помимо того, что они являются дорогостоящими, трудоемкими и являются не гуманными с этической точки зрения, данные, полученные на животных, часто не позволяют предсказать результаты, полученные в клинических испытаниях на людях [1].

Клеточная и тканевая инженерия прошла путь от двумерных монокультур до сложных трехмерных систем совместного культивирования. Большое внимание уделялось клеточному микроокружению и геометрическому расположению [2]. Принимая во внимание данные задачи, была сконструирована технология «орган-на-чипе». Микроустройства называются чипами, поскольку изначально они были спроектированы с использованием методов микропроизводства, используемых при производстве компьютерных микрочипов [3]. Эта технология позволяет повторять функции на уровне органов и даже на уровне организма. Данная микрожидкостная форма микрофизиологической системы бывает разных размеров и форм, но все они содержат полые каналы, выстланные живыми клетками и тканями, культивируемыми в условиях динамического потока жидкости. Некоторые устройства воссоздают структуры на уровне органов (например, границы между тканями), а также предоставляют соответствующие механические сигналы (например, дыхание и движения, подобные перистальтике), которые необходимы для точного моделирования физиологии органов и болезненных состояний [4]. Путем жидкостного соединения двух или более чипов органов можно создать многоорганные системы человека, которые имитируют физиологию систем органов или даже всего тела. Особый интерес и практическое применение представляет собой создание имитации микроокружения опухоли человека (МОЧ) [5] и доклиническая оценка лекарственных средств [6].

Традиционные тесты *in vivo* на животных моделях являются дорогостоящими и часто не позволяют точно предсказать эффективность и токсичность для человека из-за различных метаболических реакций видов на определенные агенты и вариаций экспрессии некоторых генов, таких как гены цитохрома P450 [7]. Следовательно, различие физиологической среды в организме животных и человека, которое может изменить результаты эффективности лекарств при различных заболеваниях, является основным препятствием для будущего использования испытаний на животных *in vivo* [8]. Что касается исследований рака, в частности, модели животных не воссоздают точное микроокружение опухоли человека и могут демонстрировать различную клеточную биологию и поведение раковой опухоли. Кроме того, этические проблемы принесения в жертву животных являются серьезным препятствием при тестировании многих лекарств на животных [9]. В 2021 году Европейский парламент согласился подавляющим большинством голосов запретить эксперименты на животных, в результате которых в 2017 году погибло около 12 миллионов животных, что свидетельствует о важности поиска альтернатив биологическим анализам, разработанным с использованием других технологий [10]. Таким образом, потенциал использования технологии ОНЧ имеет перспективы для моделирования патологических состояний, воссоздания имитации микроокружения опухоли, подбора и оценки терапевтического эффекта лекарственных препаратов, в том числе противоопухолевых, что отвечает индивидуальному подходу к пациенту.

В данном обзоре мы осветили область применения технологии «орган-на-чипе» в урологии с точки зрения изучения и моделирования как физиологических, так и патологических процессов мочевыделительной системы.

Структура «орган-на-чипе» — ключевые компоненты

ОНЧ представляет собой микрожидкостное устройство, содержащее сети тончайших микроканалов для направления и манипулирования мельчайшими объемами (от пиколитров до миллилитров) жидкостей, разделенных между собой мембраной, что является каркасом (скаффолдом) для 2D- или 3D- клеточных культур (рис. 1) [11]. Более детально ОНЧ состоит из культуры клеток ткани или органа, которые помещаются на специальной платформе с микроканалами для циркуляции питательных веществ и газов. Данная система создает условия, близкие к естественной среде клеток, что позволяет более точно моделировать функцию органа или ткани.

Благодаря данной технологии возможно дублировать процессы, происходящие в организме, и имитировать физиологическую динамику, наблюдаемую в нативных тканях человека, например физиологический поток, биомеханические движения, транспортировку питательных веществ и доставку лекарств в удобной форме [12]. Данная технология предоставляет платформу с новыми возможностями для исследований в области онкологии. ОНЧ для исследования опухолей должны обеспечивать ряд возможностей: введение фармацевтических препаратов или реагентов в виде жидкостей с таким же динамическим потоком, как и для биологических жидкостей; возможность перфузии этих жидкостей; внедрение других датчиков или устройств для контроля результатов, таких как детекторы для биоанализа [13].

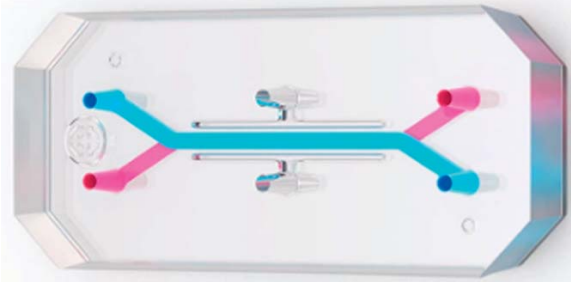

Рисунок 1. Орган-на-чипе
Figure 1. Organ-on-a-chip

Первая микрофлюидная технология был создана в Гарвардском университете, Дональдом Ингбером в 2010 г.— «Легкое-на-чипе», с помощью которого удалось воспроизвести ключевые структурные, функциональные и механические свойства человеческого альвеолярно-капиллярного интерфейса, который является фундаментальной функциональной единицей живого легкого [14]. На настоящий момент опубликованы работы о создании «сердца-на-чипе», «печени-на-чипе» «кишечника-на-чипе», «костного мозга-на-чипе» [15–18].

