

## ПЕЧІНКОВІ ОРГАНОЇДИ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Циганенко А.Є., здобувачка вищої освіти ступеня магістр

Гордієнко Ю. А., к. біол. н., доцентка

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро

alina.tsyganenko@gmail.com

У сучасній ветеринарній практиці під час корекції термінальних станів печінки у тварин, зокрема декомпенсованого цирозу або гострої печінкової недостатності, традиційна фармакотерапія часто виявляється малоефективною. Водночас трансплантація цілісного органа залишається вкрай обмеженою через технічну складність оперативного втручання та брак донорського матеріалу. Тому існує гостра потреба у розробці ефективних методів відновлення функцій печінки, серед яких використання печінкових органоїдів є одним із найперспективніших напрямів сучасної регенеративної біомедицини. Наукове обґрунтування застосування органоїдів базується на сукупності чинників, що охоплюють їхню структуру, метаболічну стабільність та видоспецифічність [1].

Органоїди є тривимірними клітинними системами, що формуються *in vitro* зі стовбурових клітин дорослого організму та мають потенціал до відтворення морфологічних, функційних і метаболічних характеристик тканини печінки [2]. Завдяки здатності реконструювати паренхіму органоїди тривалий час зберігають незмінним свій фенотип і метаболічний профіль. Синтез альбуміну, факторів зсідання крові та експресія ізоферментів системи цитохрому P450 (CYP3A4, CYP2C9) дозволяють використовувати ці структури для вивчення фармакокінетики та моделювання патологічних процесів у конкретних видів тварин.

В основі формування печінкових органоїдів знаходиться складна взаємодія внутрішньоклітинних сигнальних шляхів Wnt/ $\beta$ -катенін, Notch та TGF $\beta$ , що детермінує проліферацію та диференціацію клітин у відповідь на сигнали мікрооточення [3]. Одним із компонентів, що забезпечує ці сигнали, є міжклітинний матрикс [4]. У лабораторній практиці використовують біоміметичні гідрогелі, збагачені ламініном, колагеном IV типу, ентактином, гепарансульфатом та факторами росту (IGF, FGF, TGF $\beta$ , HGF), що дозволяє відтворити мікрооточення, максимально наближене до фізіологічних параметрів печінки [5]. Взаємодія міжклітинного матриксу з інтегриновими рецепторами клітин зумовлює адгезію, міграцію, поляризацію та диференціацію клітин, що зрештою призводить до формування структур, подібних до печінкових часточок. Така просторова організація забезпечує функційну зрілість гепатоцитів, що виявляється у їхній синтетичній, детоксикаційній та метаболічній активності [6].

Перевагою печінкових органоїдів є можливість прецизійного моделювання видоспецифічних гепатопатій. При моделюванні фіброзу в органоїдних структурах спостерігається активація зірчастих клітин печінки та їхнє перетворення на

міофібробласти. Останні характеризуються інтенсивною експресією  $\alpha$ -актину гладеньких м'язів, що безпосередньо корелює із патологічним накопиченням компонентів міжклітинного матриксу [7]. Відповідність такої системної відповіді процесам тканинного ремоделювання *in vivo* дозволяє верифікувати молекулярні механізми фіброгенезу. Це створює умови для аналізу ранніх етапів патогенезу, які наразі залишаються недоступними для стандартної прижиттєвої клінічної діагностики.

Фармакологічні та токсикологічні дослідження становлять один із ключових напрямів практичного застосування печінкових органодів. Завдяки стабільній активності ферментів системи цитохрому P450 органодиди здатні відтворювати процеси біотрансформації лікарських засобів і ксенобіотиків [2]. Це дозволяє оцінювати гепатотоксичність препаратів на ранніх етапах розробки, суттєво знижуючи ризики побічних ефектів при подальшому клінічному застосуванні. У ветеринарній медицині такий підхід є досить вагомим, оскільки враховує видоспецифічні особливості метаболізму, що безпосередньо впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів. Крім того, здатність органодидів зберігати генетичний та епігенетичний профіль донора дозволяє здійснювати індивідуальний пошук препаратів і верифікацію схем лікування, що набуває особливої актуальності при лікуванні хронічних гепатопатій із варіативним клінічним перебігом, забезпечуючи високу ефективність терапії [2].

Завдяки збереженню специфічної будови та міжклітинних контактів, печінкові органодиди демонструють високу життєздатність після трансплантації, повністю інтегруючись у паренхіму реципієнта. В ушкодженій тканині органодиди диференціюються у функційні гепатоцити або холангіоцити, ініціюючи процеси репарації через секрецію факторів росту HGF, VEGF, IGF, цитокінів та екзосом. Така активність стимулює ангіогенез, посилює ендогенний регенеративний потенціал органа та сприяє пригніченню прозапальних цитокінів TNF $\alpha$  і IL6 [2]. При цьому використання аутологічних структур дозволяє повністю нівелювати ризик імунного відторгнення, забезпечуючи тривале функціонування без необхідності супутньої імуносупресивної терапії.

