

## РАЗРАБОТКА НЕИНВАЗИВНОГО СРЕДСТВА ОТБОРА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

**Егорова В.В.** (федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Международный научный центр SCAMT)

**Научный руководитель – к.б.н., ведущий научный сотрудник Юнусбаев Б.Б.** (федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»), Международный научный центр SCAMT)

Работа направлена на разработку неинвазивного устройства для сбора микробиоты тонкого кишечника человека. Неинвазивные устройства с возможностью естественного вывода из организма высоко востребованы для метагеномных исследований заболеваний человека. Реализованы технологии 3D моделирования, SLA 3D печати, 3D гель-экструзионной печати, а также тестирования компонентов полученного прототипа *in vitro*.

В настоящее время проведено 3D моделирование устройства (капсулы), подобраны биосовместимые материалы, реализованы различные компоненты с помощью SLA 3D печати, 3D гель-экструзионной печати, а также проведено тестирования компонентов полученного прототипа *in vitro*.

**Введение.** Кишечная микробиота играет важную роль во внутренней среде организма, поддерживает важнейшие физиологические функции иммунитета, включая защиту организма-хозяина от патогенов и участие в иммунных ответах на инфекции. Развитие высокопроизводительного секвенирования открыло широкие возможности для исследования микробиоты кишечника человека методами метагеномного анализа. В настоящее время большинство метагеномных исследований кишечника человека основаны на выделении микробной ДНК из образцов кала. Анализ метагеномных данных, основанный на заборе кала, является легкодоступным, однако отражает микробный состав различных частей ЖКТ суммарно, что является проблемой для интерпретации. Между тем эксперименты на модельных животных показывают, что ключевую роль в регуляции иммунной системы играет микробиота тонкого кишечника. Таким образом, необходимы точные методы забора микробиоты из тонкого кишечника и минимизация контаминации из других отделов. Для этих целей в настоящее время используются сайт-специфичная биопсия и эндоскопия кишечника, которые являются инвазивными и применяются только при тяжелых заболеваниях кишечника. Ввиду актуальности изучения микробиоты для широкого круга заболеваний человека все большее внимание привлекает проблема разработки неинвазивных средств забора микробиоты (Tang et al., 2020). Одним из перспективных решений является использование технологии 3D печати капсул с заданными свойствами. Данная технология протестирована на животных моделях однако предложенные решения не дают надежно воспроизводимые результаты и не предусматривают защиту от контаминации, что существенно искажает метагеномные данные (Nejati et al., 2021, Chen et al., 2020). Отечественных аналогов данной разработки на сегодняшний день нет.

**Основная часть.** Суть предлагаемой нами решения проблемы состоит в применении технологий SLA 3D печати и гель-экструзионной 3D печати в разработке неинвазивной капсулы для отбора микробиоты тонкого кишечника. Устройство существенно отличается от существующих аналогов уникальной конструкцией, которая позволяет добиться блокировки забора биоматериала в толстом кишечнике, препятствуя искажению полученных данных. Кроме того, капсула имеет относительно простой дизайн, а использование аддитивных

технологий 3D печати могут позволить конечному девайсу выйти на уровень промышленного производства и доступа к конечному пользователю в будущем.

Предложены 3D модели прототипов, которые включают в себя комплектующие с различным механизмом действия. Капсула заключена в pH-селективную оболочку, что сообщает ей энтеросолюбильную активность для защиты от разрушения в кислой среде желудка с последующим релизом основного тела капсулы в тонком кишечнике. Корпус прототипов капсулы изготовлен методом SLA 3D печати из модельной фотополимерной смолы NanoClear и включает в себя 2-3 части (в зависимости от прототипа) с герметичным резьбовым соединением. Основное комплектующее прототипа содержит камеру для активного вещества сорбционного или осмотического действия, окруженную полупроницаемой мембраной. Исследуемые активные вещества отличаются высокой доступностью и низкой стоимостью. В тело капсулы включены гидрогелевые покрытия с контролируемым профилем набухания и специфичным действием по времени пребывания в отделах ЖКТ с целью закрытия капсулы после непосредственно отбора целевого биоматериала. Для создания данных покрытий и включения их в внутреннее содержимое капсулы реализован метод гель-экструзионной 3D печати. Разработана рецептура чернил на основе гидрогелей альгината кальция и натрия и хитозана, измерены их реологические свойства и оптимизированы параметры 3D печати.

Капсула и ее комплектующие проходят испытания на разработанных моделях в условиях *in vitro*.

**Выводы.** Разработан и предложен прототип неинвазивного девайса (капсулы) для сайт-специфичного отбора микробиоты тонкого кишечника, а также обнаружения и измерения возможных цитотоксических эффектов. Исследуемый прототип показывает удовлетворительные результаты в отношении механической прочности корпуса и отвержденных гидрогелевых покрытий. На данный момент прототипы девайса проходят испытания на *in vitro* моделях, симулирующей внутреннюю среду отделов ЖКТ. После успешного прохождения тестов в условиях *in vitro*, капсула может быть рекомендована к тестам на лабораторных животных (*in vivo*).