Технология «орган-на-чипе» нашла свое применение в урологической практике для моделирования опухолей почек, модели мочевого пузыря на чипе для лечения инфекций мочевыводящих путей и моделирования рака мочевого пузыря, модели простаты на чипе для моделирования рака простаты, моделей почек на чипе для определения токсичности лекарственных средств.

Почка

Почечные чипы, выстланные человеческими почечными трубчатыми или гломерулярными клетками, использовались для исследований транспорта лекарств и молекул, реабсорбции и токсичности, а также для моделирования заболеваний (рис. 2) [19]. Например, двухканальный почечный чип, выстланный первичным эпителием проксимальных канальцев, который экспрессирует высокую активность транспортера оттока Р-гликопротеина, воспроизводит специфичную для транспортера токсичность цисплатина, которая наблюдается у пациентов. Подобную модель не удается воспроизвести в статических 2D-культурах или животных моделях [20].

Реабсорбция альбумина и токсичность циклоспорина также были воспроизведены в напечатанном на 3D-принтере почечном чипе, содержащем эпителий проксимальных канальцев человека, помещенный в крошечные цилиндрические структуры, окруженные толстым гелем ECM [21]. Этот подход был расширен за счет печати близко расположенных почечных канальцев и сосудов, выстланных проксимальным эпителием канальцев и почечным эндотелием, в геле, который проявлял активную реабсорбцию через канальцево-сосудистую систему растворенных веществ, сходным с таковым, наблюдаемым *in vivo* [22]. В этой модели была воспроизведена индуцированная гипергликемией дисфункция эндотелиальных клеток, а также ее реверсирование путем введения препарата — ингибитора транспорта глюкозы.

Более того, чип дистальных канальцев почек использовали для изучения патогенеза вызванных вирусом Pseudorabies почечных дисфункций [23]. Вирусная инфекция привела к изменению реабсорбции натрия, нарушению реабсорбционного барьера и изменениям в микрокапиллярах, что может способствовать нарушениям электролитного баланса сыворотки, наблюдаемым у инфицированных вирусом пациентов.

Использование чипа почечного клубочка человека позволило воспроизвести патогенез гипертензивной нефропатии, который связан с повреждением гломерулярного эндотелия [24]. Другой гломерулярный чип, выстланный подоцитами, происходящими из плюрипотентных стволовых клеток человека, взаимодействует с эндотелием клубочков, восстанавливает уровни клиренса с мочой *in vivo* и имитирует токсические эффекты противоракового препарата адриамицина на почечные клетки [25]. Кроме того, почечные эффекты

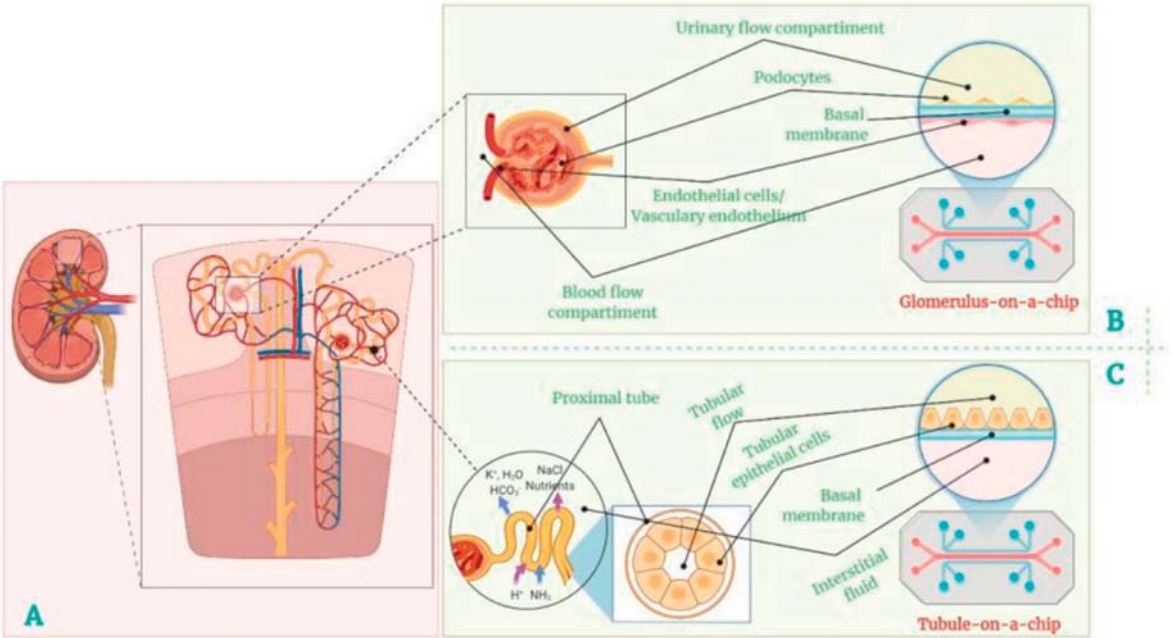

Рисунок 2. Комплекс «почки-на-чипе» для персонализированной медицины: A — почки и нефроны, B — клубочки-на-чипе и C — канальцы-на-чипе [27]