Попри значний науковий потенціал, широке впровадження печінкових органодидів обмежене низкою технологічних нюансів. Основною проблемою залишається відсутність васкуляризації, що зумовлює гіпоксію та метаболічну активність. Крім того, неповний клітинний склад моделей, зокрема дефіцит імунних клітин, ендотелію та макрофагів (клітин Купфера), обмежує точність відтворення складних системних патологій [8]. Додатковими критичними факторами є відсутність уніфікованих протоколів культивування та потенційні ризики накопичення генетичних мутацій при тривалому вирощуванні клітинних ліній.

Сучасні наукові стратегії спрямовані на подолання зазначених викликів шляхом інтеграції органодидних систем із новітніми біоінженерними технологіями. Впровадження мікрофлюїдних систем типу «organ-on-a-chip» дозволяє імітувати

динаміку кровотоку та покращувати живлення тканини [9]. Перспективним також є поєднання органоїдів із мезенхімальними стовбуровими клітинами або їхніми екзосомами. Такий підхід забезпечує синергічний ефект завдяки одночасному впливу на ключові ланки патогенезу: пригнічення запалення, інгібування фіброгенезу та посилення ендогенної регенерації.

Отже, впровадження органоїдних технологій у ветеринарну медицину дозволяє поглиблено вивчати патогенез гепатобіліарних захворювань, розробляти безпечні та ефективні лікарські засоби, а також створювати інноваційні стратегії регенеративної терапії. Подальший розвиток напряду дозволить кардинально змінити протоколи лікування патологій печінки у тварин, забезпечуючи перехід від симптоматичного підтримання до повноцінного відновлення структури та функцій органа на клітинному рівні, а поєднання із біоінженерними технологіями – до впровадження персоналізованої ветеринарної медицини нового покоління. Крім того, застосування печінкових органоїдів формує підґрунтя для суттєвого зменшення використання тварин у експериментальних дослідженнях.

### Література:

1. Csukovich G., Pratscher B., Burgener I. A. The World of Organoids: Gastrointestinal Disease Modelling in the Age of 3R and One Health with Specific Relevance to Dogs and Cats. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 2022. Vol. 12. No. 18. P. 2461. DOI: 10.3390/ani12182461.
2. Baquerre C., Montillet G., Pain B. Liver organoids in domestic animals: an expected promise for metabolic studies. *Veterinary Research*. 2021. Vol. 52. No. 1. P. 47. DOI: 10.1186/s13567-021-00916-y.
3. Development and Transformation of Veterinary Experimental In Vitro Models: From 2D Culture to 3D Organoids / X. Hu, Y. Xie, J. Wang, X. Zhang, R. Wu. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 2026. Vol. 16. No. 3. P. 469. DOI: 10.3390/ani16030469.
4. Velasco V., Shariati S. A., Esfandyarpour R. Microtechnology-based methods for organoid models. *Microsystems & Nanoengineering*. 2020. Vol. 6. No. 1. P. 76. DOI: 10.1038/s41378-020-00185-3.
5. Liver organoids: a promising three-dimensional model for insights and innovations in tumor progression and precision medicine of liver cancer / Y. Chen, Y. Liu, S. Chen et al.]. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1180184. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1180184.
6. Two-dimensional vascularized liver organoid on extracellular matrix with defined stiffness for modeling fibrotic and normal tissues / L. Ma, L. Yin, H. Zhu, J. Li, D. Wang. *Journal of Tissue Engineering*. 2024. Vol. 15. P. 20417314241268344. DOI: 10.1177/20417314241268344.
7. Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis / Y. Bao, L. Wang, H. Pan [et al.]. *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 666138. DOI: 10.3389/fphys.2021.666138.

8. Toward Transplantation of Liver Organoids: From Biology and Ethics to Cost-effective Therapy / M. J. M. ten Dam, G. W. J. Frederix, R. M. T. ten Ham, L. J. W. van der Laan, K. Schneeberger. *Transplantation*. 2023. Vol. 107. No. 8. P. 1706–1717. DOI: 10.1097/TP.0000000000004520.

9. Validating Well-Functioning Hepatic Organoids for Toxicity Evaluation / S. Y. Choi, T. H. Kim, M. J. Kim [et al.]. *Toxics*. 2024. Vol. 12. No. 5. P. 371. DOI: 10.3390/toxics12050371.