Figure 2. Kidney-on-a-chip complex for personalized medicine: A — kidneys and nephrons, B — glomerulus-on-a-chip, and C — tubule-on-a-chip

аутоиммунного ответа были изучены с использованием чипа почечных клубочков человека [26]. При воздействии сыворотки пациентов, содержащей аутоантитела против подоцитов, в модели чипов развивалась альбуминурия, пропорциональная протеинурии пациентов, и это явление не наблюдалось при использовании сывороток здоровых людей или лиц с первичными дефектами подоцитов.

Простата-на-чипе

Простата является экзокринной железой, которая выделяет питательную и защитную жидкость для сперматозоидов. Она расположена под мочевым пузырем и является частью мужской репродуктивной системы [28]. Рак простаты — наиболее распространенный вид рака, диагностируемый во всем мире у мужчин, характеризуется молекулярными изменениями, вызванными генетическими и эпигенетическими модификациями, ведущими к злокачественной трансформации клеток [29]. Андрогены регулируют развитие простаты и дифференцировку клеток от эмбрионального развития до взрослого, и, таким образом, лучшее понимание ранних взаимодействий между клетками предстательной железы, приводящих к развитию, будет иметь важное значение для раскрытия механизмов, лежащих в основе рака предстательной железы [30, 31]. Было разработано множество исследований в этой области, начиная с обычных 2D-культур и 3D-моделей и заканчивая универсальными предложениями систем простаты-на-чипе. Аналогичным образом, как и для других ранее обсуждавшихся патологий, при раке предстательной железы 2D-культуры клеток не могут обеспечить надлежащую сложность на уровне ткани не только из-за их ограничения одним типом клеток, но также из-за отсутствия в них важных аспектов МОЧ. Схематическое изображение модели простаты-на-чипе представлено на рисунке 3.

С другой стороны, животные модели, которые демонстрируют сложность на уровне тканей *in vivo*, не могут имитировать анатомию или физиологию человека [31]. Для решения этой проблемы были предложены различные инженерные микрофлюидные устройства для одновременного использования нескольких типов клеточных культур. Цзян и соавт. сообщили о разработке модели предстательной железы человека для лучшего понимания взаимодействия эпителия и стромы, где была продемонстрирована роль андрогенов при дифференцировке эпителиальных клеток в сторону функциональных секреторных клеток. При дополнительном использовании клеток аденокарциномы имитировалась модель рака простаты [32].

Основным преимуществом этого устройства является его способность преодолевать невозможность создания долгосрочных двухмерных статических кокультур этих типов клеток из-за их различных требований к культуральной среде.

Модель инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее распространенных причин антибиотикотерапии [34]. Бактериальные инфекции обычно вызваны уропатогенной кишечной палочкой (УКП), которая либо свободно плавает в моче и смывается, когда мочевой пузырь опорожняется, либо образует внутриклеточные колонии. Вполне возможно, что бактерии, живущие в клетках, более устойчивы к иммунной системе и антибиотикам. Существует острая необходимость в лучшем понимании патофизиологии

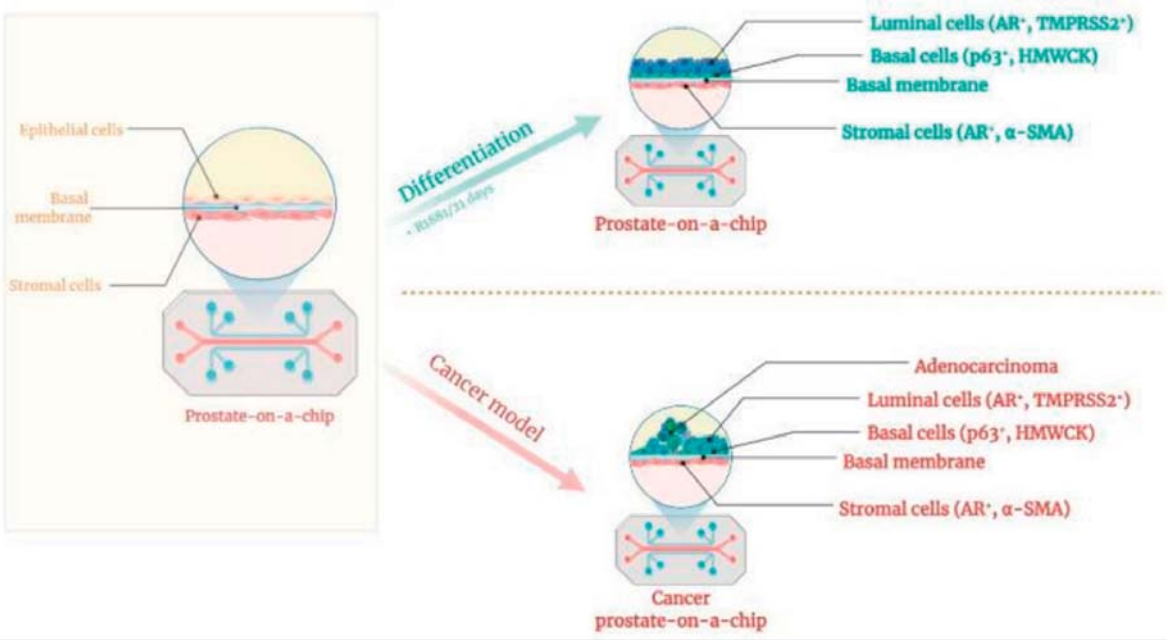

Рисунок 3. Простата-на-чипе [33]
Figure 3. Prostate-on-a-chip [33]

ИМП, особенно ее склонности к рецидивам. Но это трудно изучить на животных моделях вследствие ряда отличий, например, таких: мышиный и человеческий мочевой пузырь отличаются определенными анатомическими особенностями и экспрессией биомаркеров на поверхности эпителия. Существует несколько моделей, имеющих отношение к человеку. Из них большинство моделей ИМП *in vitro* использовали клетки в статической культуре, но ИМП необходимо изучать в контексте уникальных аспектов биофизической среды мочевого пузыря (например, архитектура тканей, моча, поток жидкости и растяжение), то есть в динамической среде [35].

Чтобы изучить вышеописанный процесс, Шарма и соавторы создали «чип мочевого пузыря», который имитирует естественную физиологию (рис. 4). Слой клеток мочевого пузыря находится на дне канала, заполненного разбавленной человеческой мочой с уропатогенными кишечными палочками. После проводилось наблюдение за бактериями и взаимодействием с клетками мочевого пузыря. Затем иммунные клетки из крови человека были добавлены в сосудистый канал под тканью мочевого пузыря, который покрыт эндотелиальными клетками, то есть имитирует кровеносные сосуды. Иммунные клетки быстро преодолевали эндотелиальный барьер, проникнув в ткань мочевого пузыря, и скапливались вокруг мест инфекции. В некоторых случаях они высвобождали содержимое своих клеток, образуя сетчатые ловушки для ловли бактерий. Но эти ловушки не смогли ликвидировать бактерии, живущие внутри клеток мочевого пузыря. Затем антибиотики добавляли в мочу, протекающую по клеткам мочевого пузыря, а также по сосудистому каналу, подобно тому, как лекарства доставлялись в живые ткани человека. Шарма и соавторы обнаружили, что антибиотики действуют на бактерии, находящиеся в клетках мочевого пузыря, медленнее, чем бактерии, свободно плавающие в моче. Кроме того, они обнаружили, что бактерии, живущие колониями в клетках мочевого пузыря, с большей вероятностью выживут после лечения и продолжат повторно заражать другие части ткани.

Представленный здесь чип мочевого пузыря может способствовать нашему пониманию того, как эти бактериальные инфекции развиваются *in vivo* и насколько эффективны антибиотики при их элиминации. Это может помочь исследователям определить наилучшие стратегии лечения, а также обеспечить платформу для быстрого тестирования новых антибиотиков и других методов лечения [36].

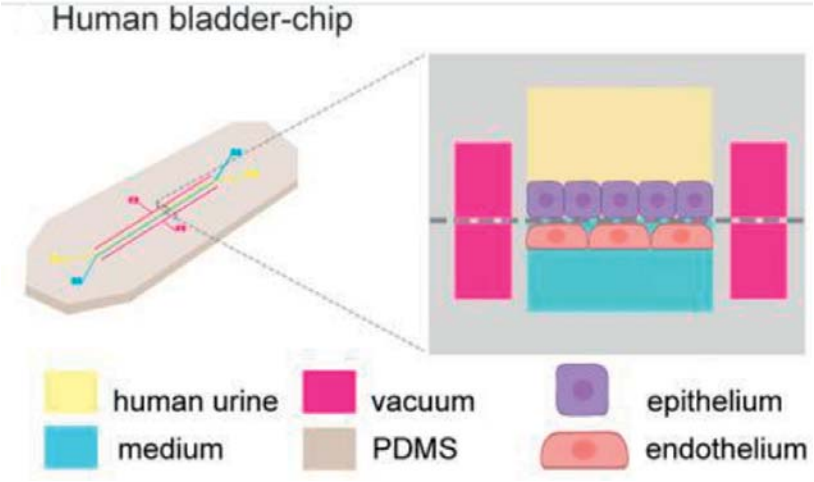

Рисунок 4. Модель «орган-на-чипе» мочевого пузыря: схема чипа мочевого пузыря человека с совместным культивированием линии эпителиальных клеток мочевого пузыря человека (эпителий, сверху) и первичных микрососудистых эндотелиальных клеток мочевого пузыря человека (эндотелиальный, нижний), которые расположены по обе стороны от растяжимой и пористой мембраны [37]
Figure 4. Bladder-on-a-chip model: human bladder chip with co-culture of human bladder epithelial cell line (epithelium, top) and primary human bladder microvascular endothelial cells (endothelial, bottom) located on either side of the stretchable and porous membrane [37]

Моделирование рака мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМЖ) является наиболее распространенным раком мочевыделительной системы и занимает 10-е место в мире по частоте типа рака и чаще поражает мужчин, чем женщин [38]. На данный момент наиболее интенсивно используемыми доклиническими моделями для исследования РМЖ являются 3D-клеточные культуры *in vitro* (клеточные линии, условно перепрограммированные клеточные культуры) и 3D-органоиды, а также модели мышей, индуцированные канцерогеном, *in vivo*, генно-инженерные модели мышей и ксенотрансплантаты, полученные от пациентов [39]. Тем не менее каждая доклиническая модель имеет уникальные особенности, а также различные недостатки, такие как неспособность имитировать микроархитектуру опухоли, микроокружение и гетерогенность опухоли и отсутствие иммунной системы, что не может облегчить переход между доклиническими моделями и клиниками [40].

С этой точки зрения Лю и соавторы [41] стремились реконструировать микроокружение мочевого пузыря путем совместного культивирования четырех типов клеток в двухслойное микрофлюидное устройство (рис. 5). Изготовленное устройство, подключенное к перфузионному оборудованию, включало четыре косвенно связанные камеры клеточных культур (клетки рака мочевого пузыря, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки), канальные единицы внеклеточного матрикса (ВМ) и каналы культуральной среды. Таким образом, используя микрофлюидную технологию, четырем типам клеток было позволено одновременно взаимодействовать через растворимые биологические факторы и метаболиты, которые, как оказалось, диффундировали через звенья канала ВМ между камерами клеточных культур в динамической установке, обеспечиваемой непрерывной перфузией среды. Данная система оказалась хорошей платформой для паттернов подвижности клеток и фенотипического изменения стромальных клеток, а также путем генерации ретикулярных структур на основе клеток рака мочевого пузыря, и открыла перспективу внедрения органов-на-чипе для прецизионной медицины, поскольку опухолевые клетки, обработанные различной клинической неоадъювантной химиотерапией, показали разные реакции на лечение, выявив

лекарственную чувствительность опухолевых клеток в этой экспериментальной установке [42].

Преимущества и проблемы органов-на-чипе в урологии

Экспериментальные исследования показали, что микрофлюидная технология «орган-на-чипе» может функционировать для скрининга недавно разработанных противоопухолевых соединений, клеточных и нанотехнологических методов лечения, улучшения условий терапии и оценки эффектов, в том числе побочных, комбинированной терапии *in vivo*, имитируя микроокружение. Микрофлюидная технология обеспечивает перфузию среды для культивирования клеток через тканевые структуры и поддерживает биомеханические стимулы. Более того, во время эксперимента доступ к клеткам или средам для дозирования, отбора проб и анализа низкомолекулярных соединений (антител, гормонов, лекарств и т. д.) дает неоспоримое преимущество перед животными и другими статическими моделями, включая сфероиды и органоидные культуры. ОНЧ обладают превосходством над статическими моделями благодаря контролю условий клеточных культур и фармакокинетике [43].

Определенные преимущества ОНЧ сделали их бесспорной платформой для клинических исследований. Тем не менее клинические испытания требуют времени, и микрофлюидная технология по-прежнему конкурирует с тестированием на животных для прогнозирования клинических ответов. Более того, ОНЧ не считаются такими простыми в обращении, как обычные статические модели. Несмотря на то что они допускают длительные эксперименты и минимальное участие пользователя, техническая надежность остается проблемой, поскольку компактные и сложные микрофлюидные устройства используют несколько параметров, которые одновременно работают для достижения оптимальной функциональности. Образование пузырьков воздуха или риск непреднамеренного заражения в точках соединения являются наиболее распространенными факторами, которые могут привести к провалу эксперимента [44].

ОНЧ являются альтернативой для исследований на животных и 3D-культуральных анализов, но все еще нуждаются в развитии для прогнозирования клинических ответов.

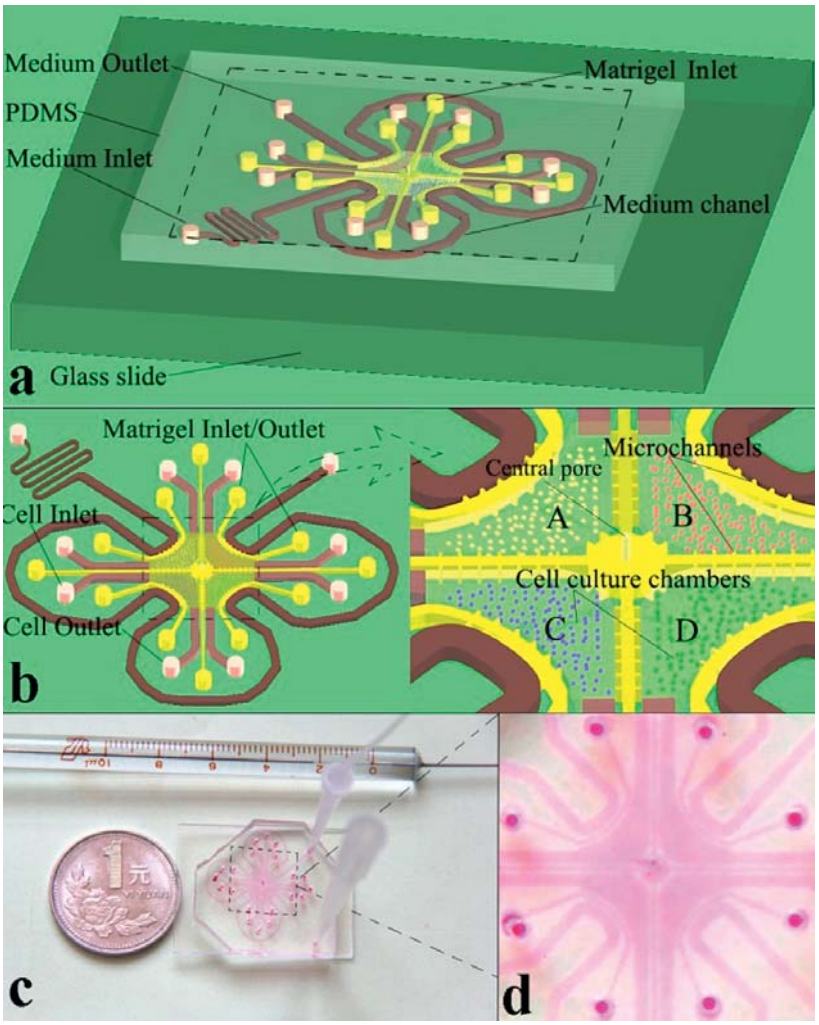

Рисунок 5. Чертеж и прототип микрофлюидного устройства: a — вся конструкция, схематическая иллюстрация устройства; b — увеличенные иллюстрации устройства; c — микрофлюидное устройство, подключенное к перфузионному оборудованию; d — увеличенный разрез прототипа [41]

Figure 5. Drawing and prototype of the microfluidic device: a — entire structure, schematic illustration of the device; b — enlarged illustrations of the device; c — microfluidic device connected to perfusion device; d — enlarged sectional view of the prototype [41]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели недавний прогресс в технологии ОНЧ в урологии. Микрожидкостные чипы привлекли внимание исследователей во всем мире, и были достигнуты большие научные успехи. Было разработано и подготовлено большое количество ОНЧ и имитация ряда физиологических свойств органов человека. Конечная цель — интегрировать органы на чип и построить более сложную модель с несколькими органами, что в итоге приведет к созданию «человека-на-чипе». Хотя технология ОНЧ быстро развивается, теория «человек-на-чипе» остается весьма далекой. ОНЧ предлагают многообещающую альтернативу традиционным 2D/3D статическим культурам и даже моделям *in vivo*, которые не имеют сходства с человеческой анатомией и/или физиологией. Данные микрожидкостные устройства обладают потенциалом для проведения соответствующих доклинических исследований по разработке новых методов лечения, включая противораковые препараты, и позволяют получить новые данные для лучшего понимания механизмов патогенеза.

Модели ОНЧ, воспроизводящие физиологическое микроокружение, рассматриваются как многообещающие и более реалистичные альтернативы для исследования метастазирования, распределения и механизма распространения опухоли. Используя микрофлюидные технологии, модели ОНЧ могут имитировать сложность опухолей и могут более точно использоваться

для прогнозирования терапевтической эффективности и токсичности лекарств или побочных эффектов. Хотя ОНЧ очень точно имитируют функции нативных органов, необходимо учитывать, что большинство клеточных культур взаимодействуют с полимерными субстратами и пористыми полимерными мембранами, воспроизводя физиологическую микросреду. Таким образом, свойства полимерного материала, такие как шероховатость поверхности, смачиваемость и механические свойства, существенно влияют на адгезию и пролиферацию клеток.

Кроме того, размер пористости и биоразлагаемость влияют на миграцию и жизнеспособность клеток. В то время как в большинстве исследований показано использование обычных синтетических полимеров, полезных для изготовления ОНЧ, в других исследованиях используются менее распространенные полимерные структуры с улучшенной цитосовместимостью, смачиваемостью или механической стабильностью. Хотя есть место для более глубоких исследований для оптимизации свойств материалов и методов изготовления. Модели ОНЧ добавляют необходимые шаги в персонализированную медицину для создания высокоточных лекарств с возможностью использования биопсии пациента, которая может быть расширена *in vitro*. Кроме того, модели ОНЧ позволяют оценить на предмет рентабельности методы лечения, которые особенно эффективны для этого пациента.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о финансировании. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Sponsorship data. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fabre K., Berridge B., Proctor W.R., Ralston S., Will Y., Baran S.W., et al. Introduction to a manuscript series on the characterization and use of microphysiological systems (MPS) in pharmaceutical safety and ADME applications. Lab Chip. 2020;20(6):1049–57. DOI: 10.1039/c9lc01168d
2. Park S.M., Eom S., Hong H., Yoon J., Lee S.J., Kim B.Ch., et al. Reconstruction of in vivo-like in vitro model: enabling technologies of microfluidic systems for dynamic biochemical/mechanical stimuli. Microelectron Eng. 2019;203–204:6–24. DOI: 10.1016/j.mee.2018.10.010
3. Wu Q., Liu J., Wang X., Feng L., Wu J., Zhu X., et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. Biomed Eng Online. 2020;19(1):9. DOI: 10.1186/s12938-020-0752-0
4. Sun W., Luo Z., Lee J., Kim H., Lee K., Tebon P., et al. Organ-on-a-chip for cancer and immune organs modeling. Adv Healthc Mater. 2019;8:1801363. DOI: 10.1002/adhm.201801363
5. Trujillo-de Santiago G., Flores-Garza B.G., Tavares-Negrete J.A., Lara-Mayorga I.M., González-Gamboa I., Zhang Y.S., et al. The Tumor-on-Chip: recent advances in the development of microfluidic systems to recapitulate the physiology of solid tumors. Materials. 2019;12:2945. DOI: 10.3390/ma12182945
6. Vormann M.K., Gijzen L., Hutter S., Boot L., Nicolas A., van den Heuvel A., et al. Nephrotoxicity and kidney transport assessment on 3D perfused proximal tubules. AAPS J. 2018;20:90. DOI: 10.1208/s12248-018-0248-z
7. Kramlinger V.M., Dalvie D., Heck C.J.S., Kalgutkar A.S., O'Neill J., Su D., et al. Future of biotransformation science in the pharmaceutical industry. Drug Metab Dispos. 2022;50(3):258–67. DOI: 10.1124/dmd.121.000658
8. Lee S.J., Lee H.A. Trends in the development of human stem cell-based non-animal drug testing models. Korean J Physiol Pharmacol. 2020;24(6):441–52. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.6.441
9. Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research — experimental and ethical concerns. An Acad Bras Cienc. 2019;91(suppl 1):e20170238. DOI: 10.1590/0001-3765201720170238
10. European Parliament [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: https://www.Europarl.Europa.Eu/Plenary/En/Vod.Html?Mode=chapter&vodLanguage=EN&vodId=6ea360e5-0dd3-Decd-2a72-642c028c0a34&date=20210708#
11. Ma C., Peng Y., Li H., Chen W. Organ-on-a-Chip: a new paradigm for drug development. Trends Pharmacol Sci. 2021;42(2):119–33. DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.009
12. Liu X., Fang J., Huang S., Wu X., Xie X., Wang J., et al. Tumor-on-a-Chip: from bioinspired design to biomedical application. Microsyst Nanoeng. 2021;7:50. DOI: 10.1038/s41378-021-00277-8
13. Ingber D.E. Developmentally inspired human "Organs on Chips". Development. 2018;145(16):dev156125. DOI: 10.1242/dev.156125
14. Huh D., Matthews B.D., Mammoto A., Montoya-Zavala M., Hsin H.Y., Ingber D.E. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. Science. 2010;328(5986):1662–8. DOI: 10.1126/science.1188302
15. Paloschi V., Sabater-Lleal M., Middelkamp H., Vivas A., Johansson S., van der Meer A., et al. Organ-on-a-chip technology: a novel approach to investigate cardiovascular diseases. Cardiovasc Res. 2021;117(14):2742–54. DOI: 10.1093/cvr/cvab088
16. Ma L.-D., Wang Y.-T., Wang J.-R., Wu J.-L., Meng X.-S., Hu P., et al. Design and fabrication of a liver-on-a-chip platform for convenient, highly efficient, and safe in situ perfusion culture of 3D hepatic spheroids. Lab Chip. 2018;18:2547–62. DOI: 10.1039/c8lc00333e
17. Marrero D., Pujol-Vila F., Vera D., Gabriel G., Illa X., Elizalde-Torrent A., et al. Gut-on-a-chip: Mimicking and monitoring the human intestine. Biosens Bioelectron. 2021;181:113156. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113156
18. Chou D.B., Frismantas V., Milton Y., David R., Pop-Damkov P., Ferguson D., et al. On-chip recapitulation of clinical bone marrow toxicities and patient-specific pathophysiology. Nat Biomed Eng. 2020;4(4):394–406. DOI: 10.1038/s41551-019-0495-z
19. Soo J.Y.-C., Jansen J., Masereeuw R., Little M.H. Advances in predictive in vitro models of drug-induced nephrotoxicity. Nat Rev Nephrol. 2018;14:378–93. DOI: 10.1038/s41581-018-0003-9
20. Lee J., Kim S. Kidney-on-a-Chip: a new technology for predicting drug efficacy, interactions, and drug-induced nephrotoxicity. Curr Drug Metab. 2018;19(7):577–83. DOI: 10.2174/1389200219666180309101844
21. Homan K.A., Kolesky D.B., Skylar-Scott M.A., Herrmann J., Obuobi H., Moisan A., et al. Bioprinting of 3D convoluted renal proximal tubules on perfusable chips. Sci Rep. 2016;6:34845. DOI: 10.1038/srep34845
22. Lin N.Y.C., Homan K.A., Robinson S.S., Kolesky D.B., Duarte N., Moisan A., et al. Renal reabsorption in 3D vascularized proximal tubule models. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(12):5399–404. DOI: 10.1073/pnas.1815208116
23. Wang J., Wang C., Xu N., Liu Z.F., Pang D.W., Zhang Z.L. A virus-induced kidney disease model based on organ-on-a-chip: Pathogenesis exploration of virus-related renal dysfunctions. Biomaterials. 2019;219:119367. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119367
24. Ross E.J., Gordon E.R., Sothers H., Darji R., Baron O., Haithcock D., et al. Three dimensional modeling of biologically relevant fluid shear stress in human renal tubule cells mimics in vivo transcriptional profiles. Sci Rep. 2021;11:14053. DOI: 10.1038/s41598-021-93570-5
25. Musah S., Mammoto A., Ferrante T.C., Jeanty S.S.F., Hirano-Kobayashi M., Mammoto T., et al. Mature induced-pluripotent-stem-cell-derived human podocytes reconstitute kidney glomerular-capillary-wall function on a chip. Nat Biomed Eng. 2017;1:0069. DOI: 10.1038/s41551-017-0069
26. Roye Y., Bhattacharya R., Mou X., Zhou Y., Burt M.A., Musah S. A personalized glomerulus chip engineered from stem cell-derived epithelium and vascular endothelium. Micromachines (Basel). 2021;12(8):967. DOI: 10.3390/mi12080967

27. Tiong H.Y., Huang P., Xiong S., Li Y., Vathsala A., Zink D. Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models. Mol Pharm. 2014;11:1933–48. DOI: 10.1021/mp400720w
28. Petrosyan A., Cravedi P., Villani V., Angeletti A., Manrique J., Renieri A., et al. A glomerulus-on-a-chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier. Nat Commun. 2019;10: 3656. DOI: 10.1038/s41467-019-11577-z
29. Sekhoacha M., Riet K., Motloung P., Gumenku L., Adegoke A., Mashele S. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. Molecules. 2022;27(17):5730. DOI: 10.3390/molecules27175730
30. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C., et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. Nat Genet. 2020;52:790–9. DOI:10.1038/s41588-020-0664-8
31. Lamb L.E., Knudsen B.S., Miranti C.K. E-cadherin-mediated survival of androgen-receptor-expressing secretory prostate epithelial cells derived from a stratified in vitro differentiation model. J Cell Sci. 2010;123:266–76. DOI: 10.1242/jcs.054502
32. Al-Samadi A., Poor B., Tuomainen K., Liu V., Hyytiäinen A., Suleymanova I., et al. In vitro humanized 3D microfluidic chip for testing personalized immunotherapeutics for head and neck cancer patients. Exp Cell Res. 2019;383(2):111508. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111508
33. Jiang L., Ivich F., Tahsin S., Tran M., Frank S.B., Miranti C.K., et al. Human stroma and epithelium co-culture in a microfluidic model of a human prostate gland. Biomicrofluidics. 2019;13(6):064116. DOI: 10.1063/1.5126714
34. Wagenlehner F.M.E., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Koves B., Kranz J., Pilatz A., et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Nat Rev Urol. 2020;17(10):586–600. DOI: 10.1038/s41585-020-0362-4
35. Del Piccolo N., Shirure V.S., Bi Y., Goedegebuure S.P., Gholami S., Hughes C.C.W., et al. Tumor-on-chip modeling of organ-specific cancer and metastasis. Adv Drug Deliv Rev. 2021;175:113798. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.008
36. Sharma K., Dhar N., Thacker V.V., Simonet T.M., Signorino-Gelo F., Knott G.W., et al. Dynamic persistence of UPEC intracellular bacterial communities in a human bladder-chip model of urinary tract infection. Elife. 2021;10:e66481. DOI: 10.7554/eLife.66481
37. Galateanu B., Hudita A., Biru E.I., Iovu H., Zaharia C., Simsensohn E., et al. Applications of polymers for organ-on-chip technology in urology. Polymers (Basel). 2022;14(9):1668. DOI: 10.3390/polym14091668
38. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
39. Zhu S., Zhu Z., Ma A.-H., Sonpavde G.P., Cheng F., Pan C. Preclinical models for bladder cancer research. Hematol Clin. 2021;35:613–32. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.02.007
40. Fan W., Xiong Q., Ge Y., Liu T., Zeng S., Zhao J. Identifying the grade of bladder cancer cells using microfluidic chips based on impedance. Analyst. 2022;147(8):1722–9. DOI: 10.1039/d2an00026a
41. Liu P.F., Cao Y.W., Zhang S.D., Zhao Y., Liu X.G., Shi H.Q., et al. A bladder cancer microenvironment simulation system based on a microfluidic co-culture model. Oncotarget. 2015;6(35):37695–705. DOI: 10.18632/oncotarget.6070
42. Xu X.-D., Shao S.-X., Cao Y.-W., Yang X.-C., Shi H.-Q., Wang Y.-L., et al. The study of energy metabolism in bladder cancer cells in co-culture conditions using a microfluidic chip. Int J Clin Exp Med. 2015;8:12327. PMID: 26550142
43. Imparato G., Urciuolo F., Netti P.A. Organ on chip technology to model cancer growth and metastasis. Bioengineering (Basel). 2022;9(1):28. DOI: 10.3390/bioengineering9010028
44. Shourabi A.Y., Kashaninejad N., Saidi M.S. An integrated microfluidic concentration gradient generator for mechanical stimulation and drug delivery. J Sci Adv Mater Devices. 2021;6:280–90. DOI: 10.1016/j.jsamd.2021.02.009